



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



Année 2015

Thèse N° 104/15

LA TUBERCULOSE MULTIFOCALE

EXPERIENCE DU SERVICE DE PNEUMOLOGIE A L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/05/2015

PAR

Mme. AZZEDDINE RAJAE

Née le 17 Octobre 1989 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tuberculose multifocale - Immunocompétent - Anatomopathologie
Bactériologie - Traitement antibacillaire

JURY

M. BENJELLOUN MOHAMED CHAKIB.....PRESIDENT
Professeur de Pneumo-phtisiologie

M. OUARSSANI AZIZ..... RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pneumo-phtisiologie

M. EL BIAZE MOHAMMED.....
Professeur de Pneumo-phtisiologie

M. ROUIMI ABDELHADI.....
Professeur de Neurologie

} JUGES

LISTE DES ABREVIATIONS

AEG	: Altération de l'état général
AT	: Antécédent de tuberculose
BAAR	: Bacille Acido-Alcool-résistant
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
BK	: Bacille de Koch
BKc	: Recherche de BK dans les crachats
CD4	: Cluster Differentiation 4
ECBU	: Examens cyto-bactériologiques des urines
EMB	: Etambutol
IDR	: Intradermoréaction
IFN	: Interféron Gamma
INH	: Isoniazide
ITBL	: Infection tuberculeuse latente
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
LDH	: Lacticodéshydrogénase
NFS	: Numération Formule Sanguine
NC	: Notion de contagé tuberculeux
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction IRM
PO	: Per-os

- PZA : Pyrazinamide
- RAU : Rétention aiguë d'urines
- RMP : Rifampicine
- TDM : Tomodensitométrie
- TOA : Tuberculose ostéoarticulaire
- TTT : Traitement
- UCR : urétrocystographie rétrograde
- UPA : urétéropyélographie antérograde
- UPR : urétéropyélographie rétrograde
- VIH : Virus de l'Immuno-déficience Humaine
- VS : Vitesse de sédimentation

PLAN

Introduction	6
Epidémiologie	8
Physiopathologie	12
1) Déroulement de l'infection.....	13
2) Tuberculose pulmonaire	14
3) Tuberculose extra-pulmonaire	14
Diagnostic positif:	16
I) Clinique.....	17
1) Signes généraux	17
2) Signes cliniques respiratoires.....	17
3) Signes cliniques extra-respiratoires	18
3-1) Tuberculose ganglionnaire	18
3-2) Tuberculose pleurale	19
3-3) Tuberculose urogénitale.....	20
3-4) Tuberculose ostéo-articulaire	22
3-5) Tuberculose du système nerveux central.....	23
3-6) Tuberculose digestive.....	26
3-7) Tuberculose cutanée	27
3-8) Tuberculose péricardique	28
3-9) Tuberculose oculaire	29
3-10) autres formes rares	29
II) Paraclinique	30
1) IDR à la tuberculine	30
2) Biologie	34
3) Bactériologie	34
4) Histologie	37

5) Techniques récentes	38
6) Imagerie	41
Diagnostic différentiel	43
Traitement.....	48
I) Traitement curatif	49
1) Règles générales.....	49
2) Bilan préthérapeutique:	50
3) But thérapeutique	50
4) Moyens thérapeutiques.....	51
5) conduite du traitement.....	61
6) les pathologies associées	62
7) Surveillance thérapeutique	64
II) Traitement préventif:	66
1) Prévention primaire.....	66
2) Prévention secondaire.....	67
Evolution et Pronostic.....	70
Les observations	72
Discussion :	75
Conclusion	107
Résumé	110
Bibliographie	114

INTRODUCTION

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

La tuberculose multifocale est définie par l'atteinte de deux sites extrapulmonaires non contigus associée ou non à une atteinte pulmonaire [1], elle représente 9 à 10% des tuberculoses extrapulmonaires, c'est une forme rare et grave puisque la mortalité atteint 16 à 25 % [2, 3], Elle nécessite souvent un traitement prolongé et lourd, elle est surtout l'apanage des sujets immunodéprimés principalement infectés par le VIH. Toutefois, la tuberculose multifocale peut survenir chez des patients immunocompétents comme c'est le cas dans notre série.

Elle est caractérisée par son aspect multiple qui est souvent trompeur pouvant égarer le diagnostic, d'où la nécessité de faire systématiquement un bilan de dissémination pour une meilleure prise en charge et surtout pour éviter des complications désastreuses.

Nous rapportons une étude rétrospective portant sur 17 cas de tuberculoses multifocales, chez des patients immunocompétents, colligés au service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 7ans (du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2014), tout en soulignant les particularités épidémiologiques et cliniques de cette association ainsi que les difficultés du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique.

EPIDEMIOLOGIE

La tuberculose représente aujourd'hui encore à l'échelle mondiale un problème majeur de santé publique figure (1). En 2011, on estimait à 8,7 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose (dont 13 % co-infectés par le VIH) et à 1,4 million le nombre de personnes décédées de cette maladie, dont près d'un million séronégatives pour le VIH et 430 000 séropositives [4]. L'OMS prévoit plus de 10 millions nouveaux cas en 2025 [5].

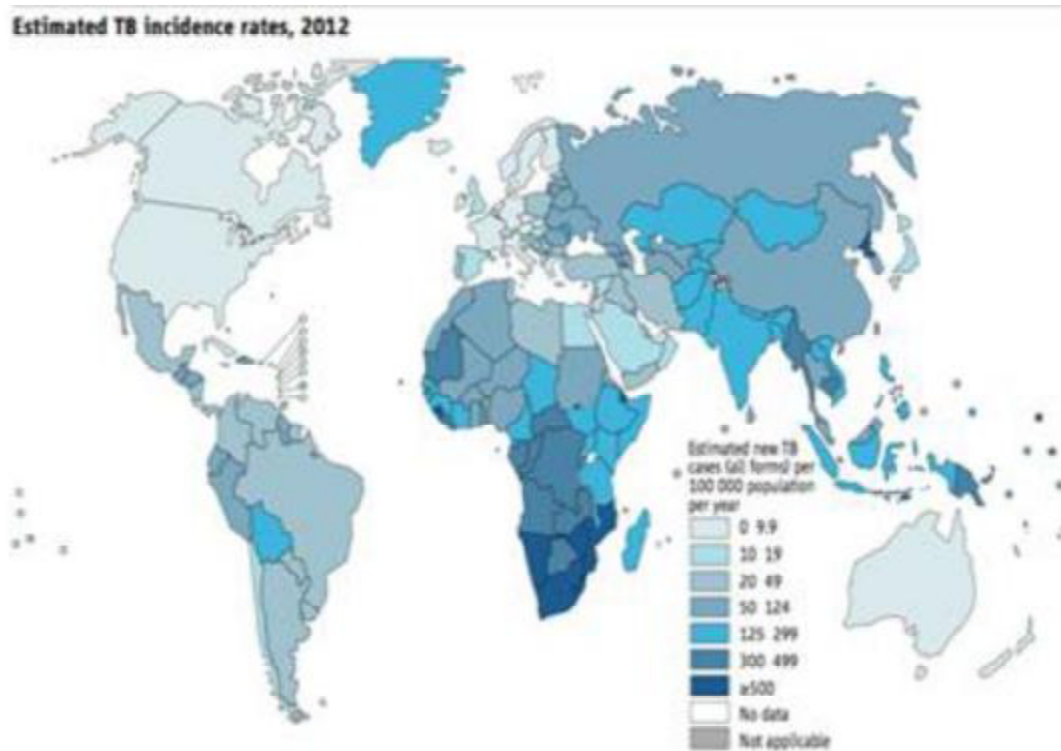


Figure 1: Répartition de la tuberculose dans le monde 2012

Au Maroc, 26 000 à 27 000 nouveaux cas de tuberculose toutes formes sont dépistés annuellement depuis quelques années. L'incidence cumulée de la tuberculose toutes formes était toujours supérieure à 100 cas pour 100000 habitants. Ce n'est qu'à partir de 2000 que cette incidence est inférieure à 100 cas pour 100000 habitants. Actuellement elle est en moyenne de 82 nouveaux cas pour 100000 habitants [6].

L'incidence cumulée la plus élevée a été enregistrée dans les régions du Grand Casablanca (127) nouveaux cas pour 100000 habitants, de Tanger Tétouan (120), de Rabat-Salé-Zemmour-Zaër (111) et de Fès-Boulemane (105) [6].

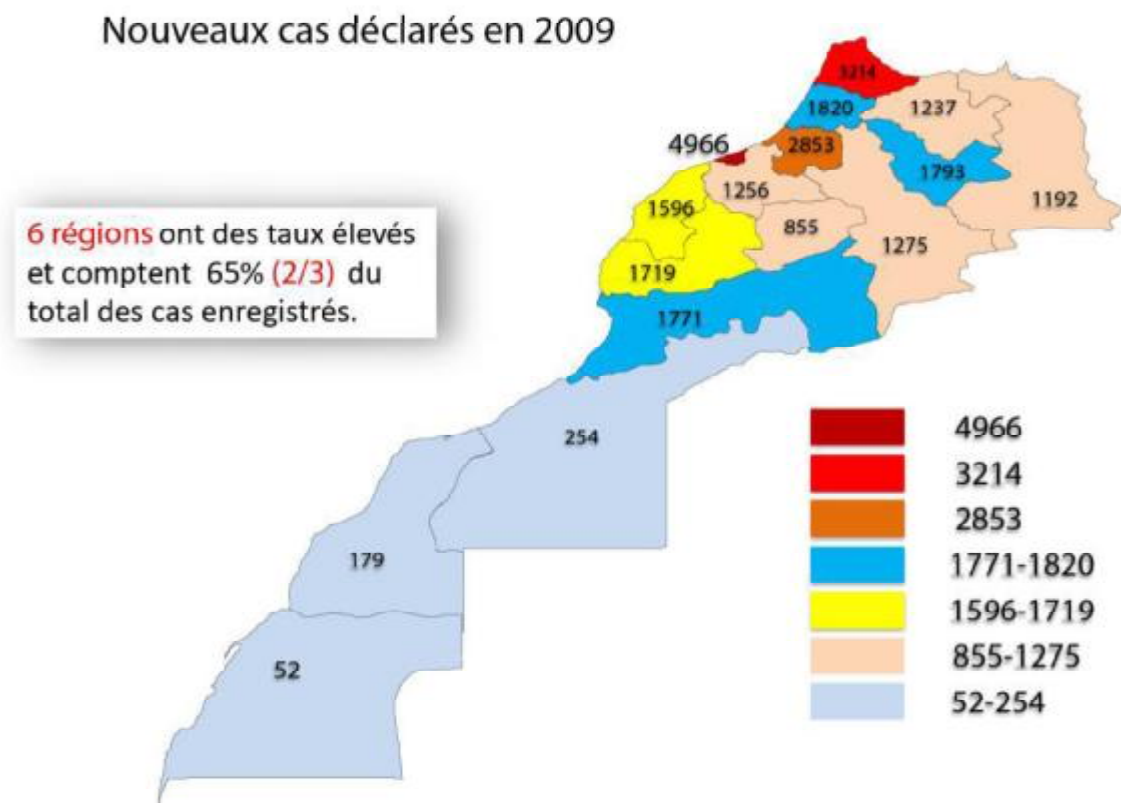


Figure 2: Nouveaux cas de tuberculose déclarés, Maroc 2009 [6]

La tuberculose touche avant tout le poumon, les formes extrapulmonaires représentent 15 à 30% des cas et peuvent atteindre tous les organes. Parmi les atteintes extrapulmonaires, les atteintes diffuses ou multifocales représentent 9 à 10%, et surviennent plus souvent chez les patients immunodéprimés et surtout porteurs de VIH [2,7]

Les fréquences relatives des différentes atteintes viscérales de la tuberculose varient en fonction du terrain et de la géographie. L'atteinte ganglionnaire, localisation extrapulmonaire la plus fréquente (30%), touche actuellement les adultes jeunes (de 20 à 40 ans) dans les pays occidentaux et les enfants dans les pays en développement. Viennent ensuite, par ordre de fréquence, les atteintes pleurales (20%), génito-urinaires (16%), ostéo-articulaire (10 à 15%), les miliaires (10%), les atteintes neurologiques (environ 8%), abdominale (environ 6%) et enfin, les autres atteintes moins fréquentes (cutanée, oculaire, endocrinologique, cardiologique et ORL) [7].

La mortalité et la morbidité de la tuberculose multifocale restent élevées, d'autant que le terrain de survenue aggrave souvent le pronostic, Cette mortalité est estimée entre 16 % à 25 % [2]. Elle est surtout décrite au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

PHYSIOPATHOLOGIE

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse dont l'agent causal est le *Mycobacterium Tuberculosis* ou Bacille de Koch (BK) dont il existe 3 types: *hominis*, le plus fréquent, *bovis* et *africanum*. Ce bacille est découvert en 1882 par Robert Koch.

La tuberculose peut atteindre tous les organes, mais seule la forme pulmonaire peut être contagieuse. La source d'infection est constituée essentiellement par les patients atteints de tuberculose pulmonaire [6].

1)-Déroulement de l'infection: la dissémination post-primaire

[6]

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

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

2)- La tuberculose pulmonaire [6]:

Elle fait suite soit à une primo-infection, soit à une réactivation de lésions dormantes post primaires, soit le plus souvent à une réinfection.

Elle peut survenir à tout âge, dans les pays à haute prévalence, les adultes de 20 à 35 ans constituent la tranche d'âge la plus affectée. Une toux persistante associée à d'autres signes: fièvre, sueurs nocturnes, asthénie, anorexie, perte de poids et hémoptysie, constituent le tableau clinique classique. Ces symptômes inquiètent habituellement le patient et ses proches. La rapidité du diagnostic dépend de l'accessibilité des services de santé à la population et des moyens de diagnostic disponibles.

La tuberculose pulmonaire à microscopie positive est pratiquement la principale source de contamination dans la collectivité, par conséquent, elle constitue le premier objectif de dépistage et de traitement.

3)- La tuberculose extra-pulmonaire [6]:

Les bacilles disséminés dans l'organisme lors de la primo-infection peuvent entraîner des tuberculoses extra-pulmonaires lorsque les conditions favorables sont réunies. La plupart des atteintes extra-pulmonaires sont souvent suspectées mais difficiles à confirmer. En effet, les lésions contiennent une population bacillaire faible d'où l'intérêt de l'examen anatomo-pathologique et la culture.

Certaines localisations extra-pulmonaires sont graves et mettent en jeu le pronostic vital :

- Miliaire tuberculeuse disséminée.
- Méningite tuberculeuse.

D'autres mettent en jeu le pronostic fonctionnel :

- Péricardite.
- Atteintes vertébrale, rénale, intestinale, etc....

D'autres sont plus fréquentes et peuvent entraîner des complications si le diagnostic est tardif :

- Tuberculose ostéo-articulaire.
- Atteintes pleurales et péritonéales.

L'atteinte multifocale peut résider dans le fait que les patients sont soumis à une infestation massive (intensité de la transmission) ou a un retard au diagnostic qui permettait à la maladie de disséminer aux différents organes [8].

DIAGNOSTIC POSITIF

La tuberculose multifocale est caractérisée par son aspect multiple qui est souvent trompeur pouvant égarer le diagnostic, d'où la nécessité de faire systématiquement un bilan de dissémination pour une meilleure prise en charge et surtout pour éviter des complications désastreuses.

I) Clinique:

La tuberculose multifocale peut toucher n'importe quel organe, elle se traduit donc par un grand polymorphisme clinique.

1) Signes généraux:

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

La fièvre, généralement peu élevée, peut prendre un aspect oscillant avec frissons dans les formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes et doivent être systématiquement recherchées.

L'ensemble de ces signes doit faire évoquer le diagnostic, en particulier devant une persistance de plus de 3 semaines.

2) Signes cliniques respiratoires:

La tuberculose multifocale peut être associée ou non à une atteinte pulmonaire.

Les signes respiratoires fonctionnels sont dominés par :

- ✓ **la toux** qui devient de plus en plus fréquente au cours des semaines et ne cède pas aux traitements symptomatiques. Elle peut être productive ou non productive.
- ✓ **Les hémoptysies** ne surviennent que dans 10 % des cas, mais inquiètent

le malade et orientent rapidement vers le diagnostic.

- ✓ **La dyspnée** traduit une forme évoluée de la maladie.
- ✓ **Les douleurs thoraciques** sont peu fréquentes.

Là encore, la persistance des signes plus de 3 semaines doit orienter vers le diagnostic et conduire à prescrire une radiographie.

L'examen clinique du thorax est remarquablement négatif dans les tuberculoses pulmonaires, contrastant avec l'importance des signes cliniques et radiologiques.

3) Signes cliniques extra-respiratoires:

Un examen clinique approfondi est nécessaire, à la recherche de localisations extrapulmonaires.

Ces signes sont très nombreux et dépendent de la localisation de la maladie :

3-1) Tuberculose ganglionnaire [9, 10, 11].

Les atteintes ganglionnaires représentent les localisations extra-pulmonaires de la tuberculose les plus fréquemment observées (30%), elles touchent actuellement les adultes jeunes (de 20 à 40 ans) dans les pays occidentaux et les enfants dans les pays en développement [7], elles sont plus souvent observées chez les sujets immunodéprimés.

Elle touche aussi bien les ganglions périphériques que profonds de manière unilatérale ou bilatérale.

Les aires ganglionnaires périphériques les plus fréquemment atteintes sont les aires cervicales, supra claviculaires, sous-mandibulaires et axillaires.

Au début les adénopathies prennent souvent l'aspect de masses de consistance dure, non mobiles, douloureuses et inflammatoires. Elles évoluent vers

la fistulisation spontanée à la peau, laissant sourdre un pus blanchâtre (Le caséum). Cette fistulisation guérit difficilement, expliquant la cicatrice en écrouelles.

Des localisations profondes intra-abdominales et médiastinales y sont fréquemment associées.

Le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire est établi par ponction ou biopsie ganglionnaire avec étude microbiologique directe (coloration de Ziehl Neelsen), culture et examen anatomo-pathologique qui montre un granulome épithéloïde et giganto-cellulaire avec nécrose caséuse.

