

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 335

LA TUBERCULOSE ET LES MALADIES SYSTEMIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Naoufal BENLACHGAR

Né le 02 Juin 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tuberculose – Maladies systémiques – Lupus érythémateux systémique.

JURY

Mr. M. ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mr. H. HARMOUCHE

Professeur Agrégé de Médecine Interne

RAPPORTEUR

Mme. Z. TAZI MEZALEK

Professeur de Médecine Interne

Mr. K. ENNIBI

Professeur de Médecine Interne

JUGES



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid*
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophthalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophthalmologie
Ophthalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie

Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *

Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo ptisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique

Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne

Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale

Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



DEDICACES

A mes chers parents

Rien au monde ne pourrait compenser vos efforts pour mon éducation, et nulle plume ne pourrait exprimer mes sentiments et mes remerciements.

Certes ma mère nous a quitté bien avant que je n'entame cette voie d'études médicales mais son amour, ses conseils et ses encouragements m'accompagnent jour et nuit vers plus d'excellence dans ma vie professionnelle et familiale.

Père, parfois l'abstinence de parole et d'écrit est le seul recours en termes de gratitude, vos sacrifices, votre patience, votre aide, votre modestie son pour moi un exemple que j'espère inculquer et transmettre un jour

A mes chers frères

Je vous souhaite bonheur et prospérité, Qu'allah vous protège ainsi que toute personne que vous aimez

A mes grands-parents

Que dieu vous préserve

A mes très chères tantes

SABAH, KHADIJA et NAJAT merci pour votre soutien merci pour vos encouragements

A mes très chers oncles

HAMID ET ABDEL FATAH

MUSTAPHA, SAID, HOUSSIN, Ahmed ET ABDEL LAH

A mon cher Maître et professeur SAID EL KAMALI

Qu'allah vous préserve pour ce peuple exemple d'excellence et de fierté

A Tout mes chers collègues et confrères en particulier Amine

Taha, Mehdi, Mohamed et Ilyas

*Je vous remercie et je vous souhaite le meilleur dans votre vie
professionnelle et familiale*

REMERCIEMENTS

A notre cher maître et président du jury
Le professeur M. Adnaoui
Doyen de la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT
Professeur de médecine interne
Chef de service de médecine A, A l'hôpital IBN SINA

Cher maître,

*Je perçois avec grand estime votre présence en tant que
président de thèse.*

*Permettez- moi, cher maître, de vous exprimer tout le respect
et la dévotion que je porte à votre personne.*

A notre cher maître et directeur de thèse

Le professeur H.HARMOUCHE

Professeur de médecine interne

Service de médecine A

Hôpital IBN SINA

Cher maître,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée,

J'espère que je ne vous ai pas déçu et que j'ai été à l'instar de vos attentes.

A notre cher maître et juge de thèse
Le professeur Z. TAZI MEZALEK

Professeur de médecine interne

Service de médecine A

Hôpital IBN SINA

Cher maître,

*Je perçois avec grand estime votre présence en tant que
membre du jury.*

*Permettez- moi, cher maître, de vous exprimer tout le respect
et l'estime que je porte à votre personne.*

A notre cher maître et juge de thèse

Le professeur K. Ennibi

Professeur de médecine interne

Service de médecine interne A

Hôpital militaire Mohamed V de Rabat

Cher maître,

*Je perçois avec grand estime votre présence en tant que
membre du jury.*

*Permettez- moi, cher maître, de vous exprimer tout le respect
et l'estime que je porte à votre personne.*

A notre cher maître

Professeur W. AMMOURI

Professeur assistante en médecine interne

Service de médecine A

Hôpital IBN SINA

Je vous remercie pour votre encadrement et vos conseils,

Je vous serai toujours reconnaissant.

A tout le personnel du service de médecine A
Et en particulier à Mr. BRAHIM responsable des archives
au service.