L'échographie abdominale et le scanner thoraco-abdominal peuvent servir au bilan d'extension de la tuberculose notamment au niveau des ganglions profonds en montrant des nécroses caséuses caractérisées par des zones centrales hypoéchogènes, hypodenses [12,13].

3-2) Tuberculose pleurale [7, 14, 15, 16].

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

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

L'examen physique retrouve:

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

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

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

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

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

3-3) Tuberculose urogénitale [17, 18] :

Les atteintes génito-urinaires représentent 16% des tuberculoses extrapulmonaires [7]. Le BK atteint les reins par voie hématogène le plus souvent à partir d'un foyer pulmonaire. Les bacilles se logent au niveau de la jonction cortico-médullaire et forment des granulomes, qui peuvent rester stables pendant plusieurs années et se réactiver par la suite et occasionner une papillite.

Au stade initial le malade est asymptomatique. Avec la progression de la maladie, il peut se produire une nécrose papillaire avec formation de cavités, destruction du parenchyme rénal et extension au système collecteur. L'atteinte urétérale peut induire une hydronéphrose. C'est surtout avec l'atteinte de la vessie

que le malade devient symptomatique avec pollakiurie, douleur mictionnelles et/ou hématurie. La pyurie stérile est caractéristique.

L'atteinte génitale chez l'homme se manifeste par une masse au niveau d'un testicule. Il s'agit en fait d'une lésion épидидymaire qui augmente de volume et devient dure, sensible à la palpation. Mais l'aspect est plus évocateur en cas de lésion bipolaire, voire de lésion de tout l'épididyme donnant l'aspect en « cimier de casque ». Le canal déférent peut être en masse. Le toucher rectal recherchera des lésions génitales profondes: noyaux prostatiques irréguliers, vésicules séminales tendues. Chez la femme la tuberculose génitale est souvent asymptomatique et découverte lors des investigations gynécologiques liées à une infertilité. Elle peut atteindre l'endomètre et les trompes de fallope. La patiente présente des douleurs pelviennes, des troubles menstruels, une dyspareunie et des leucorrhées. Le diagnostic repose sur l'hystérosalpingographie et la biopsie de l'endomètre.

Le diagnostic de la maladie tuberculeuse urogénitale repose sur [19]:

Le bilan biologique comporte un examen cyto bactériologique des urines

(Réalisé trois jours de suite à la recherche d'une bacillurie ou d'une leucocyturie aseptique ou à germe banal) et une évaluation de la fonction rénale (urémie, créatinémie).

Le bilan radiologique comporte au moins une urographie intraveineuse

(UIV) et une échographie. Une tomодensitométrie (TDM) voir une imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été demandés selon le siège des lésions et les difficultés diagnostiques rencontrées. Parfois une urétrocystographie rétrograde (UCR) ou une urétéropyélographie antérograde (UPA) ou rétrograde (UPR) étaient nécessaires pour faire l'inventaire du bilan lésionnel.

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

3-4) Tuberculose ostéoarticulaire:

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

La spondylodiscite tuberculeuse ou Mal de Pott est l'atteinte ostéoarticulaire tuberculeuse la plus fréquente dans les pays en voie de développement. L'atteinte vertébrale est le plus souvent d'origine hématogène, plus rarement par inoculation directe.

L'infection touche d'abord l'os spongieux hautement vascularisé, puis s'étend vers le disque intervertébral, et la vertèbre adjacente [18].

Les symptômes initiaux associent la présence d'une douleur rachidienne localisée et reproductible à la palpation. Elle est exacerbée par la toux irradiant parfois selon les racines à type de névralgie cervico-brachiale, de cruralgie ou de sciatalgie. Ces douleurs sont évocatrices par leur début insidieux et progressif, et leur caractère mécanique.

La présence d'un syndrome infectieux avec une fièvre vespéro-nocturne associée à une altération de l'état général est très évocatrice. On peut aussi retrouver une contracture des muscles para vertébraux, une déformation vertébrale à type de cyphose, une saillie anormale et douloureuse à la pression des apophyses épineuses. Ce tableau peut se compléter d'abcès froids migrateurs, et dans les formes évoluées d'une modification des réflexes ostéo-tendineux, d'une paraparésie, d'une paraplégie flasque ou spasmodique et de troubles de la sensibilité.

A la radiographie standard on recherche une érosion et un effacement de la corticale de deux plateaux contigus, principalement dans le coin antérieur des corps vertébraux, ainsi qu'un pincement discal global rapidement progressif. Des géodes sous-chondrales puis centrosomatiques apparaissent secondairement. Elles sont

mal limitées, parfois en miroir, et peuvent aboutir à un tassement corporel cunéiforme antérieur respectant généralement le mur postérieur [21].

Le scanner avec injection de produit de contraste montre une hypodensité discale très évocatrice.

L'atteinte des articulations périphériques par la tuberculose se manifeste surtout au niveau des grosses articulations de la hanche, du genou, du coude, mais peut atteindre n'importe quelle articulation y compris les articulations interphalangiennes ou celles des petits os des pieds.

L'arthrite tuberculeuse réalise typiquement une arthrite subaigüe ou chronique, évoluant vers l'aggravation progressive en plusieurs semaines ou mois. Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic varie, en moyenne, de 8 à 21 mois. Ce retard diagnostique explique le caractère fréquemment destructeur de l'arthrite. Douleur, gonflement, raideur articulaire et impotence fonctionnelle sont les signes habituels.

Une étude bactériologique et anatomopathologique s'impose pour confirmer le diagnostic. Ainsi il faut réaliser des ponctions de liquide articulaire et/ou une biopsie. Ces 2 examens qui visent à apporter une preuve bactériologique et/ou histologique de l'atteinte tuberculeuse, doivent être demandés quand un faisceau d'arguments clinique nous fait penser à la possibilité d'une tuberculose ostéoarticulaire.

3-5) Tuberculose du système nerveux central:

L'atteinte du système nerveux central est une des expressions les plus sévères de la tuberculose, elle représente 8% des atteintes extraréspiratoires [7].

Elle reste une cause majeure de morbidité et de mortalité dans les pays en voie de développement, elle représente 10 à 30 % des lésions expansives intracrâniennes [22]. Son mauvais pronostic impose la mise en œuvre de tous les

moyens permettant d'avoir un diagnostic précoce afin de débiter rapidement un traitement spécifique.

La tuberculose neuro-méningée est une affection extrêmement hétérogène dans sa présentation clinique et radiologique, de ce fait le diagnostic est assez souvent porté avec beaucoup de retard et les erreurs de diagnostic ne sont pas rares. Les signes cliniques observés sont: fièvre au long cours, altération de l'état général, syndrome méningé, trouble de la conscience, paralysie des nerfs crâniens, signes d'atteinte basilaire, convulsions, hémiplégie et autres déficits neurologiques, syndrome d'hypertension intracrânienne, douleurs radiculaires, troubles sphinctériens...

Le diagnostic de certitude d'une tuberculose du SNC est parfois très difficile à établir. L'étude du LCR reste une étape fondamentale pour le diagnostic, elle met en évidence une réaction cellulaire, faite généralement de lymphocytes (300 à 1000/mm³) [23]. La prédominance de polynucléaire neutrophile est possible au début de la maladie. La protéinorachie est élevée, en général supérieure à 1g/l, son taux est corrélé à l'intensité de la réaction inflammatoire. La glycorachie est constamment abaissée. L'hyponatrémie, anomalie biologique fréquente au cours de la méningite tuberculeuse.

Le diagnostic de certitude de méningite tuberculeuse repose sur l'isolement du bacille de koch dans le LCR, soit à l'examen direct ou après culture sur milieu spécial. Cependant, cette recherche n'est positive que dans seulement 10 à 30 % des cas [24]. Plus récemment, les techniques de biologie moléculaire ont rendu le diagnostic de la tuberculose méningée plus facile et plus rapide. En fait, les techniques d'amplification génique (PCR dans le LCR) ont une sensibilité plus élevée que la culture (60 à 65 %) et une spécificité qui avoisine les 100 % [25]. Cette technique est aussi plus rapide permettant d'avoir le résultat au bout de 48 à 72

heures, mais son coût élevé limite son utilisation dans les pays émergents comme le notre.

La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique sont d'une aide appréciable pour le diagnostic. L'IRM est plus sensible et joue un rôle important dans le diagnostic, le suivi évolutif et le pronostic de la tuberculose du SNC. Les lésions observées sont de plusieurs types: une hydrocéphalie, des tuberculomes, des abcès, des lésions ischémiques ou thrombose veineuse cérébrale. Dans les différentes séries de la littérature, l'hydrocéphalie est l'anomalie la plus fréquemment observée.

Les tuberculomes sont à l'origine de 10 à 30 % des processus expansifs intracrâniens dans les pays d'endémie tuberculeuse. L'arachnoïdite spinale d'origine tuberculeuse peut se voir d'emblée au moment du diagnostic ou émailler l'évolution clinique même sous traitement.

La méningite tuberculeuse peut se compliquer d'artérite des vaisseaux de la base du crâne, avec possibilité d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques [22]. Plus rarement, des cas de thrombophlébite cérébrale compliquant une tuberculose du SNC ont été rapportés.

L'abcès cérébral est une lésion rare au cours de la tuberculose du SNC, survenant chez 4 à 8 % des patients immunocompétents et chez 20 % des patients sidéens [22].

La présence d'une localisation extra-neurologique, y compris pulmonaire, est rare dans la tuberculose du SNC [26], sa présence est parfois décisive et doit être recherchée attentivement et de façon systématique.

Seul un diagnostic précoce et un traitement initié suffisamment tôt sont garants d'un bon pronostic. De ces faits, en cas de présomption de tuberculose du SNC, un traitement d'épreuve est démarré rapidement en attendant que le

diagnostic soit confirmé ou infirmé par l'examen (culture de BK, PCR) du LCR ou de tous autres prélèvements biologiques.

3-6) Tuberculose digestive: [27, 28, 29].

Elle représente environ 6% des tuberculoses extrapulmonaire [7], elle est dominée par l'atteinte péritonéale devant les atteintes intestinales, hépatique et splénique.

➤ **La tuberculose péritonéale:** réalise une péritonite tuberculeuse subaiguë dans sa forme ascitique ou une péritonite tuberculeuse subaiguë pseudo-chirurgicale dans un contexte infectieux avec altération progressive de l'état général. La palpation de l'abdomen est douloureuse et découvre des « gâteaux péritonéaux » correspondant à de l'épiploon rétracté. La percussion montre la classique matité en damier fixe, non déplacée par les changements de position. Une atteinte des autres séreuses est très évocatrice. L'échographie met en évidence des signes d'orientation tels qu'un péritoine épaissi avec des granulations et des adhérences, des anses intestinales agglutinées, accolées entre elles autour d'un mésentère épaissi, le liquide péritonéale est un exsudat avec une réaction cellulaire à prédominance lymphocytaire, la laparoscopie permet de visualiser des granulations péritonéales millimétriques disséminées et de réaliser des biopsies. Le taux de LDH supérieur à 90 UI/L dans le liquide d'ascite semble avoir un intérêt diagnostique dans le cadre de tuberculose péritonéale.

➤ **La tuberculose intestinale:** concerne principalement la région iléo caecale et le colon ascendant. Elle se manifeste par des douleurs abdominales variables ou un véritable syndrome de Koenig (douleurs abdominales autour de l'ombilic, d'intensité croissante, cédant après une débâcle de selles et de gaz), associés à des diarrhées liquidiennes ou pâteuses ou une constipation entrecoupée

de débâcles diarrhéiques. La coloscopie observe des ulcérations, des nodules ou des sténoses.

➤ **La tuberculose hépatique:** est plus souvent latente et associée à d'autres localisations tuberculeuses, surtout abdominales. Elle se présente habituellement sous la forme d'une hépatite granulomateuse, beaucoup plus rarement sous la forme de tuberculomes pouvant être micronodulaires ou macronodulaires. Elle se traduit par des douleurs abdominales diffuses et une hépatomégalie. La tuberculose hépatique dans sa forme abcédée réalise la triade de Fontan (Fièvre, douleurs de l'hypochondre droit, hépatomégalie). Leur diagnostic nécessite la mise en culture de la biopsie hépatique.

➤ **La tuberculose splénique:** est rarement isolée et survient en général en cas d'atteinte multi viscérale. La symptomatologie est dominée par une fièvre, des sueurs nocturnes et l'altération de l'état général. La splénomégalie est inconstante. L'échographie met en évidence des formations hypoéchogènes de taille variable plus ou moins disséminés, un abcès de la rate. Le diagnostic repose sur l'histologie après ponction biopsie échoguidée par la mise en évidence de granulomes tuberculoïdes avec nécrose caséuse.

3-7) Tuberculose cutanée :

La localisation cutanée de la tuberculose demeure une forme rare et représente seulement 2,1% des localisations [30]. Elle affecte particulièrement les sujets jeunes et de sexe féminin. L'évolution anatomopathologique de la tuberculose cutanée passe par la formation de nodule tuberculeux, la caséification puis la calcification.

Le diagnostic de la tuberculose cutanée repose sur un faisceau d'arguments épidémiologique, clinique, histologique et confirmé par l'isolement de bacille.

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

Les différentes Formes anatomo-pathologiques de la tuberculose cutanée sont [31].

➤ **Tuberculoses vraies :**

- Chancre tuberculeux.
- Lupus tuberculeux.
- Miliaire tuberculeux.
- Gomme tuberculeuse scrofuloderme.
- Tuberculose verruqueuse.
- Tuberculose orificielle.

➤ **Tuberculides :**

- Tuberculides papilleuses et papillonécrotiques.
- Lichen scrofulosorum.

3-8) Tuberculose péricardique [18] :

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

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

L'échographie transthoracique met typiquement en évidence un épanchement péricardique avec une tendance à la formation de franges fibrineuses perpendiculaires au péricarde. Le diagnostic de certitude est la mise en évidence du bacille dans le liquide ou la biopsie péricardique.

3-9) Tuberculose oculaire [32, 33, 34] :

Les atteintes oculaires représentent 1 à 2% des atteintes extrapulmonaire. Toutes les structures de l'œil, à l'exception du cristallin, peuvent être concernées. Certaines de ces manifestations, comme les tuberculomes ou les tubercules de Bouchut, sont liées à la présence du bacille dans l'œil, D'autres, tel que les uvéites, sont le reflet d'une hypersensibilité retardée au bacille de Koch.

La littérature souligne la valeur diagnostique des rétinographies en couleurs en tant qu'examen complémentaire de l'angiographie pour la mise en évidence des foyers inflammatoires du vitré postérieur, difficilement analysés par l'IRM. En revanche, le scanner et surtout l'IRM ont été performants pour l'analyse de la névrite optique. La difficulté du diagnostic bactériologique d'une tuberculose quelle que soit sa localisation, et notamment au niveau intraoculaire, est une réalité incontournable.

3-10) Autres formes rares:

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

La tuberculose thyroïdienne est définie par la présence de BK ou l'existence de lésions histologiques spécifiques dans le tissu thyroïdien, elle peut revêtir différentes formes cliniques, ce qui rend le diagnostic difficile.

La tuberculose multifocale est l'association au moins de deux atteintes extrapulmonaires non contiguës décrites ci-dessus, associé ou non à une atteinte pulmonaire.

II) Paraclinique:

1) L'intradermoréaction à la tuberculine :

C'est la première technique quantitative utilisée pour la recherche de l'allergie tuberculinique. Elle permet de mettre en évidence l'hypersensibilité tuberculinique. Le test tuberculinique standardisé recommandé par l'OMS est fondé sur l'injection intradermique d'une quantité de tuberculine purifiée. C'est la méthode de choix pour explorer la réaction d'un individu à la tuberculine.

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

- La tuberculine PPD-RT 23 additionnée de Tween 80 et présentée en solution à conserver au froid, dont l'injection intradermique de 0.1 ml de la solution correspond à 2 unités internationales de tuberculine RT 23.
- La tuberculine de l'Institut Pasteur IP48, livrée en boîtes contenant des flacons de tuberculine purifiée lyophilisée et des ampoules de 1 ml de solvant.

La technique d'injection est simple, mais doit être rigoureusement respectée. Le test tuberculinique est pratiqué au niveau de la face antérieure de l'avant bras au niveau du tiers moyen de sa ligne médiane.

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

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

- Le site du test est soigneusement palpé du bout des doigts afin de déterminer les contours de l'induration. Ensuite on doit mesurer le diamètre transversal (Perpendiculaire à l'axe du bras) en millimètres à l'aide d'une réglette graduée.
- Lorsque la papule est surmontée de phlyctènes, il faut mentionner leur existence.

On doit toujours mesurer le diamètre transversal de l'induration de la papule et non son diamètre vertical, ni celui de l'aréole rouge qui l'entoure. On exprime les résultats en millimètres et non de façon qualitative (c'est-à-dire « positif » ou « négatif ») [6].

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

Une Réaction est jugée positive lorsque le diamètre de l'induration est supérieur ou égal à 5 mm [35].

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

La sensibilité et la spécificité du test tuberculinique sont peu satisfaisantes [36]. Le test tuberculinique peut apparaître faussement positif sans qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse en cas de [37, 38, 39]:

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

A l'inverse, l'IDR peut être faussement négative dans les cas suivants [35]:

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

infection latente ou d'une vaccination (moins de deux mois après contamination ou administration du BCG).

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

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

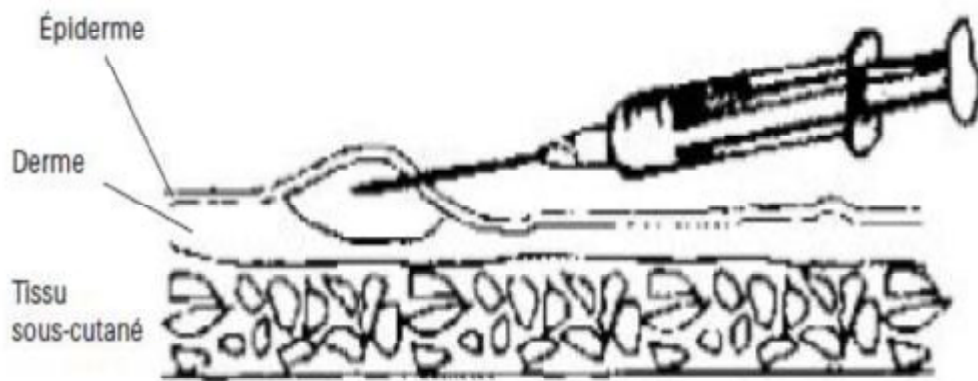


Figure3: Technique d'injection intradermique [35]

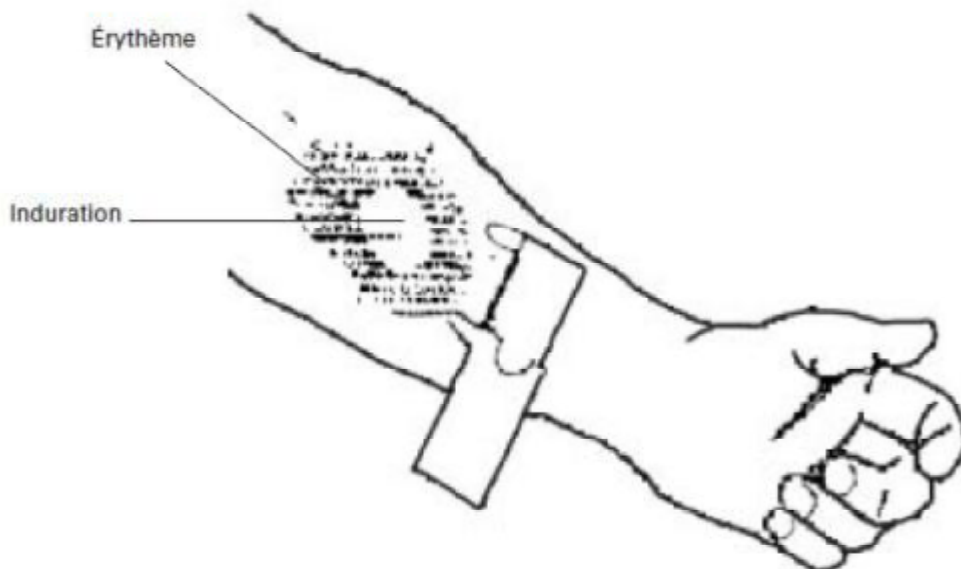


Figure 4: Schéma de lecture d'une intradermoréaction [35]

2) Biologie: [40]

- NFS (Numération formule sanguine) : Recherche l'absence de signes évocateurs d'une atteinte médullaire (anémie, leucopénie, thrombopénie).
- VS (Vitesse de sédimentation), CRP (Protéine C réactive): L'absence de syndrome inflammatoire n'élimine pas le diagnostic.
- Ionogramme: On recherche de façon systématique une hyponatrémie qui, non expliquée par ailleurs, fait suspecter une méningite tuberculeuse.
- ECBU (Examen cyto bactériologique des urines) : Une leucocyturie aseptique doit faire pratiquer une recherche de BK dans les urines.
- La sérologie VIH est justifiée, compte tenu de la fréquence de la coexistence des 2 infections VIH et tuberculose multifocale, et sera proposée systématiquement.

3) Bactériologie :**3-1) L'examen direct [41] :**

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

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

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

3-2) La culture [41] :

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

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

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

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

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



Figure 5: Mycobacterium tuberculosis au microscope électronique

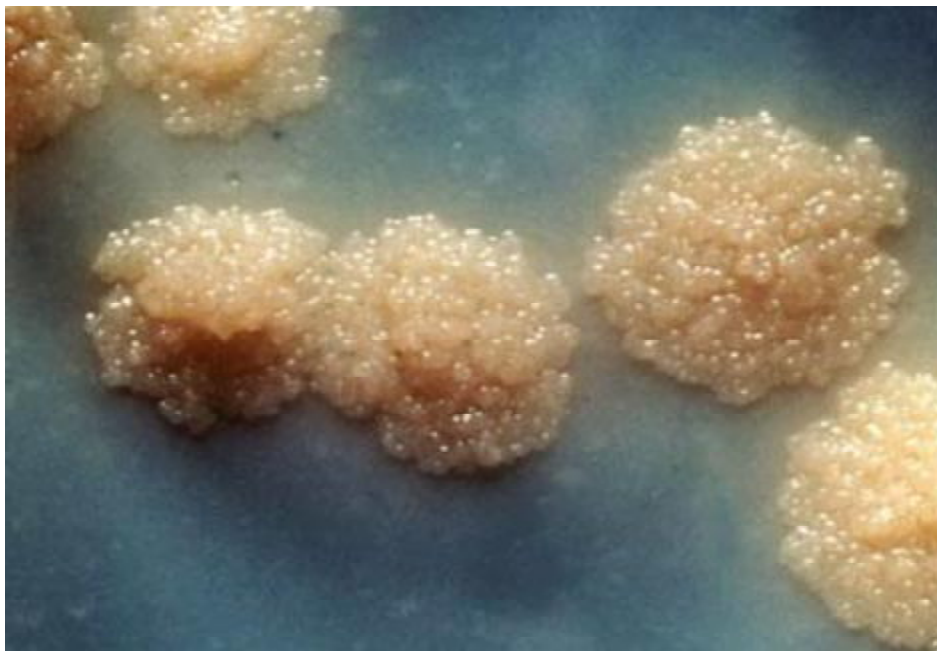


Figure 6: Culture de Mycobacterium tuberculosis : colonie en « chou-fleur »

4) Histologie: [42,43]

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

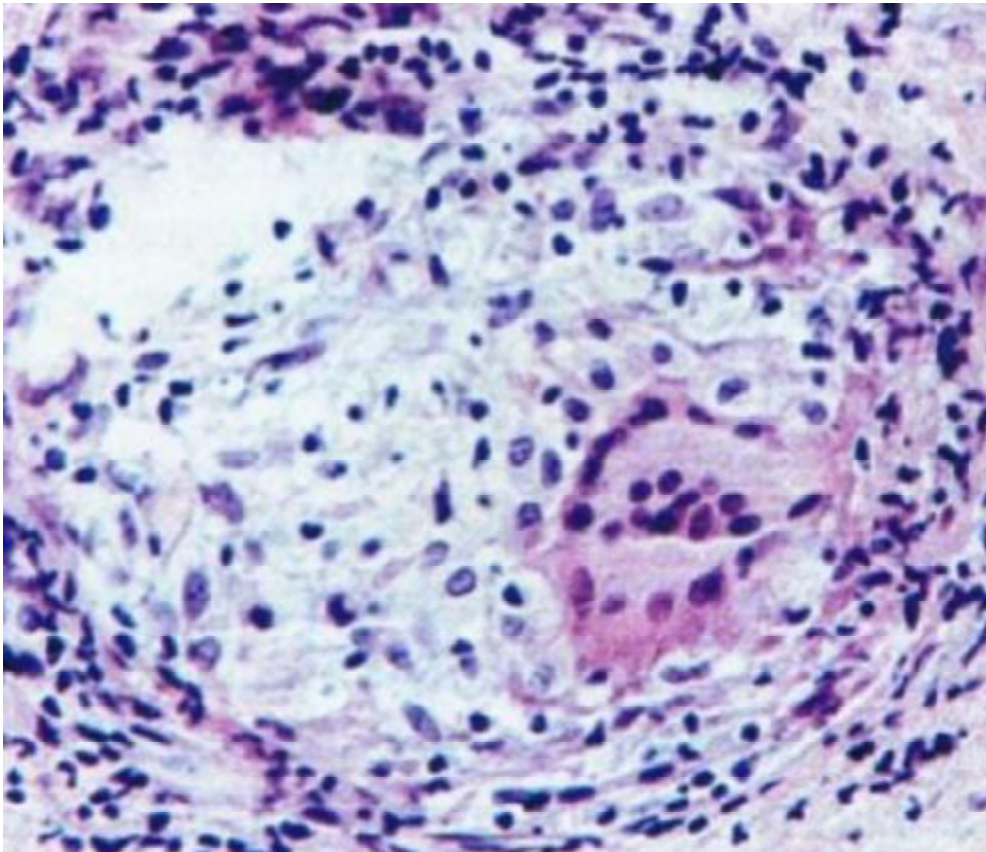


Figure 7: Inflammation granulomateuse avec cellules épithéloïdes, cellules géantes et nécrose caséuse.

5) Techniques récentes :

5-1) Tests sanguins (tests IFN- γ):

➤ Principe des tests :

Les tests sont basés sur la mesure in vitro de la libération d'interféron gamma (IFN- γ) par les lymphocytes T sensibilisés envers certains peptides spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* complex mais absents chez *M. bovis* BCG (ESAT-6 et CFP-10) et chez la plupart des mycobactéries non tuberculeuses [44,45]. Ils ont une sensibilité comparable à celle du test tuberculinique chez les sujets immunocompétents mais une plus grande spécificité, en particulier chez les sujets vaccinés avec le BCG [46,47]. Les tests sanguins évitent le défaut majeur du test tuberculinique, soit l'existence de faux positifs dus à une vaccination préalable avec le BCG [38,48] et au contact avec les mycobactéries de l'environnement.

Selon les recommandations récentes des Centers for Disease Control (CDC), les tests IFN- γ ont en pratique les mêmes indications que les tests tuberculiques chez l'adulte. Chez l'enfant, l'utilisation de ce type de test n'est pas suffisamment documentée (49, 50,51]. Pour le National Institute for Clinical Excellence (NICE) en revanche, les tests sanguins sont à utiliser en priorité chez les sujets porteurs d'un test tuberculinique positif pour confirmer l'infection ou exclure les tests faussement positifs, en particulier chez les personnes vaccinées avec le BCG, et éviter les traitements préventifs inutiles [56].

Deux tests commerciaux ont été développés, avec des technologies un peu différentes :

- ✓ T-SPOT.TB®, qui mesure le nombre de lymphocytes T sécrétant de L'IFN- γ en réponse aux antigènes Early Secretory Antigenic Target 6 (ESAT-6) et Culture Filtrate Protein 10 (CFP-10).

- ✓ QuantiFERON-TB® Gold, mesure par Elisa la quantité totale d'IFN- γ produite en réponse à ces mêmes antigènes auxquels est ajouté un antigène supplémentaire des Mycobacterium tuberculosis le TB7, 7.

➤ **Interprétation des tests :**

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

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

Chez les enfants en bas âge et les sujets immunodéprimés, leur sensibilité n'est pas documentée de manière certaine [53,51].

5-2) La détection radiologique en milieu liquide :

Elle utilise un milieu liquide contenant de l'acide palmitique marqué. Elle réduit le développement de la primo culture à un délai moyen de 7 à 10 jours à comparer avec les 3 semaines de délais nécessaires au développement sur milieu solide. Cette méthode permet également la détermination de la sensibilité aux antibiotiques [54]

5-3) Sondes nucléiques: [40]

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

tests moléculaires de développement récent, ciblant les régions de différence des bacilles de la tuberculose.

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

5-4) Méthodes d'amplification génique GeneXpert® [6].

Le dispositif X-pert MTB (Cepheid®) est un outil de diagnostic de la tuberculose utilisé à travers le Monde depuis l'année 2004. C'est un système de dépistage rapide complètement automatisé reposant sur la détection moléculaire simultanée du *M. tuberculosis* et de la résistance à la rifampicine. Ce système a apporté la preuve qu'il pouvait détecter la tuberculose dans la majorité des échantillons à frottis négatif et dépister la résistance à la rifampicine en 90 minutes. Les publications de l'OMS montrent que la résistance à la Rifampicine est rarement observée seule, elle indique généralement une résistance à d'autres antituberculeux notamment à l'Isoniazide. Elle est le plus souvent détectée dans des souches de tuberculose multirésistante avec une fréquence supérieure à 95% dans ces isolats.

5-5) Sérologie:

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

Aucun de ces tests n'a été satisfaisant [41].

6) Imagerie [55, 56] :

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

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

6-1) Tuberculose pulmonaire:

L'atteinte pulmonaire lors de la tuberculose multifocale est facilement diagnostiquée par la radiographie thoracique, qui montre des images typiques associant des opacités nodulaires plus ou moins confluentes, des infiltrations péribroncho-vasculaires et des cavitations. Les lésions touchent avec une grande prédilection le segment postérieur du lobe supérieur ou le segment apical du lobe inférieur. Une rétraction des lobes supérieurs témoigne de l'ancienneté de l'infection. Les calcifications ne sont observées que sur les lésions anciennes.

D'autres aspects radiologiques peuvent être observés.

Les images miliaires nécessitent, pour être vues, un cliché de bonne qualité.

Chez les sujets fortement immunodéprimés, le cliché peut être quasiment normal, malgré une tuberculose pulmonaire.

Les formes ganglionnaires médiastinales et pleurales témoignent fréquemment d'une contamination semi-récente ou récente.

Chez les personnes âgées, les tuberculoses lobaires inférieures sont plus fréquentes.

Les formes pneumoniques de tuberculose sont des formes graves. Dans les formes atypiques, c'est la non-régression des signes qui avaient initialement fait

évoquer une infection respiratoire banale qui attirera l'attention. La récupération de clichés anciens et l'analyse évolutive des lésions est un élément important du diagnostic de ces formes.

Le scanner thoracique est réservé aux quelques formes complexes dont l'image ne peut être correctement interprétée sur les clichés standards.

6-2) Tuberculose extrapulmonaire:

a) Tuberculose pleurale:

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

b) Tuberculose péricardique :

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

c) Tuberculose ganglionnaire médiastinale:

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

d) Tuberculose osseuse:

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

DIAGNOSTIC

DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel doit faire discuter les autres étiologies infectieuses de la granulomatose systémique, dont la tuberculose reste la cause la plus fréquente.

Les granulomatoses regroupent un ensemble de pathologies définies par la présence de lésions histologiques caractéristiques liées au recrutement de macrophages et de lymphocytes. Elles peuvent être déclenchées par un grand nombre de microorganismes pathogènes.

Les infections responsables de réactions granulomateuses sont nombreuses:

I) Autres mycobactérioses:

D'autres mycobactérioses atypiques peuvent être évoquées devant une lésion granulomateuse. Elles surviennent sur des terrains en général très particuliers.

II) Infections bactériennes ou apparentées:

De nombreuses pathologies bactériennes peuvent être responsables d'une atteinte granulomateuse. Le contexte clinique ou anamnestique est en général évocateur.

II-1) Listeria:

L'infection à *Listeria monocytogenes* se fait par le biais d'aliments contaminés. Le diagnostic se fait à l'examen direct et surtout à la culture des prélèvements (hémocultures, LCR, selles) [57].

II-2) Typhoïde et autres salmonelloses:

Elles sont responsables de pathologies granulomateuses aiguës fébriles. Le diagnostic est en général posé après investigations bactériologiques classiques des divers prélèvements.

II-3) Yersinioses:

Yersinia enterocolitica et *pseudotuberculosis* sont responsables de tableaux digestifs pouvant mimer des entérocolites inflammatoires ou des tuberculoses digestives. Elles peuvent être responsables d'atteintes ganglionnaires (adénites mésentériques) hépatiques ou médullaires [58].

II-4) Syphilis:

L'élimination des tréponèmes fait intervenir macrophages et lymphocytes T [59].

Les atteintes peuvent être granulomateuses, notamment tardivement (forme tertiaire avec gomes). Le diagnostic repose surtout sur la sérologie, toujours positive à 15 jours de la contamination.

II-5) Maladie de Whipple:

C'est une pathologie chronique touchant essentiellement les hommes. Elle représente un diagnostic différentiel de la plupart des pathologies systémiques. Des granulomes peuvent être retrouvés dans tous les organes biopsiés, sans spécificité [60].

II-6) Maladie de Lyme:

Maladie la plus fréquemment transmise par piqûre de tique. Les lésions granulomateuses peuvent être retrouvées [61].

II-7) Maladie des griffes du chat:

L'atteinte, surtout ganglionnaire, peut être généralisée avec lésions hépatospléniques, musculo-articulaires, endocarditiques, beaucoup plus rarement osseuses, neurologiques ou oculaires [62].

III) Mycoses: Candidose, Cryptococcose et Pneumocystose:

Elles peuvent être responsables d'atteintes granulomateuses localisées ou diffuses.

IV) Parasitoses:**IV-1) Schistosomoses (Bilharziose):**

Ils sont essentiellement responsables d'atteintes hépatodigestives et génito-urinaires [63].

IV-2) – Protozoaires:**a) Leishmanioses:**

Le diagnostic peut s'appuyer sur la sérologie, l'histologie peut révéler des granulomes plus ou moins bien formés et parfois de la nécrose non caséuse [64].

b) Toxoplasmose:

Des granulomes peuvent être retrouvés dans toutes localisations, surtout hépatiques, médullaires ou cérébrales.

V) Viroses:**V-1) Hépatites virales:**

Les hépatites virales sont des causes potentielles de granulomes hépatiques et exceptionnellement extrahépatiques.

V-2) Le virus d'Epstein-Barr EBV:

Des granulomes médullaires [65], des hépatites granulomateuses souvent décrites avec anneau de fibrine [66] et même des vascularites granulomateuses diffuses [67].

V-3) CMV:

Des atteintes granulomateuses sont décrites dans le foie (granulomes avec anneau fibrinoïde et inclusions virales [66,68] ou disséminées chez l'immunodéprimé.

V-3) VIH:

Il est difficile d'affirmer le rôle propre du VIH dans les atteintes granulomateuses que l'on peut retrouver sur les prélèvements des patients infectés, Ce virus reste néanmoins une cause potentielle de ces atteintes.

TRAITEMENT

Le traitement de la tuberculose multifocale repose sur une polychimiothérapie anti-tuberculeuse, dont la durée est variable pouvant aller de 9 à 12 mois [69].

La stratégie thérapeutique est bien standardisée, elle fait appel à quatre antibiotiques majeurs: l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), le pyrazinamide (PZA), l'éthambutol (EMB), la streptomycine (S) a été utilisée à la place de l'éthambutol dans l'ancien régime marocain, d'autres médicaments plus anciens ou de génération nouvelle sont utilisés en cas de tuberculoses résistantes (MDR), multi-résistantes (XDR) ou d'intolérance aux médicaments usuels [70].

I) Traitement curatif [6] :

1) Règles générales:

Le traitement antituberculeux est établi selon des règles qui découlent de la connaissance conjointe de données bactériologiques et pharmacologiques. Ces règles sont les suivantes :

- ✓ Supervision directe effective de la prise de tous les médicaments pendant la Phase initiale du traitement,
- ✓ Association appropriée de plusieurs antituberculeux, pour éviter l'apparition de résistance.
- ✓ Prise unique à jeun le matin de tous les antibacillaires prescrits une heure Avant les repas.
- ✓ Prise de médicaments pendant une durée suffisamment longue (pour prévenir les résistances post thérapeutiques).
- ✓ Les médicaments doivent être administrés à doses adéquates.
- ✓ Adaptation des posologies aux fonctions rénale et hépatique.
- ✓ Savoir et prendre en charge les effets secondaires liés aux antituberculeux.

- ✓ Surveillance régulière: clinique, biologique, radiologique et bactériologique.

2) Bilan préthérapeutique:

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

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

3) But thérapeutique:

Le but du traitement est de:

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

4) Moyens thérapeutiques:

4-1) Les antituberculeux:

a) Les antituberculeux de première ligne :

➤ Isoniazide (INH) :

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

➤ Rifampicine (R) :

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

➤ Pyrazinamide (PZA) :

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

plasmatique est de neuf à dix heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale). Il est métabolisé dans le foie en acide pyrazinoïque, et éliminé dans les urines. Il diffuse rapidement dans les liquides organiques, les sécrétions et le LCR.

➤ **Ethambutol (E) :**

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

➤ **Streptomycine (S)**

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

➤ **Présentation et dosage :****Tableau 1: Présentations des antituberculeux de première ligne**

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

- ◆ Présentations simples :
- ◆ Les présentations combinées :

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

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

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

➤ **Posologie :**

Tableau 3: Posologie des antituberculeux de première ligne

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

➤ **Effets secondaires des antituberculeux :**

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

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

Tableau 4 : Effets secondaires des antituberculeux [6]

Médicaments	Fréquents	Occasionnels	Rares
Isoniazide (H)	-	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite - Réaction cutanée d'hypersensibilité - Neuropathie périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> - Vertiges - Convulsion - Névrite optique - Troubles mentaux - Anémie hémolytique - Agranulocytose - Réaction lupique - Arthralgie - Gynécomastie
Rifampicine (R)	-	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite - Réaction cutanée - Trouble digestifs - Thrombopénie - Purpura - Etat fébrile - Syndrome grippal 	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée - Anémie hémolytique - Insuffisance rénale
Pyrazinamide (Z)	<ul style="list-style-type: none"> - Anorexie - Nausées - Flush 	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite - Vomissement - Arthralgie - Hyperuricémie - Réaction cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> - Goutte - Photosensibilisation
Ethambutol (E)	-	<ul style="list-style-type: none"> - Névrite rétrobulbaire - Arthralgie 	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite - Réaction cutanée - Neuropathie périphérique
Streptomycine(S)	-	<ul style="list-style-type: none"> - Ototoxicité - Néphrotoxicité 	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions cutanées

➤ **Interactions médicamenteuses des antituberculeux:**

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

- ✓ Si le médicament associé aux antibacillaires est indispensable on réajuste son dosage.
- ✓ Si le médicament associé aux antibacillaires n'est pas indispensable: on peut le remplacer ou le suspendre.

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

Tableau 5 : interactions médicamenteuses des antituberculeux [6]

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

b) Les antituberculeux de seconde ligne :

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

Tableau 6: Les antituberculeux de seconde ligne

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

➤ **Les contre-indications des antituberculeux :**

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

Tableau 7: Les contre-indications des antituberculeux.

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

4-2) Moyens adjuvants:**a) La corticothérapie:**

Une corticothérapie initiale (prédnisone 0,5 à 1 mg /kg/j) peut être indiquée en cas de miliaire asphyxiante ou de pleurésie sévère.

Certaines localisations peuvent aussi justifier une corticothérapie: Péricardite, méningite, péritonite sévère d'évolution prolongée, volumineuses adénopathies compressives ..., peu de travaux ont été consacrés à la corticothérapie adjuvante au traitement d'une tuberculose maladie. La péricardite tuberculeuse est la seule indication formelle, proposée selon un schéma progressivement dégressif sur 3 mois. La méningite tuberculeuse au début est une indication reconnue, administrée selon un schéma dégressif de 4 à 6 semaines. Quelle que soit l'indication discutée au cas par cas, envisager une corticothérapie nécessite des précautions d'usage: un diagnostic de tuberculose confirmé ou hautement probable, un traitement antituberculeux efficace (antibiogramme disponible, absence de suspicion de multirésistance), une durée aussi brève que possible (1 à 3 mois maximum), des mesures hygiéno-diététiques systématiquement associées. De plus, il faut tenir compte de l'interaction avec la Rifampicine qui inactive environ un tiers du corticoïde, donc augmenter la posologie de prédnisone de 20 à 30% pour obtenir le même effet [71].

b) Vitaminothérapie B6 :

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

c) Chirurgie et traitements locaux :

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

5) Conduite de traitement :

La conduite du traitement antibacillaire de la tuberculose multifocale peut s'avérer difficile à cause du terrain (insuffisance rénale ou hépatique par exemple) [2].

Elle tiendra compte:

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

6) Les pathologies associées:

La tuberculose multifocale survient le plus souvent chez les patients immunodéprimés, principalement porteurs du VIH [1, 2].

6-1) VIH /SIDA : [6, 72]

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

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

- ✓ Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (Zidovudine, didanosine)
- ✓ Antiprotéase (Ritonavir, Indonavir)
- ✓ Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (Efavirenz, Nevirapine)
- ✓ Inhibiteur de fusion ou inhibiteur intégrase.

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

L'association antibacillaires-antirétroviraux pose des problèmes particuliers :

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

La prise en charge de la tuberculose multifocale est complexe chez le patient VIH. Elle dépend de la précocité du diagnostic et de l'identification pour l'instauration d'un traitement, d'autant que les souches atypiques sont souvent naturellement multirésistantes aux antituberculeux classiques [72].

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

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

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

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

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

6-3) Malade ayant une insuffisance rénale [6] :

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

6-4) Malade ayant un diabète [6] :

Un diabète non ou mal équilibré complique l'évolution d'une tuberculose multifocale associée et rend son traitement difficile, et réciproquement, une

tuberculose mal traitée pourrait déséquilibrer un diabète préexistant. Aucune modification du traitement antibacillaire ne doit être entreprise.

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

La pyridoxine doit être prescrite pour prévenir les neuropathies secondaires au traitement (à une posologie $\leq 50\text{mg/j}$).

7) Surveillance thérapeutique :

L'efficacité du traitement est jugée sur l'évolution des signes cliniques et/ou radiologiques. La fréquence des examens radiologiques dans les cas de tuberculose rénale, osseuse ou urogénitale est fixée par le médecin spécialiste concerné [6].

La surveillance thérapeutique passe par:

- ✓ Un bilan pré thérapeutique recherchant l'existence de tares viscérales pouvant exposer à une intolérance aux antituberculeux.
- ✓ La recherche des complications du traitement: les manifestations d'intolérance mineure (prurit, arthralgie...), les réactions graves surtout les hépatites toxiques.
- ✓ La surveillance de l'efficacité du traitement:
 - ◆ Biologiquement par l'hémogramme et la vitesse de sédimentation,
 - ◆ Radiologiquement par la régression des images radiologiques,
 - ◆ Bactériologiquement par un contrôle des examens bactériologiques au cours et à la fin du traitement.

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

II) Traitement préventif:

1) Prévention primaire (vaccination):

a) Le bacille de Calmette et Guérin : BCG [6]

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

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

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

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

b) Les nouveaux vaccins vivants :

Dès l'arrivée des technologies modernes basées sur l'ADN recombinants et adaptées aux mycobactéries, des tentatives ont été entreprises pour construire des souches recombinantes de BCG susceptibles d'induire une réponse protectrice plus efficace. Une des premières stratégies visait à développer un BCG capable de produire et de sécréter diverses cytokines. Une autre approche consistait à construire des BCG recombinants surexprimant certains antigènes d'intérêt [73].

2) Prévention secondaire:**a) Chimio prophylaxie [6] :**

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

Tableau 8 : Les indications de la chimioprophylaxie antituberculeuse

Les indications de la chimioprophylaxie antituberculeuse
<ul style="list-style-type: none">➤ Nouveau né sans signes cliniques et ou radiologiques évocateurs de tuberculose, et dont la mère présente :<ul style="list-style-type: none">- Tuberculose pulmonaire contagieuse ou- Tuberculose pulmonaire récente (moins de 3 mois) ou- Tuberculose pulmonaire aiguë ou- Tuberculose utérine en fin de grossesse.➤ Nourrisson de mère tuberculeuse et avec IDR positive et absence de signes cliniques et ou radiologiques évocateurs de tuberculose.➤ Sujet vivant avec VIH avec absence de signes cliniques ou radiologiques évocateurs de tuberculose évolutive.➤ Sujet atteint d'une maladie chronique sous corticoïde ou Immunosuppresseurs.➤ Sujet avec maladie sous anti TNF a.

b) – Autres mesures préventives:**➤ Amélioration du niveau de vie et éducation sanitaire :**

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

➤ Dépistage et traitement des cas :

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

EVOLUTION

ET PRONOSTIC

La tuberculose multifocale est habituellement grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital des malades. Elle nécessite souvent un traitement prolongé et lourd. Les sujets âgés et les immunodéprimés représentent un terrain à haut risque. Toutefois, la tuberculose multifocale peut survenir en l'absence de facteurs de risque comme c'est le cas dans notre série [74].

Le pronostic de la tuberculose multifocale reste sombre avec une mortalité élevée, estimée de 16 à 25 %, mais il est le plus souvent bon à condition d'un diagnostic précoce. [3, 69].

I) – Evolution sans traitement:

L'évolution spontanée engendre de lourdes conséquences locales et générales engageant le pronostic fonctionnel et vital. Quelque soit sa localisation, l'évolution spontanée de la tuberculose multifocale se fait vers la cachexie, la généralisation de la maladie et enfin le décès.

II) – Evolution sous traitement:

L'évolution dans ce cas est fonction du stade évolutif de la maladie, de l'efficacité des mesures thérapeutiques et de la discipline du malade.

OBSERVATIONS

P	Age	Sexe	Atcd	Délai dg	Signes fonctionnels	IDR	BKc	Localisations	Confirmation dg	Terrain	TTT et durée	Evolution
1	15 ans	F	NC : - AT : -	2 mois	-Fièvre+AEG -Douleur lombaire	+	-	Spondylodiscite +abcès pariétale	Histologie+ imagerie	-	2SRHZ/ 7RH 9 mois	Bonne
2	33 ans	M	NC : - AT : -	1 mois	-Fièvre+AEG -Douleur basithoracique -Toux+ Dyspnée	+	-	Pleurale+ Ganglionnaire	Histologie	-	2SRHZ/ 7RH 9mois	Bonne
3	41 ans	M	NC :+ AT : -	3 mois	-Fièvre+AEG -Douleur basithoracique -Toux	+	-	Pleurale+ Ganglionnaire	Histologie	-	2SRHZ/ 7RH 9 mois	Bonne
4	36 ans	F	NC : - AT : -	2 mois	-Fièvre+AEG -Lombosciatalgies.	+	-	Ganglionnaire+ spondylodiscite	Histologie+ Imagerie	-	2SRHZ/ 7RH 9 mois	Bonne
5	68 ans	M	NC : - AT : -	3 mois	-Fièvre+AEG -Douleur basithoracique -Toux+ Dyspnée -Lombosciatalgies	-	-	Pleurale+ spondylodiscite	Histologie+ Imagerie	-	2RHZE/ 7RH 9 mois+ corticott	Bonne
6	50 ans	M	NC : - AT : -	1 mois	-Fièvre+AEG -Douleur basithoracique -Toux	+	-	Pleurale+ Ganglionnaire	Histologie	-	2RHZE/ 7RH 9 mois	Bonne
7	16 ans	F	NC : + AT : -	10 mois	-Fièvre+AEG -Douleur abdominal -Aménorrhée -Lésions cutanées au niveau du nez et la joue droite	+	-	Cutanée+ abcès pelvien	Histologie+ Bactériologie	-	2RHZE/ 7RH 9 mois	Bonne
8	28 ans	M	NC : + AT : -	4 mois	-Fièvre+AEG -Toux+ Hémoptysie -Rachialgies	+	-	Pulmonaire+ ganglionnaire + spondylodiscite	Histologie+ Imagerie	-	2SRHZ/ 7RH 9 mois	Bonne
9	43 ans	F	NC : - AT : -	2 mois	-Fièvre+AEG -Douleur basithoracique -Toux+ Dyspnée	+	-	Ganglionnaire+ Pleurale	Histologie	-	2RHZE/ 7RH 9 mois	Rechute

10	79 ans	M	NC : + AT : -	3 mois	- Fièvre+AEG -Toux+ Hémoptysie -Dyspnée	-	+	Pulmonaire+ganglionnaire+ pleurale	Imagerie+ Histologie+ Bactériologie	-	2RHZ/ 7RH 9 mois	Bonne
11	53 ans	M	NC : - AT : -	3 mois	- Fièvre+AEG -Toux+Hémoptysie -Lésion cutanée du cuir chevelu	+	+	Pulmonaire+ganglionnaire+cutanée	Imagerie+ Bactériologie + Histologie+	-	2RHZ/ 7RH 9 mois	Bonne
12	28 ans	F	NC : - AT : -	4 mois	-Fièvre+AEG -Douleur basithoracique - toux -Douleur abdominale -Ascite.	+	-	Pleurale+Péritonéale	Histologie	-	2RHZ/ 7RH 9 mois	Bonne
13	21 ans	M	NC : + AT : -	1 mois	-Fièvre+AEG -Douleur basithoracique -Toux+Dyspnée -Douleurs dorsolombaires	+	-	Péricardique+ Pleurale+ spondylodiscite	Histologie+ Imagerie	-	2RHZ/ 7RH 9 mois+ corticott	Bonne
14	43 ans	F	NC : - AT : -	6 mois	-Fièvre+AEG -Douleur basithoracique -Toux -douleur abdominale -douleurs dorsolombaire - gommés disséminées.	+	-	Cutanée+ ganglionnaire+ pleurale+ péritonéale+ splénique+ spondylodiscite	Histologie+ Imagerie	-	2SRHZ	Décès à la 2 ^{ème} semaine du TTT
15	48 ans	M	NC : - AT : -	3 mois	-Fièvre+AEG -Tuméfaction indolore des bourses -Douleurs basithoracique -Toux	+	-	Urogénitale+ Pleurale	Histologie	-	2SRHZ/ 7RH 9 mois+ corticott	Bonne
16	44 ans	F	NC : - AT : -	2 mois	-Fièvre+AEG -Toux+Dyspnée	-	-	Miliaire+ ganglionnaire	Histologie+ Imagerie	-	2RHZ/ 7RH 9 mois+ corticott	Echec au 7 ^{ème} mois du TTT
17	27 ans	M	NC : - AT : -	2 mois	-Fièvre+AEG -Douleur basithoracique -Toux+ Dyspnée -Paraplégie flasque -RAU.	-	-	Miliaire+ Pleurale+ Myélite	Histologie+ Imagerie	-	2RHZ/ 7RH 9 mois+ corticott	Bonne

DISCUSSION

I) Aspects épidémiologiques:

La tuberculose reste l'une des maladies infectieuses les plus répandues dans le monde. L'OMS estime qu'un tiers de la population mondiale (environ 2 Milliards d'individus) est infecté par le bacille tuberculeux. La tuberculose touche avant tout le poumon, les formes extra pulmonaires représentent 15 à 30% des cas, et peuvent atteindre tous les organes. Parmi ces atteintes extra pulmonaires, les atteintes diffuses ou multifocales représentent 9 à 10% , et surviennent le plus souvent chez les patients immunodéprimés et surtout porteurs de VIH [2,7]

1) La fréquence de la tuberculose multifocale:

Dans notre étude, 17 cas de tuberculoses multifocales ont été colligés durant 7 ans (Janvier 2008– Décembre 2014), sur un nombre total de tuberculoses toutes formes confondues de 647 cas, dont 266 cas de tuberculoses extra pulmonaires.

La fréquence de la tuberculose multifocale représente dans notre étude 6,39% des tuberculoses extra pulmonaires.

Cette fréquence est voisine de celle mentionnée par la littérature qui est de 9 à 10% [2].

2) Le sexe:

Tableau 9 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Nombre	Fréquence
Masculin	10	59 %
Féminin	7	41 %
total	17	100%

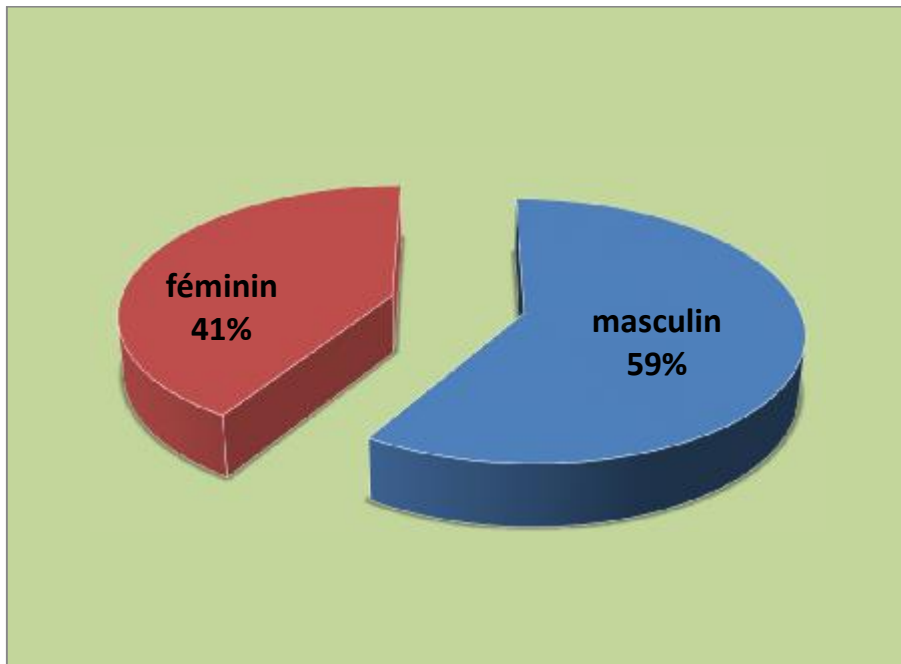


Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe

Tableau 10 : Répartition des patients selon le sexe dans les études

Séries	Régions	Nombre de cas	Hommes	Femmes	Sex-ratio
L. Boukeroui [8]	Algérie	12	9	3	3
H. Lazraka [75]	Casablanca	6	4	2	2
A.D. Diatta [76]	Dakar	30	18	12	1,5
H. Ghorbel [77]	Tunisie	47	22	25	0,88
K.El hachimi [78]	Casablanca	52	17	35	0,48
N. Ouboulmane [79]	Marrakech	16	5	11	0,45
H. Qacif [80]	Marrakech	7	2	5	0,4
S. Hammi [81]	Rabat	46	6	40	0,15
Notre série	Meknès	17	10	7	1,43

Dans notre série, on note une prédominance masculine (58,83%) avec un sex-ratio de 1,43.

Il ne semble pas avoir une influence déterminante du sexe sur la survenue de la tuberculose multifocale.

3) L'âge moyen:

Dans notre étude l'âge moyen était de 39,5 ans avec des extrêmes allant de 15 à 79 ans, ce qui concorde avec les résultats des études faites à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech en 2009 où l'âge moyen était de 40 ans [80], au CHU Hédi Chaker Sfax Tunisie en 2008 (38,3 ans) [77] et au CHU Mustapha Alger, Algérie en 2011 (35 ans) [8].

Tableau 11 : La moyenne d'âge selon certaines études

Séries	Régions	Nombre de cas	Age moyen
S. Maâlej [74]	Tunisie	12	45,3 ans
S. Hammi [81]	Rabat	46	45 ans
H. Qacif [80]	Marrakech	7	40 ans
H. Ghorbel [77]	Tunisie	47	38,3 ans
L. Boukeroui [8]	Algérie	12	35 ans
H. Lazraka [75]	Casablanca	6	28 ans
K.El hachimi [78]	Casablanca	52	28 ans
Notre série	Meknès	17	39,5 ans

Ces résultats prouvent la prédilection de la maladie pour la population adulte jeune. Cependant la maladie n'épargne pas les enfants, bien que cette tranche d'âge n'ait pas été étudiée dans notre série où le plus jeune patient avait 15 ans, et n'épargne non plus les sujets âgés de plus de 60 ans qui représentent 11,76% des cas dans notre série.

4) Le terrain:

La tuberculose multifocale survient le plus souvent chez les patients immunodéprimés, principalement porteurs du VIH [2, 7]. La mortalité et la morbidité restent élevées, d'autant que le terrain de survenue aggrave souvent le pronostic. Cette mortalité est surtout décrite au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les maladies chroniques

immunosuppressives (diabète, insuffisance rénale chronique). L'alcoolisme et le traitement immunosuppresseurs ont été décrits comme des facteurs favorisant la survenue de la tuberculose multifocale, mais c'est l'immunodépression antérieure notamment au VIH qui a été la plus étudiée.

Dans notre étude, les patients ne présentaient pas de terrain particulier individualisable, Ils ont tous bénéficié d'un bilan à la recherche d'une immunodépression (sérologies de l'hépatite B et C...) qui s'est révélé négatif, avec absence de diabète, d'insuffisance rénale, de traitement au long cours par corticoïdes ou immunosuppresseurs, et notamment avec une sérologie VIH négative.

Donc, la tuberculose multifocale peut toucher même les sujets immunocompétents, en l'absence de terrain particulier ou de facteurs favorisant, et ceci pourrait être expliqué par le fait que ces patients sont soumis à une infestation massive: intensité de transmission, ou à un retard de diagnostic qui permettait à la maladie de disséminer, malgré l'absence d'immunodépression.

5) La notion de contage tuberculeux:

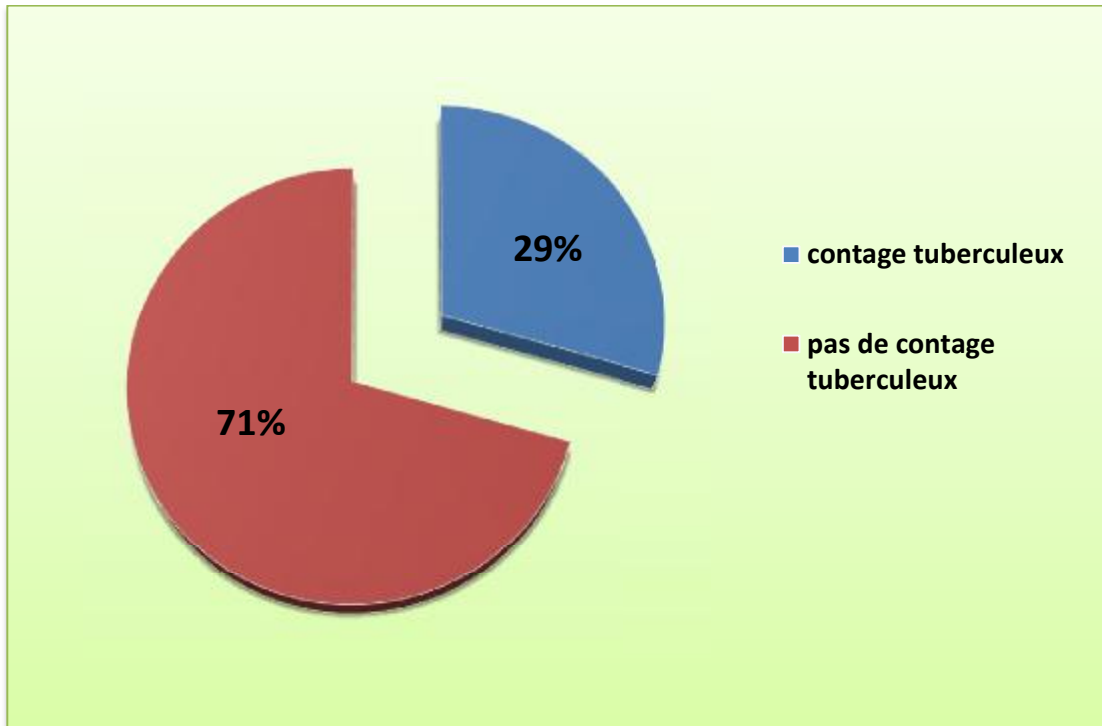


Figure 9 : Répartition des patients selon le contage tuberculeux

Dans notre étude la notion de contage tuberculeux a été retrouvée chez 5 patients soit une fréquence de 29,41%, ce qui est concordant avec celle mentionnée par l'étude faite au CHU Ibn Rochd de Casablanca en 2007 (33,33%) [75].

Tableau 12 : Répartition des patients selon la notion de contagé tuberculeux dans les études.

Séries	Régions	Notion de contagé en %
A.D. Diatta [76]	Dakar	50 %
H. Lazraka [75]	Casablanca	33,33 %
S. Hammi (84) [81]	Rabat	18 %
Dennis–Delpierre .N [2]	France	18%
L. Boukeroui [8]	Algérie	16,66 %
H. Ghorbel [77]	Tunisie	10,63 %
Notre série	Meknès	29,41 %

Dans un pays d'endémie Tuberculeuse tel que le nôtre, il est permis de penser qu'une source de contagé plus au moins proche existe presque toujours, mais elle n'est souvent pas rapportée par le malade, car reste non avouée, voire méconnue.

6) La vaccination au BCG :

Dans notre étude 13 patients portaient la cicatrice vaccinale du BCG soit une fréquence de 76,48%.

Tableau 13 : Répartitions des patients selon la présence de cicatrice vaccinale du BCG selon les études.

Séries	Régions	Cicatrice vaccinale en %
H. Lazraka [75]	Casablanca	100%
K. Ben Abdelghania [82]	Tunisie	100%
L. Boukeroui [8]	Algérie	83%
Notre série	Meknès	76,48%

Cette cicatrice au BCG n'est que le reflet de l'allergie à la tuberculose qui n'apparaît que dans 75 à 95% des cas [83].

7) Les antécédents de tuberculose:

La notion de prise de médicaments antituberculeux doit être systématiquement recherchée dans les antécédents personnels de tout patient tuberculeux; ceci permet de classer les malades en deux groupes [6].

❖ Les nouveaux cas :

Un nouveau cas de tuberculose est un patient qui a une tuberculose évolutive et qui n'a jamais reçu de chimiothérapie antituberculeuse ou l'ayant reçue pendant moins d'un mois.

❖ **Les cas antérieurement traités :**

- ✓ Echec au traitement antibacillaire: C'est un patient, sous traitement pour tuberculose, dont l'examen bactériologique des expectorations reste positif tout au long du traitement jusqu'au cinquième mois ou redevient positif aux mêmes échéances après une négativation transitoire.
- ✓ Rechute tuberculeuse: Il s'agit d'un cas de tuberculose antérieurement traité et déclaré «guéri» ou «traitement_achevé» après une durée suffisante de traitement et qui présente, de nouveau, une tuberculose active.
- ✓ Reprise de traitement: Il s'agit d'un patient tuberculeux qui a interrompu son traitement pendant deux mois consécutifs ou plus après le début de la chimiothérapie et qui présente à nouveau deux frottis positifs.

Dans notre étude aucun antécédent de tuberculose n'a été retrouvé, donc tous les patients ayant présenté la tuberculose multifocale étaient des nouveaux cas.

Ce résultat est concordant avec ceux mentionnés par les études faites au CHU Ibn Rochd de Casablanca en 2007 [75] et au CHU Mustapha Alger, Algérie en 2011 [8].

Tableau 14: Répartitions des patients selon les antécédents de tuberculose dans les études

Séries	Régions	ATCD de Tuberculose en%
S. Hammi [81]	Rabat	23%
Dennis-delpierre.N [2]	France	23%
H. Lazraka [75]	Casablanca	0%
L. Boukeroui [8]	Algérie	0%
Notre série	Meknès	0%

Ces chiffres demeurent assez faibles compte tenu de l'endémie de la maladie tuberculeuse au Maroc et aux pays du nord d'Afrique.

II) Diagnostic positif :

1) Le délai diagnostique :

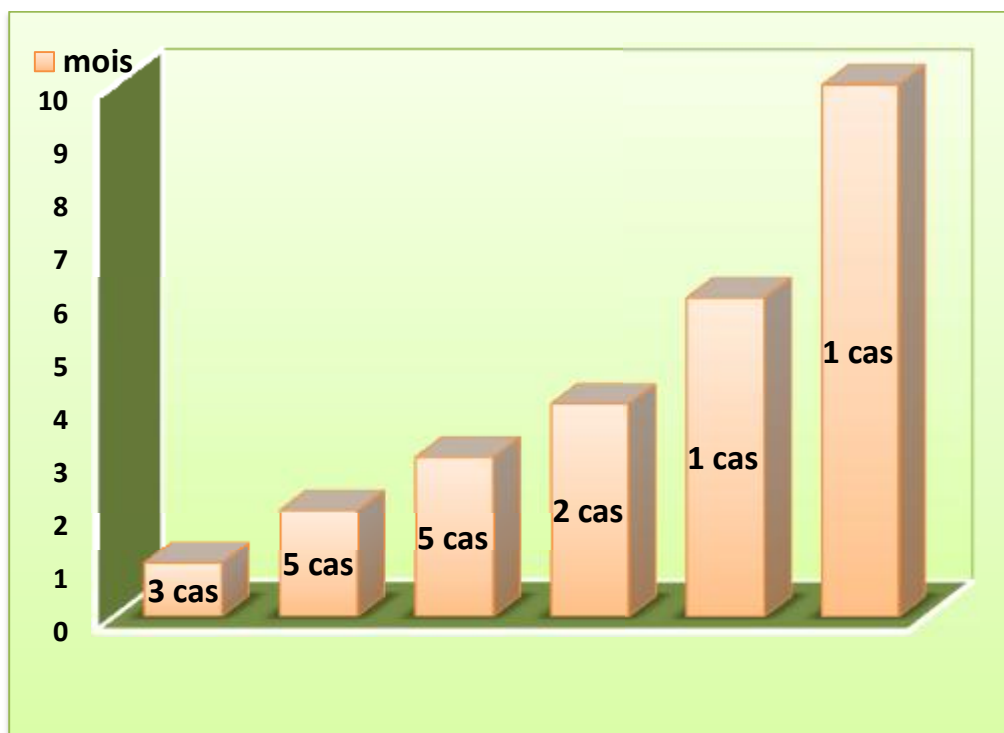


Figure 10 : Répartition des patients selon le délai diagnostique

Dans notre série, le délai diagnostique moyen était de 3 mois, avec des extrêmes allant de 1 et 10 mois.

Tableau 15 : le délai diagnostique moyen selon les études

Séries	Régions	Délai diagnostique moyen
N. Ouboulmane [79]	Marrakech	4,6 mois
K. Ben Abdelghania [82]	Tunisie	4,5 mois
H. Ghorbel (81) [77]	Tunisie	3,4 mois
S. Hammi (84) [81]	Rabat	3,25 mois
Dennis–delpierre.N [2]	France	58 jours
S. Maiouak [84]	Casablanca	18 jours
Notre série	Meknès	3 mois

Le retard diagnostique constaté est expliqué par l'installation insidieuse ou subaigüe de cette affection dans la plupart des cas. Ce délai de première consultation tardif est dû en 1er lieu au niveau socio économique et culturel relativement bas des patients.

2) Aspects cliniques:

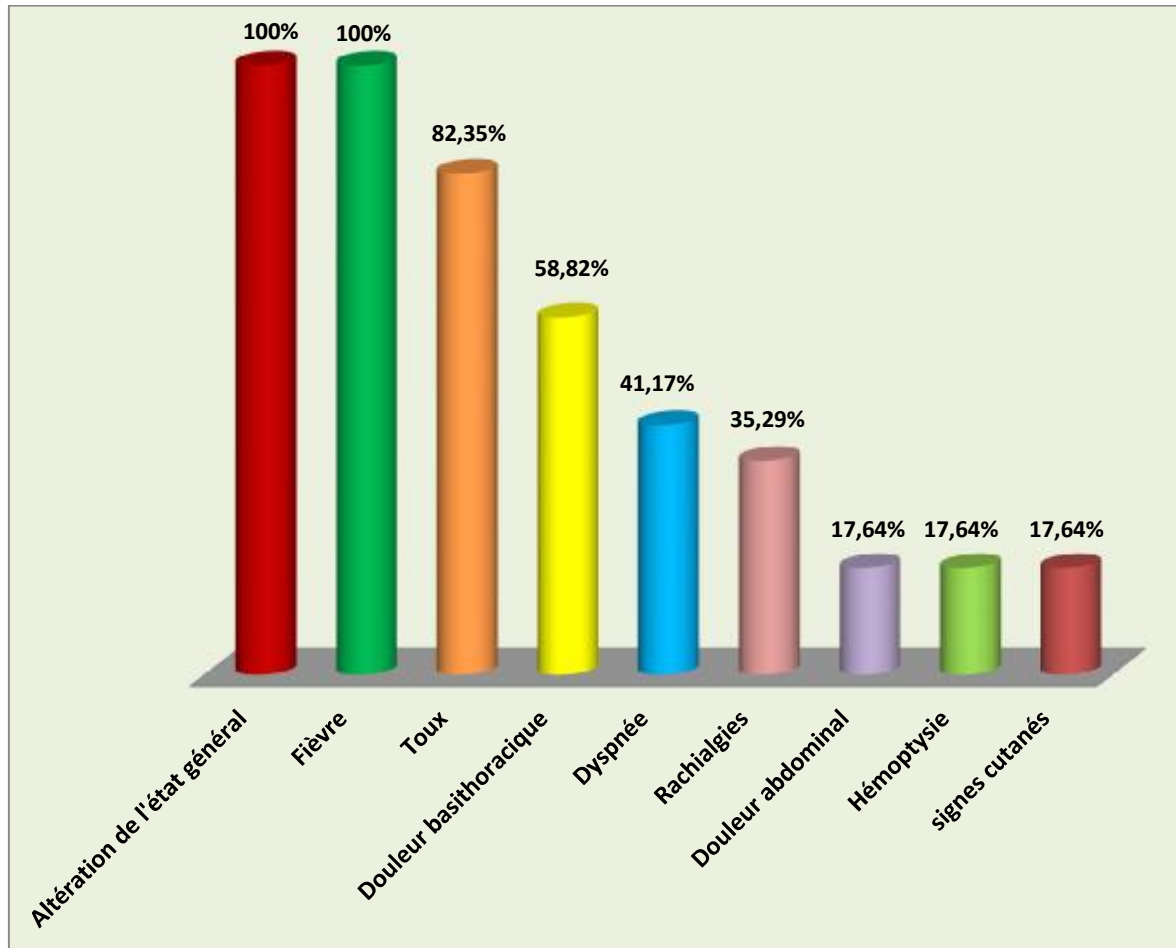


Figure 11 : Répartition selon les signes cliniques

La fièvre et l'altération de l'état général étaient retrouvées chez tous nos patients, ces résultats sont conformes à ceux mentionnés par les études faites à l'hôpital Moulay Youssef, CHU Rabat en 2011 [81] et à Hôpital Charles Nicolle Tunis, Tunisie en 2006 [82] ainsi qu'au niveau de l'hôpital Abederrahmen, Mami, Ariana, Tunisie [74] qui ont objectivé l'existence de la fièvre et l'altération de l'état général respectivement chez 100%, 100%, 92% des patients.

3) Les localisations de la tuberculose multifocale:

a) Différentes localisations de la tuberculose multifocale :

Tableau 16 : Répartition des patients selon les différentes localisations

Localisation	Nombre	Fréquence
Pleurale	11	64,70%
Ganglionnaire	10	58,82%
Spondylodiscite	6	35,29%
Pulmonaire	3	17,64%
Cutanée	3	17,64%
Péritonéale	2	11,76%
Miliaire	2	11,76%
Péricardique	1	5,88%
Urogénitale	1	5,88%
Abcès pariétal	1	5,88%
Abcès pelvien	1	5,88%

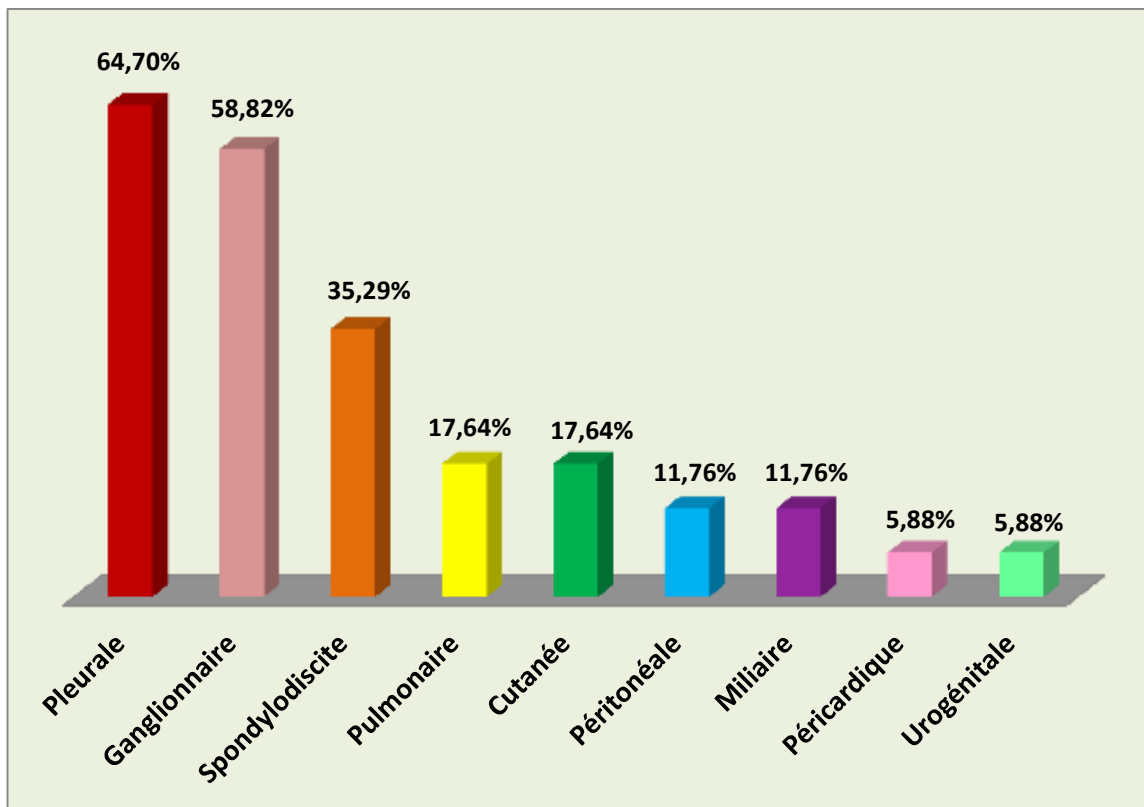


Figure 12: Répartition des patients selon les différentes localisations

Dans notre série les localisations pleurale et ganglionnaire étaient les plus fréquemment observées.

- L'atteinte pleurale a été objectivée chez 11 patients, soit une fréquence de 64,70%. Ce taux est supérieur à celui mentionné par l'étude faite au CHU Mustapha Alger, Algérie en 2011 dont l'atteinte pleurale ne représentait que 30,5% [8].
- L'atteinte ganglionnaire a été observée chez 10 patients soit un taux de 58,82%.

Tableau 17 : Répartition des patients selon l'atteinte ganglionnaire dans les études

Séries	Régions	Atteinte ganglionnaire %
H. Ghorbel [77]	Tunisie	51%
S. Hammi [81]	Rabat	17,39%
L. Boukeroui [8]	Algérie	14,7%
Notre série	Meknès	58,82%

- L'atteinte pulmonaire dans notre série a été observée chez 3 patients soit un taux de 17,64%, elle était à microscopie positive chez deux cas et négative chez 1 cas.

Tableau 18 : Répartition des patients selon l'atteinte pulmonaire dans les études

Séries	Régions	Atteinte pulmonaire %
S. Maiouak [84]	Casablanca	100%
M.A. Necha [85]	Mauritanie	99,03%
S. Hammi [81]	Rabat	82 ,60%
H. Ghorbel [77]	Tunisie	40,42%
Notre série	Meknès	17,64%

- Les atteintes ostéo-articulaires, en général, et disco-vertébrale, en particulier, engagent fortement le pronostic fonctionnel, elles touchent particulièrement l'adulte et le vieillard dans la population des pays occidentaux, alors que dans les pays en développement, se sont les enfants qui sont les plus atteints [7]. Dans notre étude on a observé 6 cas de spondylodiscites soit un taux de 35,29%, ce résultat est supérieur à celui mentionné par l'étude faite au CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc en 2011 qui de 6% [84]
- L'atteinte péritonéale dans notre étude a été observée chez 2 cas, soit un taux de 11,76%, ce résultat est très voisin de celui rapporté par l'étude faite au CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc en 2011 [84] avec une fréquence de 17% d'atteintes péritonéales au cours de la tuberculose multifocale.

Tableau 19 : Répartition des patients selon l'atteinte péritonéale dans les études

Séries	Régions	Atteinte péritonéale %
S. Hammi [81]	Rabat	52,17%
N. Ouboulmane [79]	Marrakech	30%
S. Maiouak [84]	Casablanca	17%
Notre série	Meknès	11,76

- L'atteinte péricardique a été observée dans notre étude dans 5,88% des cas, ce taux reste inférieur à ceux observés dans les études faites à l'hôpital Moulay Youssef, CHU Rabat en 2011 (13,04%) [81], et au CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc en 2011 (10%) [84].
- L'atteinte urogénitale a été observée dans notre série dans 5,88%, ce qui concorde avec l'étude faite à l'hôpital Moulay Youssef, CHU Rabat en 2011 avec un taux de 4,34% [81].
- La miliaire tuberculeuse reste une forme grave, souvent sur un terrain de débilité. Sa dissémination hématogène explique la fréquence des localisations multiples compromettant le pronostic vital [86]. Elle a été observée dans notre étude chez 2 patients soit un taux de 11,76%, ce qui est conforme avec les données de la littérature qui estime une fréquence de 10% [7], mais inférieur par rapport à l'étude faite au CHU, Nouakchott, Mauritanie en 2011, avec une atteinte miliaire dans 23,5% des cas [85].

b) Répartition selon le nombre des localisations:

Tableau 20: Répartitions selon le nombre de localisations

Localisations	Nombre	Fréquence
2 localisations	11	64,70%
3 localisations	5	29,41%
6 localisations	1	5,88%

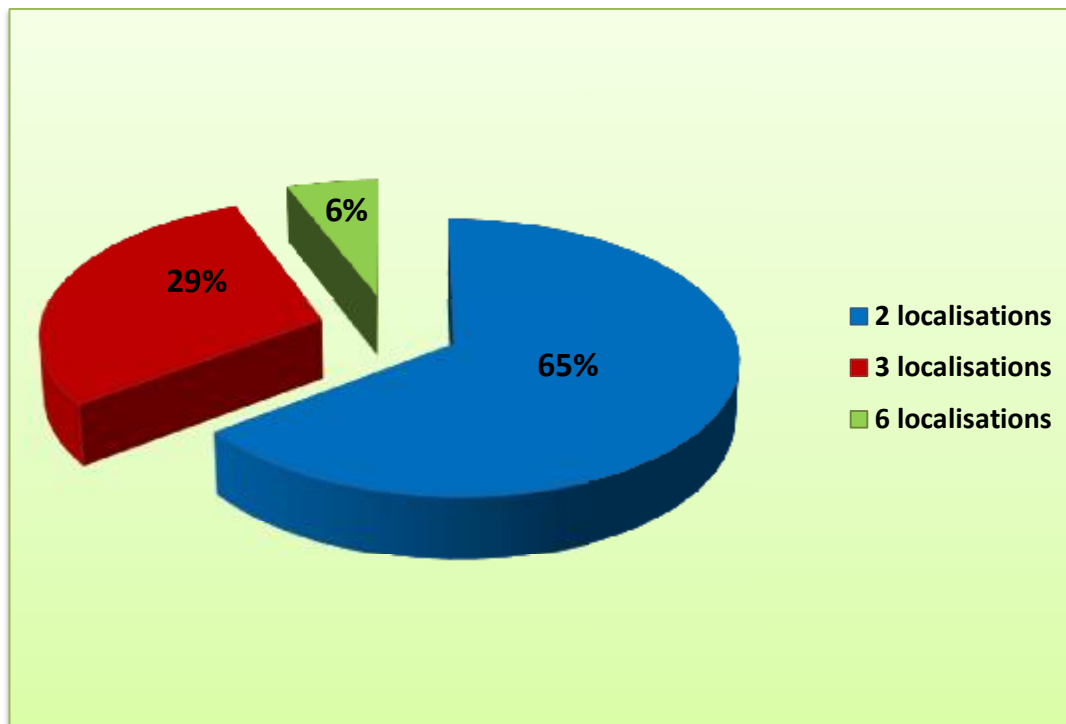


Figure 13: Répartition selon le nombre de localisations

Dans notre étude, la tuberculose multifocale intéressait au moins deux localisations chez 11 patients soit un taux de 64,70%, et trois localisations chez 5 patients soit un taux de 29,41%.

Tableau 21: Répartition de nombre de localisations selon les études

Séries	Régions	Double localisation	Triple localisation
L. Boukeroui [8]	Algérie	33,33%	50%
S. Hammi [81]	Rabat	65,21%	26,08%
H. Ghorbel [77]	Tunisie	61,70%	25,53%
A.D. Diatta [76]	Dakar	60%	23,33%
Notre série	Meknès	64,70%	29,41%

Une seule patiente dans notre série avait six localisations soit un taux de 5,88%, ce taux est inférieur par rapport à ceux rapportés par les études faites à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech en 2009 :14,28% [80], au CHU Ibn Rochd de Casablanca en 2007 :16,66% [75].

L'atteinte pleurale a été la plus fréquente (64,70%), et était associée à une atteinte ganglionnaire dans 35,29% des cas, spondylodiscite dans 17,64% des cas, péritonéale dans 11,76% des cas, urogénitale, miliaire, et péricardique dans 5,88% des cas chacune.

Les associations les plus fréquemment observées dans notre étude étaient pleurale avec ganglionnaire (35,29%), pleurale avec spondylodiscite (17,64%), et ganglionnaire avec spondylodiscite (17,64%).

4) La confirmation diagnostique:

La confirmation du diagnostic des différentes formes de la tuberculose multifocale, nécessite la collaboration étroite du pneumo-phtisiologue, du spécialiste de l'organe ou l'appareil concerné, du microbiologiste et de l'anatomopathologiste [6].

La confirmation bactériologique par la mise en évidence du BK, rarement à l'examen direct, le plus souvent par culture des produits pathologiques (pus, urines, exsudats et divers fragments biopsiques), ou confirmation histologique au niveau de fragments biopsiques [6].

Dans notre étude, le diagnostic de la tuberculose multifocale a été confirmé chez tous les patients histologiquement (granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse) et parfois bactériologiquement, ce résultat est concordant avec ceux mentionnés par les études faites au CHU Ibn Rochd de Casablanca en

2007 [75], et à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech en 2009 [80], et à Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie en 2006 [82] où le diagnostic de la tuberculose multifocale a été confirmé histologiquement et/ou bactériologiquement dans 100% des cas, et supérieur à ceux rapportés par les études faites par le laboratoire de recherche PCIM, CHU Marrakech, Maroc en 2011 [79], et au CHU Hédi Chaker Sfax Tunisie en 2008 [77] et à l'hôpital Moulay Youssef, CHU Rabat en 2011 [81] dont le diagnostic de la tuberculose multifocale n'a été confirmé histologiquement et/ou bactériologiquement respectivement que dans: 50%, 78%, 88% des cas.

Dans notre série, la confirmation de la tuberculose pleurale ainsi que ganglionnaire, était histologique chez tous les patients, par biopsie pleurale et ganglionnaire qui mettait en évidence un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse.

La tuberculose péritonéale a été confirmée par La biopsie du péritoine sous coelioscopie sur des granulations péritonéales mettant en évidence des granulomes tuberculeux avec nécrose caséuse.

Dans la tuberculose péricardique, L'échographie transthoracique mettait en évidence un épanchement péricardique circonférentiel de grande abondance, avec présence de filaments de fibrine qui est un signe typique mais non spécifique de péricardite tuberculeuse.

Dans notre étude, L'atteinte disco-vertébrale a été observé chez 6 patients, chez qui le diagnostic a été confirmé par l'imagerie.



Figure 14 : IRM coupe sagittale: spondylodiscite T11-T12 avec abcès pottique paravertébrale descendant le long du rachis

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



Figure 15: Lésion suintante au niveau de la joue droite



Figure 16 : Cicatrisation de lésion de la joue sous traitement



Figure 17 : lésion érythémato-papulo-croûteuse ulcérative du nez



**Figure 18 : Cicatrisation de la lésion du nez sous traitement
antituberculeux.**



Figure 19 : Tuberculose cutanée siégeant au niveau du cuir chevelu



Figure 20 : Evolution favorable de la lésion au 4ème mois du traitement

5) Aspects paracliniques:

a) L'IDR à la tuberculine :

Tableau 22: Répartition selon les résultats de L'IDR à la tuberculine

IDR	Nombre	Fréquence
Positive	13	76,48%
Négative	4	23,52%
Total	17	100%

La place de l'IDR à la tuberculine pour le diagnostic de la tuberculose multifocale en zone de forte endémie comme au Maroc est très souvent controversée. En effet, elle pose plusieurs problèmes :

- La vaccination BCG peut positiver un test cutané jusqu'à 15 ans après la vaccination [87].
- La tuberculine est un filtrat de culture de bacilles tuberculeux contenant plus de 200 antigènes partagés par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et la plupart des mycobactéries non tuberculeuses ;
- La lecture du test est très liée à l'expérience de l'opérateur [88].

Dans notre série, L'intradermoréaction a été réalisée chez tous nos patients revenant positive chez 13 cas soit un taux de 76,48%, ce qui rejoint les résultats rapportés par les études faites à l'hôpital Moulay Youssef, CHU Rabat en 2011(67%) [81], au CHU Mustapha Alger, Algérie en 2011 (67%) [8], et l'étude faite par le groupe d'épidémiologie et de recherche à la Clinique des maladies infectieuses en France (67%) [2], et au CHU Hédi Chaker Sfax Tunisie en 2008 (67,5%) [77].

Dans notre étude, cette négativité de L'IDR à la tuberculine pourrait être expliquée par la gravité de la tuberculose multifocale chez deux patients qui présentaient respectivement : Miliaire avec atteinte ganglionnaire, et Miliaire avec myélite associé à une atteinte pleurale, ou bien elle peut être expliquée par l'âge avancé chez les deux autres patients qui avaient respectivement 68 ans et 79 ans, car la réactivité à la tuberculine diminue avec l'âge, au-delà de 65/70 ans, une IDR négative peut s'observer dans 30 à 40% des cas d'infections tuberculeuses [35].

b) La biologie:

Le syndrome inflammatoire non spécifique d'importance variable s'observe quasi totalement dans la tuberculose. La vitesse de sédimentation est habituellement élevée à plus de 60 mm à la première heure. Le taux de la protéine C réactive peut être modérément augmenté à 30 mg/l, ou peut être très élevé à plus de 60 mg/l. Une anémie inflammatoire parfois accompagnée d'une hyperleucocytose est classique [89,90].

Dans notre étude, le syndrome inflammatoire était important. La vitesse de sédimentation (VS) était très élevée à 70,5 mm à la première heure (avec des extrêmes allant de 25 à 125 mm). Le taux de la protéine C réactive (CRP) était très élevé à 76 mg/l (avec des extrêmes allant de 12 à 215 mg/L). Une anémie inflammatoire était objectivée chez 10 patients soit une fréquence de 58,82%, et une hyperleucocytose a été observée dans 52,94% des cas.

III) Aspects thérapeutiques et évolutifs:

1) Traitement :

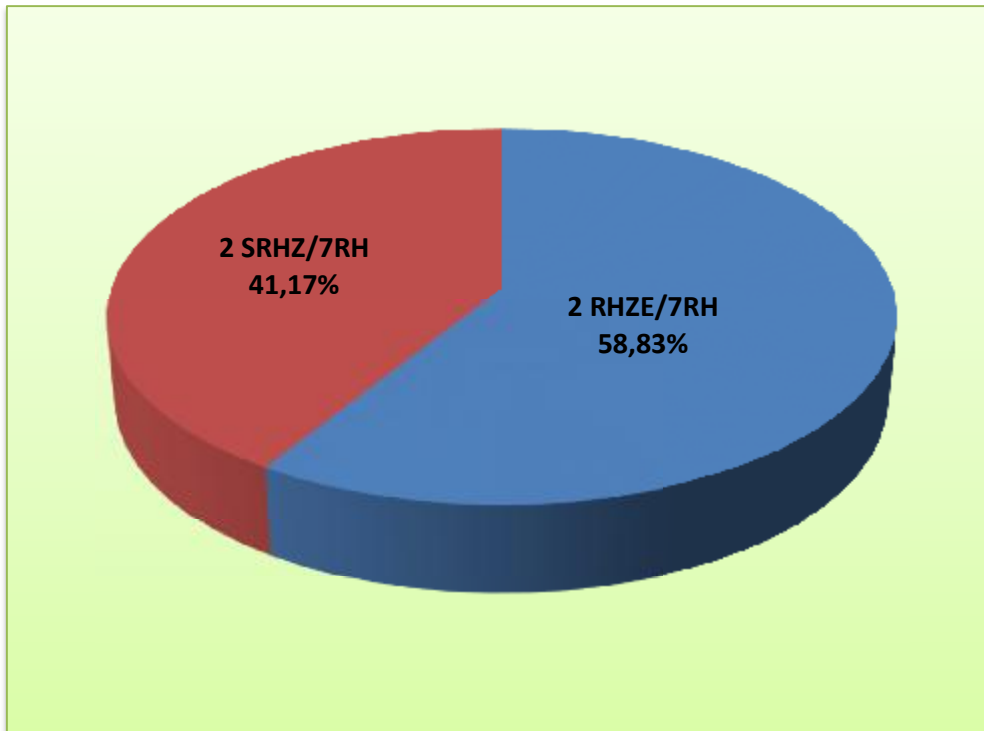


Figure 21: Répartition des cas selon le régime thérapeutique.

Le traitement de la tuberculose multifocale repose sur une polychimiothérapie anti-tuberculeuse (SRHZ ou RHZE) dont la durée est de 9 mois [69], il doit être instauré le plus tôt possible, pour éviter l'installation des séquelles. La conduite du traitement antibacillaire peut s'avérer difficile à cause du terrain [2].

Dans notre étude, 10 patients ont bénéficié d'un traitement antituberculeux à base de RHZE pendant 2 mois suivi de 7 mois de RH, soit une fréquence de 58,83%.

Le régime 2SRHZ/7RH a été instauré dans notre étude chez 7 patients soit une fréquence de 41,17%.

Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le régime thérapeutique antibacillaire instauré au Maroc, a été modifié depuis 2011, où la streptomycine a été remplacée par l'Ethambutol.

2) Evolution et Pronostic :

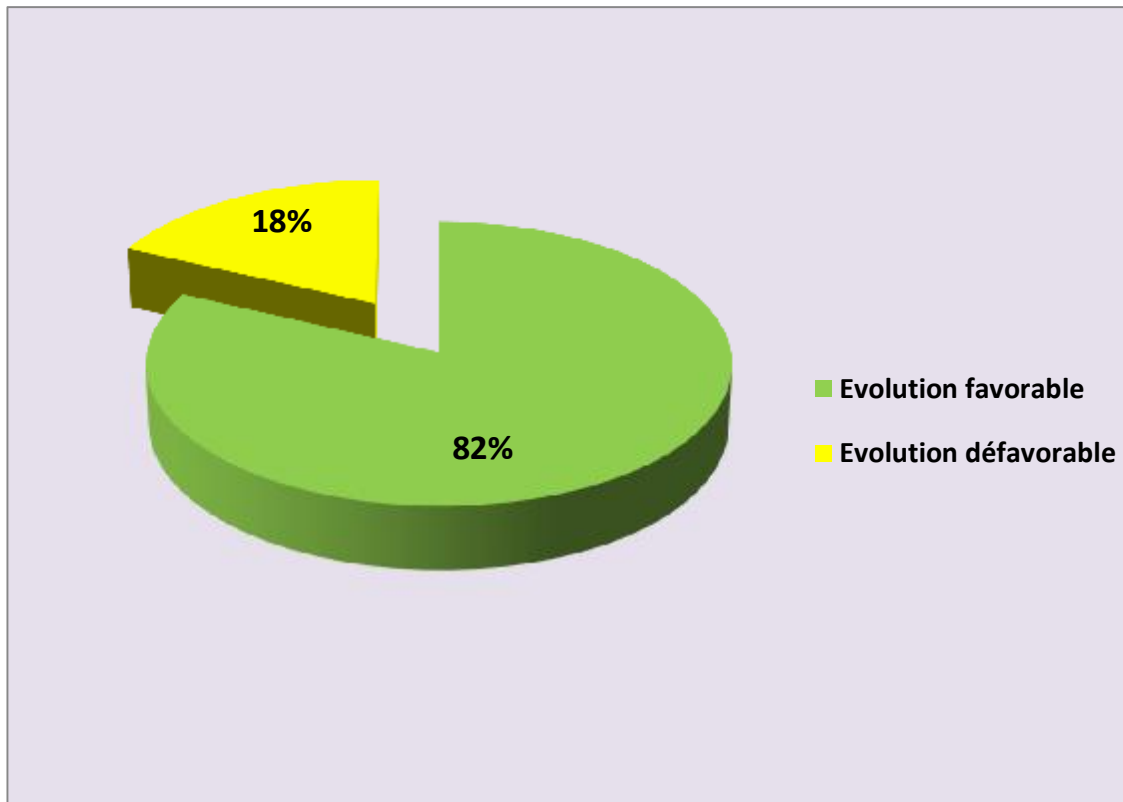


Figure 22: Répartition des patients selon l'évolution

L'évolution a été favorable chez la majorité de nos patients 82,35 %. Cette évolution favorable de la tuberculose multifocale a été signalée par les études faites à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech en 2009 [80], au CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc en 2007 [91], ainsi qu'au niveau de l'hôpital Abederrahmen, Mami, Ariana, Tunisie [74] qui ont trouvé respectivement que 85,71%, 92,85% et 100% de leurs malades avaient bien évolué sous traitement spécifique.

Une seule patiente dans notre série a présenté un échec thérapeutique après 7 mois de traitement antituberculeux soit un taux de 5,88%. Elle avait une miliaire avec tuberculose ganglionnaire et a été mise sous traitement antituberculeux, et a présenté des adénopathies sus claviculaires controlatérales au 7 mois du traitement, dont la biopsie avait révélé la présence de granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse, une culture du fragment biopsique est en cours.

Une seule patiente a présenté une rechute de la tuberculose 1 an après arrêt du traitement soit un taux de 5,88% , elle avait une atteinte pleurale et ganglionnaire et a été mise sous traitement antituberculeux pendant 9 mois avec bonne évolution, 1 an après, elle s'est présentée pour la réapparition des adénopathies cervicales dont la biopsie montrait la présence de granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse en faveur d'une rechute, pour laquelle elle a été remise sous traitement : 2SRHEZ /1RHEZ / 5RHE avec bonne tolérance et bonne évolution.

Dans notre série une seule patiente était décédée, soit un taux de mortalité de: 5,88%, c'est une patiente qui présentait 6 localisations : cutanée, ganglionnaire, pleurale, péritonéale, splénique et spondylodiscite, elle a été mise sous traitement antibacillaire à base de SRHZ. L'évolution a été marquée par l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux à la deuxième semaine de traitement, avec une importante cytolyse hépatique : ASAT : 1696 UI /L , ALAT : 990 UI/L. Les sérologies de l'hépatite B et C étaient négatives, et l'origine médicamenteuse de cette hépatite restait la plus probable. Malgré l'arrêt du traitement antibacillaire, la patiente décédait dans un tableau d'insuffisance hépato-cellulaire avec encéphalopathie hépatique.

Tableau 23: Répartition de taux de mortalité selon certaines études

Séries	Régions	Taux de mortalité %
N. Ouboulmane [79]	Marrakech	6,25%
F.Z. Bourkadi [91]	Casablanca	7,14%
H. Ghorbel [77]	Tunisie	8,5%
H. Qacif [80]	Marrakech	14,28%
S. Hammi [81]	Rabat	24%
Dennis–delpierre.N [2]	France	47%
Notre série	Meknès	5,88%

Le taux de mortalité élevé rapporté par l'étude faite par le groupe d'épidémiologie et de recherche à la Clinique des maladies infectieuses en France qui était de 47% , est survenue surtout chez des patients porteurs de VIH [2], et celui rapporté par l'étude faite à l'hôpital Moulay Youssef, CHU Rabat en 2011[81] qui était de 24%, est survenue chez des sujets âgés et représentent un terrain à haut risque par leur comorbidités.

Le décès de notre patiente était secondaire à une hépatite médicamenteuse qui est une complication majeure des antituberculeux et potentiellement mortelle. La fréquence de L'hépatotoxicité au cours du traitement antibacillaire est estimée de 0,5 à 10 % selon les associations médicamenteuses [92]. En effet, les hépatites fulminantes ont été signalées durant toutes les phases du traitement et elles peuvent se développer en l'espace de 72 heures [93]. L'apparition de signes précoces d'insuffisance hépatocellulaire (nausées, vomissements, douleurs abdominales, asthénie) ne doit pas être mise sur le compte d'effets secondaires banals, mais doit faire interrompre le traitement jusqu'à ce qu'un bilan hépatique

soit effectué. Les signes les plus évocateurs, tels que l'ictère et l'encéphalopathie sont tardifs, et l'arrêt du traitement à ce stade n'évite généralement pas l'évolution vers l'hépatite fulminante [93]. Cela a été le cas pour notre patiente.

Ce taux de mortalité de 5,88% reste inférieur à celui rapporté par la littérature qui est 16 à 25%, survenant surtout au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cette différence pourrait être expliquée par la particularité de notre étude qui tient à la survenue d'une tuberculose multifocale chez des patients ne présentant pas de terrain particulier individualisable notamment pas de traitement au long cours par corticoïdes ou immunosuppresseurs, pas de diabète, ni d'insuffisance rénale, ni d'infection par le VIH.

CONCLUSION

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

Si la localisation pulmonaire est la manifestation clinique la plus fréquente et pratiquement la seule contagieuse, l'importance clinique des formes extrapulmonaires est de plus en plus d'actualité. En effet, l'incidence de ces formes a augmenté de façon dramatique avec la pandémie du VIH sida, les formes extrapulmonaires représentent 15 à 30% et peuvent atteindre tous les organes.

Parmi les atteintes extrapulmonaires, les atteintes diffuses ou multifocales représentent 9 à 10%, et surviennent plus souvent chez les patients immunodéprimés et surtout porteurs de VIH.

C'est une forme rare et grave, elle est définie par l'atteinte de deux sites extrapulmonaires non contigus associée ou non à une atteinte pulmonaire.

La tuberculose multifocale est caractérisée par son aspect multiple qui est souvent trompeur pouvant égarer le diagnostic, d'où la nécessité de faire systématiquement un bilan de dissémination pour une meilleure prise en charge et surtout pour éviter les complications désastreuses.

Les atteintes les plus fréquentes sont ganglionnaires, pleurales, urogénitales et ostéo-articulaires. Ces formes extra-pulmonaires posent des difficultés diagnostiques au niveau des pays à moyens limités, liés à la faiblesse du plateau technique, notamment en matière d'imagerie médicale comme l'imagerie par résonance magnétique et la tomodensitométrie, mais aussi l'histologie et la biologie moléculaire.

Pour cela, La confirmation du diagnostic de la tuberculose multifocale peut s'avérer difficile, à cause de la multiplicité des diagnostics différentiels, elle

nécessite la collaboration étroite du pneumo-phtisiologue, du spécialiste de l'organe ou l'appareil concerné, du microbiologiste et l'anatomopathologiste. Ces difficultés peuvent conduire à un retard diagnostique et donc un retard du traitement avec l'installation de complications.

Le traitement repose sur une polychimiothérapie anti-tuberculeuse, dont la durée est variable pouvant aller de 9 à 12 mois, les effets secondaires sont fréquents et plus sévère chez les immunodéprimés.

La mortalité et la morbidité de la tuberculose multifocale restent élevées, d'autant que le terrain de survenue aggrave souvent le pronostic, Cette mortalité est estimée entre 16 % à 25 % .Elle est surtout décrite au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Nous soulignons que la tuberculose multifocale peut survenir en l'absence de facteurs de risque ou de terrain particulier, comme c'est le cas dans notre série, on a rapporté 17 cas de tuberculoses multifocales, chez des patients immunocompétents, colligés au service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 7 ans, avec une fréquence de 6,39%, et un taux de mortalité de 5,88% .

Le pronostic est le plus souvent bon à condition d'un diagnostic précoce et d'un traitement bien adapté et bien suivi.

Il n'en demeure pas moins que le meilleur traitement reste préventif, cette prévention repose sur la vaccination par le BCG, et l'amélioration des conditions de vie des populations à risque.

RESUME

RESUME

La tuberculose multifocale est définie par l'atteinte de deux sites extrapulmonaires non contigus associée ou non à une atteinte pulmonaire. Elle ne représente que 10% des tuberculoses extra-pulmonaires et survient surtout chez des sujets immunodéprimés. Nous rapportons une étude rétrospective portant sur 17 cas de tuberculose multifocale chez des patients immunocompétents, colligés au service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 7 ans (1^{er} janvier 2008–31 décembre 2014).

On a objectivé une prédominance masculine 10 hommes et 7 femmes. La moyenne d'âge était de 39,5 ans avec des extrêmes allant de 15 à 79 ans. 11 patients avaient au moins deux localisations (64,70%), 5 patients avaient 3 localisations (29,41%), et une seule patiente avait 6 localisations (5,88%). L'atteinte pleurale a été la plus fréquente, elle était objectivée chez 11 patients (64,70%), et était associée à une atteinte ganglionnaire dans 35,29% des cas, spondylodiscite dans 17,64% des cas, péritonéale dans 11,76% des cas, urogénitale, miliaire, et péricardique dans 5,88 % des cas chacune. L'atteinte pulmonaire a été retrouvée chez 3 patients (17,64%).

La confirmation du diagnostic a été histologique chez tous les patients en fonction des localisations, et parfois bactériologique. Toutes les sérologies (VIH, Hépatite B et C) étaient négatives et aucune comorbidité n'a été retrouvée chez nos patients. Le traitement antibacillaire était instauré chez tous nos patients, l'évolution était favorable dans 82,35%. On avait déploré un cas d'échec, un cas de rechute et un cas de décès.

Le but de ce travail est d'étudier les particularités épidémiologiques et cliniques de la tuberculose multifocale qui peut survenir en dehors de tout état d'immunodépression, ainsi qu'analyser les difficultés du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique.

SUMMARY

Multifocal tuberculosis is defined by the achievement of two noncontiguous extrapulmonary sites with or without pulmonary involvement. She is rare, it represent only 10% of extra pulmonary tuberculosis and occur mostly in immunocompromised subjects. We report a retrospective study of 17 cases of multifocal tuberculosis in immunocompetent patients, collected in the pulmonology department of Moulay Ismail Military Hospital in Meknès, over a period of 7 years (2008–2014). This is 7 women and 10 men. The average age was 39.5 years (15–79). 11 patients had at least two locations (64,70%), 5 patients had 3 locations (29.41%) and only one patient had 6 locations (5.88%). Pleural involvement was the most common, it was objectified in 11 patients (64.70%) and was associated with lymph node waiting in 35.29% of cases, spondylodiscitis dans 17,64% of cases, in 11 peritoneal, 76% of cases, urogenital, miliary, and pericardial in 5.88% of cases each, Pulmonary involvement was found in 3 patients (17.64%). The confirmation of the diagnosis was histologically in all patients and sometimes bacteriological. All serological tests (HIV, Hepatitis B and C) were negative and no comorbidity was found in our patient. The antituberculous therapy was initiated in all patients.the outcome was favorable in 76.47%. It was objectified a relapse, and one case of failure, and one case of death.

Through our study, The purpose of this work is to study the epidemiological and clinical features of multifocal tuberculosis which can occur in a perfectly immunocompetent, and the difficulties of diagnosis and therapeutic management.

ملخص

يعرف داء السل متعدد البؤر بإصابة عضوين غير متجاورين خارج الرئة مع أو عدم إصابة هذه الأخيرة .
إنه يمثل ما بين 9 الى 10 في المئة من داء السل المتواجد خارج الرئة, و يعتبر مرضا نادرا و خطيرا, و هو يصيب
أساسا حاملي فيروس نقصان المناعة المكتسب.

نعرض من خلال دراستنا الرجعية 17 حالة من داء السل متعدد البؤر التي تم تسجيلها عند أشخاص
يتمتعون بمناعة سليمة في مصلحة الأمراض التنفسية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس خلال فترة مدتها 7
سنوات (ما بين 2008 و 2014). يتعلق الأمر ب 7 نساء و 10 رجال, متوسط العمر لديهم كان 39,5 سنة
(15-79 سنة) , وقد كانت الإصابة ثنائية أي تشغل موقعين اثنين على الأقل لدى 11 مريضا أي بنسبة
(67,70%), و ثلاثية لدى 5 مرضى (29.41%), في حين سجلت إصابة 6 أعضاء في حالة واحدة. وقد كانت
إصابة غشاء الجنب الأكثر شيوعا حيث شخضت لدى 11 مريضا (64,70%), و كانت مرفقة بإصابة العقد
اللمفاوية في 35,29% من الحالات, العمود الفقري في 17,64% من الحالات , صفاق الغشاء المصلي الشفاف في
% 11,76 من الحالات, الجهاز البولي التناسلي في % 5,88, التامور % 5,88 و داء السل الدخني في % 5,88
من الحالات , أما داء السل الرئوي فقد سجل في % 17,64 من الحالات, و في ما يخص تأكيد التشخيص فقد كان
نسيجيا في جميع الحالات بالإضافة إلى البكتريولوجيا في بعض الأحيان , و كانت نتائج تحليلات المصلية (فيروس
فقدان المناعة المكتسب, و فيروس التهاب الكبد ب أو س) سلبية في جميع الحالات. لقد تم وصف العلاج المضاد لداء
السل لدى جميع المرضى, في حين لوحظ تحسن في % 76,47, و قد سجلنا حالة واحدة فشل فيها العلاج وحالة
انتكاسة و حالة وفاة.

الهدف من عملنا يكمن في دراسة الخصائص الوبائية و السريرية لهذا المرض الذي يمكن أن يصيب شخصا
يتمتع بمناعة سليمة, إضافة إلى تحليل الصعوبات التي تواجه تشخيصه و علاجه .

BIBLIOGRAPHIE

- [1]: H. Benjelloun , A. Sebbar , N. Zaghba , A. Bakhatar, N. Yassine A. Bahlaoui
Service des maladies respiratoires, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc
Tuberculose multifocale chez le sujet immunocompétent : à propos de 48 cas
- [2]: Denis–Delpierren N, Merriend D, Billaud E, Besnier JM, Duhamel E, Hutin
P, Andrieux F, Delaunay C, Rogez JP, Arsac P, Chennebault JM, Raffi F :
Tuberculose multifocale : à propos de 49 cas. Patho Biolog 1998 ; 46 : 375–9.
- [3]: H.El Ouazzani, R.Bouchentouf R, M.Rguibi, I.Rhorfi, A.Ouarssani, Z.Yassir, A.
Abid, K.Alaoui Tahiri : La tuberculose multifocale, Service de Pneumologie
hôpital militaire d’instruction Mohammed V ,Rabat, Maroc. Rev Pneumol Clin
2002; 58, 1–39–42.
- [4]: Rapport OMS 2012 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
- [5]: WHO REPORT 2007 GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROL
www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/intro.pdf
- [6] : Guide de la Lutte Anti–Tuberculeuse, Direction de l’Epidémiologie et de Lutte
contre les Maladies, Ministère de la Santé ROYAUME DU MAROC: Edition Avril
2011.
- [7] : Stelianides S., Belmatoug.N, Fantin B, Manifestations et diagnostic de la
tuberculose extrapulmonaire, Rev Mal Respir 1997 ;14:5572–87.
- [8] : L. Boukeroui , S. Nafti Clinique des maladies respiratoires, CHU de Mustapha,
Alger, Algérie. La tuberculose multifocale chez l’immunocompétent est–elle
liée à l’intensité de la transmission dans la collectivité ?
- [9] : BRAUNE D, HACHULLA E, BREVET F. La tuberculose ganglionnaire en France
chez l’adulte non immunodéprimé : une pathologie qui reste d’actualité. Rev
Méd Interne, 1998 ; 19 : 242–246.

- [10] : HOCHEDÉZ P., ZELLER V., TRUFFOT C. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH. *Pathologie Biologie*, 2003 ; 51 : 496–502.
- [11] : MARRAKCHI C, MAALOUL I, LAHIANI D. Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie. *Médecine et maladies infectieuses*, 2010 ; 40 : 119–122.
- [12] : HOCHEDÉZ P, KELLER J, TRUFFET C. et al. Lymph node tuberculosis in patients infected or not with HIV: general characteristics, clinical presentation, microbiological diagnosis and treatment. *Pathol. Biol. (Paris)*, 2003; 51: 496–502.
- [13]: KINDE-GAZARD D, ANAGONOU Y.S, GNINAFON M. et al. Les adénopathies cervicales d'origine tuberculeuses : Aspects épidémiologiques, diagnostique et thérapeutique au Centre National Hospitalier de Pneumo-phtisiologie de Cotonou. *Méd Afr Noire*. 1997; 44(2): 90–93.
- [14]: ADERAYE A. G, MELAKU B.K, ZENEBE C.G. Pleural tuberculosis in patients infected with HIV in Addis Abéba. *Cent. Afr. J. Med*. 1996; 42: 337–340.
- [15] : CENAC A, PERLEMUTER L, MASSON A. et al. Cahiers de pathologies médicales : Pneumologie III vol 6: Masson ; 1994.
- [16] : DOMOUA K., DAIX T, COULIBALY G. Pleurésies tuberculeuses et infection à VIH en milieu pneumologique à Abidjan, Côte d'Ivoire *Rev Pneumol Clin*. 2007 ; 63 : 301–303.
- [17] : BENNANI S., FEKAK H., HAFIANI M. La tuberculose urogénitale. A propos de 109 cas. *Méd Mal Infect*, 1999 ; 29 : 19–25
- [18] : Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens J. P. La tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Resp*. 2012 ; 29 : 566–578.

- [19] : Thèse de Médecine :La tuberculose urogénitale À propos de 52 cas à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat 2009.
- [20] : PERTUIEST T. Tuberculose osseuse et articulaire des membres.
EMC- Rhumatologie Orthopédie, 2004 ; 1 : 463-486.
- [21] : LOUBES-LACROIX F., GOZLAN A., COGNARD C. Imagerie diagnostique de la spondylodiscite infectieuse. EMC- Radiologie, 2004 ; 1 : 293-316.
- [22] : Boukobza M, Tamer I, Guichard JP. Tuberculose du système nerveux central. Aspects IRM et évolution à propos de 12 cas. J Neuroradiol 1999; 26:172-81.
- [23] : Bazin C. Tuberculose du Système nerveux central; EMC-Neurologie 1 (2004) 169-92.
- [24]: Monteyne P, Sindic CJM. The diagnosis of tuberculous meningitis. Acta Neurol Belg 1995; 95: 80-7.
- [25] : Ahuja GK, Mohan K K, Prasad K, Behari M. Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. Tuber Lung Dis 1994 ; 75: 149-52.
- [26] : Louvel D, Babo P, Sollet JP, Barret F, Tillier JN, Davous P. Méningite tuberculeuse de l'adulte sans immunodépression acquise : contribution de l'imagerie cérébrale au diagnostic et au suivi évolutif. Rev Neurol (Paris) 1999 ; 155: 945-53.
- [27] : DAUTZENBERG B. Les aspects hépato-gastro- entérologiques de la tuberculose en 1993. Gastroentérol Clin Biol. 1993; 17: 613-625.
- [28] : PICHARD E., SIDIBE S., TRAORE H.A. La tuberculose péritonéale chez l'africain de l'ouest. Ann.Gastroenterol. Hépatol. 1998 ; 24(4) : 209-210.
- [29] : RAVOLAMANANA RALISATA L., RABENJAMINA F.R., RALISON A. Les formes extra-thoraciques de la tuberculose en milieu hospitalier à Mahajanga. Arch Inst Pasteur Madagascar 2000 ; 66 (1 et 2) :13-17.

- [30] : Fenniche S, Ben Jennet S, Marrak H et al. Cutaneous tuberculosis: anatomoclinical features and clinical course (26 cases). *Ann Dermatol Venereol*. 2003 Nov;130 (11):1021–4. PubMed| Google Scholar
- [31] : Darier J. *Précis de Dermatologie*. Paris: Masson, 1ere édition,1909: 381–390.
- [32] : Benchekroun S, El Mansouri Y, Rachid R, El Belhadji M, Laouissi N, Zaghoul K, et al. Granulome choroïdien pseudotumoral au cours de la tuberculose miliaire. *J Fr Ophtalmol*. 1999 Aug–Sep;22(7):771–5. PubMed | Google Scholar
- [33]: El Bakkali M, Halhal M, Chefchaouni M, Belmekki M, Abdellah H, Berraho A. Uvéite tuberculeuse. *J Fr Ophtalmol*. 2001 Apr;24(4):396–9. PubMed | Google Scholar
- [34]: Semlali S, El-Quassar A, Atmane M, Benkirane N, Chakir N, El-Hassani M, et al. Forme pseudotumorale de la tuberculose choroïdo-sclérale: à propos d'un cas. *J Radiol*. 2004 Feb;85(2 Pt 1):131–4. PubMed | Google Scholar
- [35]: L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine: Prévention et prise en charge de la tuberculose en France; *Rev Mal Respir* 2003; 20; 7S27–7S33
- [36]: American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and Treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221– S247.
- [37]: Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1334 –1339.
- [38]: Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57(9):804 – 809.

- [39]: Collet E, Krahenbuhl JD, Gehri M., Bissery A, Zellweger JP. Risk factors for positive tuberculin skin tests among migrant and resident children in Lausanne, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:703 – 9.
- [40]: Prévention et prise en charge de la tuberculose en France, Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 7S34–7S40
- [41]: TRUFFOT-PERNOT C., VEZIRIS N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. *Rev Mal Respir*. 2011 ; 28 : 1034–1047.
- [42]: MONGUE NGADEU J.F. Place de la bacilloscopie et de la cytologie dans le diagnostic des adénopathies mycobactériennes. Th D Med; Bamako, 2002.
- [43]: SY N.M. Contribution à l'étude de la tuberculose extra-pulmonaire au cours de l'infection à VIH. Th D Med, Dakar ; 1991, N° 22.
- [44]: Brock I, Weldingh K, Leyten EM, Arend SM, Ravn P, Andersen P. Specific T-cell epitopes for immunoassay- Based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42(6):2379 – 2387.
- [45]: Dheda K, Chang JS, Kim LU et al. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(6):324 – 325.
- [46]: Lalvani A, Pathan AA, McShane H et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (4):824 – 828.
- [47]: Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7):736 – 742.
- [48]: Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forssbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir* 2006; 7:77

- [49] : Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR 2005; 54(RR-15):1- 48.
- [50]: Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR 2005; RR-15:49 - 56.
- [51]: Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10):941- 942.
- [52]: National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, editor 2006. London.
- [53]: Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. *Thorax* 2006; 61(7):616 - 620.
- [54] : GROSSET J. Place des examens microbiologiques et anatomopathologiques dans la décision diagnostique et thérapeutiques. *Med Mal Infect* 1995 ; 25 : 327-330.
- [55] : Apport de l'imagerie dans la tuberculose multifocale (illustrée par des cas du services), M. OULD SNEIBE, N.MOUSSALI , O.AMARISS, N.ELBENNA: Casablanca
- [56]: thèse de Médecine, Epidémiologie de la tuberculose au urgences de l'hôpital Avicenne (Boibigny),Mr. Bousebha.A, Faculté de medecine de Creteil , Université Paris Val-de-Marne 2006.

- [57] : Mielke ME, Rosen H, Brocke S, Peters C, Hahn H. Protective immunity and granuloma formation are mediated by two distinct tumor necrosis factor alpha- and gamma interferon-dependent T cell-phagocyte interactions in murine listeriosis: dissociation on the basis of phagocyte adhesion mechanisms. *Infect Immun* 1992; 60:1875-82.
- [58] : Tak PP, Visser LG, Hoogkamp-Korstanje JA, Kluin-Nelemans JC, Hogendoorn PC, Kluin PM, et al. Unusual manifestations of *Yersinia enterocolitica* infections diagnosed using novel methods. *Clin Infect Dis* 1992;15:645-9.
- [59] : Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:29-49
- [60]: Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007;356:55-66.
- [61]: Jarefors S, Janefjord CK, Forsberg P, Jenmalm MC, Ekerfelt C. Decreased up-regulation of the interleukin-12Rbeta2-chain and interferon-gamma secretion and increased number of forkhead box P3-expressing cells in patients with a history of chronic Lyme borreliosis compared with asymptomatic *Borrelia*-exposed individuals. *Clin Exp Immunol* 2007; 147:18-27.
- [62] : Bosch X. Hypercalcemia due to endogenous overproduction of active vitamin D in identical twins with cat-scratch disease. *Jama* 1998;279:532-4.
- [63]: Ricosse JH, Emeric R, Courbil LJ. Aspects anatomopathologiques de la bilharziose :étude de 286 pièces histologiques. *Med Trop (Mars)* 1980;40:77-94.
- [64] : Kumar PV, Vasei M, Sadeghipour A, Sadeghi E, Soleimanpour H, Mousavi A, et al. Visceral leishmaniasis : bone marrow biopsy findings. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29:77-80.

- [65] : Fiala M, Colodro I, Talbert W, Ellis R, Chatterjee S. Bone marrow granulomas in mononucleosis. *Postgrad Med J* 1987;63:277-9.
- [66] : Tjwa M, De Hertogh G, Neuville B, Roskams T, Nevens F, Van Steenberghe W. Hepatic fibrin-ring granulomas in granulomatous hepatitis: report of four cases and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2000; 56:341-8.
- [67] : Ban S, Goto Y, Kamada K, Takahama M, Watanabe H, Iwahori T, et al. Systemic granulomatous arteritis associated with Epstein-Barr virus infection. *Virchows Arch* 1999;434:249-54.
- [68] : Lobdell DH. 'Ring' granulomas in cytomegalovirus hepatitis. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:881-2.
- [69] : Tuberculose multifocale (palpébrale et pleurale) chez une immunocompétente : M. Soualhi, G. Iraqui, S. Belkheiri, R. Zahraoui, A. Chaibainou, J. Benamour, J. Eddine Bourkadi, *Rev Mal Respir* 2006;23: 281-4
- [70] : J-Perrot, E. Chambonnet, A. Eschalié : Les effets indésirables de la Tuberculose et prise en charge ; *Revue des maladies respiratoires* (2011) 28, 542-555.
- [71] : Billy C., Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *EMC -Maladies infectieuses*. 2004 ; 1 :81-98.
- [72] : F. Natech, C. Lafoz, S. Baraka, F. Mechouet, S. Samper, S. Khaled : Diversité génotypique de souches de mycobactéries isolées de tuberculoses multifocales chez des patients VIH positifs, Laboratoire central, Ehs EL Hadi Flici (ex El kettar) 16000, Alger, Algérie.
- [73] : LOCHT C., ROUANET C. Nouveaux vaccins antituberculeux. *Archives de pédiatrie*. 2011 ; 18 : 1023-1027.

- [74]: La tuberculose multifocale :S. Maâlej, D. Greb, M. Bourguiba, H. Fennira, S. Bacha, R. Ben Chaâbène, A. Ben Kheder, I. Drira : Service de Pneumologie du Pr . Ag I. Drira , Hopital Abderrahmen , Mami , Ariana, Tunisie ,Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 1S30–1S108
- [75]: Tuberculose multifocale survenant chez des sujets immunocompétents. A propos de six cas : H. Lazraka, H. Azmib, F.Z. Chiblb, W. Benyahyaa, O. Mkinsib : service de Rhumatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc : Revue du Rhumatisme 74 (2007) 1039–1208
- [76]: Profil épidémioclinique, paraclinique et thérapeutique de la tuberculose multifocale à la clinique de pneumologie du CHU de Fann à Dakar: A.D. Diatta , N.O. Toure , Y. Dia , A. Niang , E. Ndiaye : Service de pneumologie, CHU de Fann, Dakar, Sénégal 16e Congres de pneumologie de langue française, Lyon, vendredi 27 au dimanche 29 janvier 2012
- [77]: La tuberculose multifocale : étude de 47 cas : H. Ghorbel, N. Ben Arab, I. Maaloul, B. Hammami, CH. Marrakchi, D. Lahiani, M. Ben Jemaa : CHU Hédi Chaker, Service des Maladies Infectieuses, 3029 Sfax, Tunisie .Médecine et maladies infectieuses 38 (2008) S184–S185
- [78]: Tuberculose multifocale à propos de 52 cas: K .ELHACHIMI , H.BENJELLOUN, N.ZAGHBA, A.BAKHATAR, N.YASSINE,A.BAHLAOUI, Casablanca (2000–2014)
- [79]: Tuberculose multifocale chez le sujet Immunocompétent ; N. Ouboulmane , L. Amro , S. Ait Batahar , H. Sajjai , H. Serhane , A. Alaoui Yazidi , FMPM, laboratoire de recherche PCIM, Marrakech, Maroc
- [80]: La tuberculose multifocale : à propos de 7 cas H. Qacif , A. Aït Badi , M. Zyani , S. Kaddouri , M. Belarbi , R. Niamane , A.Kharchafi Médecine interne, hôpital militaire Avicenne, Marrakech, Maroc, La Revue de médecine interne 30S (2009) S385–S479.

- [81] : La tuberculose multifocale à propos de 46 cas : S. Hammi , I. Idahmed, N. Jahnaoui , K. Marc , M. Soualhi ,R. Zahraoui , J. Benamor , J.E. Bourkadi , G.H. Iraqi : Service de pneumologie, hôpital Moulay-Youssef, CHU, Rabat, Maroc
- [82] : Tuberculose multifocale chez des sujets immunocompétents :deux cas, K. Ben Abdelghania, M. Mahfoudhia, S. Turkia, L. Bailia, A. Dridia, A. Khedera a Service de Médecine Interne, Hôpital Charles Nicolle, Tunis,Tunisie. Revue du Rhumatisme 73 (2006) 1089-1259
- [83] : Billy C., Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. EMC, Maladies infectieuses 2004; 1 :81-98.
- [84] : La tuberculose multifocale (à propos de 47cas) S. Maiouak , H. Benjelloun , N. Zaghba , A. Bakhatar , N. Yassine , A. Bahlaoui ; CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc
- [85] : M.A. Necha, S.A. Dahdib, M.M. Ould Abdoullah Sejad c : La tuberculose multifocale dans le service de pneumologie du CHU de Nouakchott-Mauritanie.
- [86] : S. Hammi , I. Idahmed , N. Jahnaoui , K. Marc , M. Soualhi , R. Zahraoui , J. Benamor , J.E. Bourkadi , G.H. Iraqi : La miliaire tuberculeuse à propos de 49 cas,Service de pneumologie, hôpital Moulay-Youssef, CHU, Rabat, Maroc
- [87]: Wang L. et al.. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements Thorax 2002;57:804-9. [88] Revue des maladies respiratoire, avril 2008 , n 13 page 138
- [89] : Granier F, Perronne V, Richardin F, Bourgeois-Droin, C Trémolières F. Polymorphisme clinique de la tuberculose cutanée : à propos de cinq observations. Rev Méd Mal Infect, 2001; 31: 85-92.
- [90] : Lebel M, Lasonde M. Erythema induratum of Bazin. J Am Acad Dermatol, 1986; 14: 738-742.

- [91]** : Tuberculose multifocale : à propos de 14 cas F.Z. Bourkadi, A. Bakhatar, M. El Biaze, N. Yassine, A. Alaoui-Yazidi, A. El Meziane, M. Bartal, A. Bahlaoui Service des maladies respiratoires, CHU Ibn Rochd, Casablanca Maroc.
- [92]** : Toxicité hépatique au cours du traitement antibacillaire. À propos de 15 cas W. Sehbaoui , H. Afif , N. Saifaoui , W. El Khattabi , A. Aichane , Z. Bouayad : Service de pneumologie, hôpital 20 Août 1953, Casablanca, Maroc
- [93]** : Jouvesshomme S., Dautzenberg B. La chimiothérapie antituberculeuse, Rev Mal Respir 1997 ;14:5S88-104