*Au personnel du laboratoire de bio statistique
De la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT*

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Mécanismes de la défense immunitaire contre le mycobacterium tuberculosis	48
Figure 2: Différences des mécanismes entre l>IDR et l'IGRA	52
Figure 3 : Différences entre les 2 tests d'IGRA, le QuantiFERON Tb gold et le T-Spot.TB	53
Figure 4: recommandations nationales de l'usage de l'IGRA	54
Figure 5: Etapes de réalisation du GeneXpert	58
Figure 6 : Sensibilité et spécificité du Genexpert dans les TB extrapulmonaires ..	59
Figure 7: Facteurs de risque de tuberculose au cours du traitement par anti-TNF α	88
Figure 8: Incidence et RR de tuberculose dans la polyarthrite rhumatoïde avant et après l'introduction des anti-TNF et l'impact des recommandations	89
Figure 9: Dosage des antituberculeux de 1 ^{ère} ligne du traitement de la tuberculose patente	94
Figure 10: Effets secondaires et interactions médicamenteuses des antituberculeux de 1 ^{ère} ligne	95
Figure 11: Traitement de la tuberculose latente.....	96

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Fiche d'exploitation.....	10
Tableau 2: Données épidémiologiques des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique.....	13
Tableau 3: Motifs d'admission des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique.....	18
Tableau 4: Signes fonctionnels des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique.....	19
Tableau 5: Valeurs des constantes des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique.....	21
Tableau 6: Paramètres biologiques des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique.....	24
Tableau 7: Principaux auto-anticorps objectivés chez les 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique	25
Tableau 8: Maladies systémiques diagnostiquées chez les 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique	28
Tableau 9: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et évolutives des 15 patients présentant une TB associée à une MS	32
Tableau 10: Paramètres épidémiologiques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes MS+/TB+ et MS+/TB-.....	34
Tableau 11: Signes fonctionnels comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes MS+/TB+ et MS+/TB-.....	35

Tableau 12: Eléments de l'examen clinique comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes MS+/TB+ et MS+/TB-	36
Tableau 13: Paramètres biologiques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes MS+/TB+ et MS+/TB-	37
Tableau 14: Analyse univariée (suite).....	39
Tableau 15: Analyse univariée comparant les différents traitements utilisés dans les groupes MS+/TB+ et MS+/TB-.....	40
Tableau 16 : Analyse univariée comparant les groupes LES+/TB+ et LES+/TB-..	42
Tableau 17: Prévalence de la tuberculose au cours du LES	66
Tableau 18: Facteurs de risques de la tuberculose au cours du LES dans la littérature	67
Tableau 19: Résultats des différentes études ayant évaluées l'apport du Quantiféron en comparaison à l'IDR à la tuberculine au cours du LES	70
Tableau 20: Incidence de la TB au cours de la PR en dehors de l'usage de biothérapie.....	72
Tableau 21: Evaluation de l'IGRA au cours de la sarcoïdose.....	76
Tableau 22: Caractéristiques de 13 cas de tuberculose compliquant une maladie de Behçet	79
Tableau 23: Efficacité de la chimioprophylaxie antituberculeuse au cours du LES et d'autres maladies systémiques ou pulmonaires chroniques sous corticoïdes	93

LISTE DES ABREVIATIONS

A

AAN Anticorps Anti-Nucléaires

Ac Anticorps

ADA Adénosine Désaminase

ADP Adénopathie

AEG Altération de L'état Général

Ag Antigène

ALAT Alanine Aminotransférase

ANCA Anticorps Anti-Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles

ANTI-CCP Anti-Peptide Cyclique Citrulliné

ANTI-MPO Anti-Myéloperoxydase

ANTI- PR3 Anti- Protéinase 3

APS Antipaludéens de synthèse

ASAT Aspartate Aminotransférase

ATCD Antécédents

AZA Azathioprine

B

BAAR Bacilles acido-alcoolo-résistants

BCG Vaccin bilié de Calmette et Guérin

BD Bilirubine Directe

BI Bilirubine Indirecte

Bpm Battements par minute

BT Bilirubine Totale

BK Bacille de Koch

C

C° Celsius

CD Cluster de Différenciation

CFP Filtrate protein

CmHg Centimètre de Mercure

C/mn Cycle par minute

CO Corticoïdes

CPG-SM chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

CRI colorimetric redox indicator

CRP Protéine C Réactive

CYC Cyclophosphamide

C3 Complément 3

C4 Complément 4

D

Dc Diagnostic

DL decilitres
DM Dermatomyosite
DNA Deoxyribonucleic acid
DPP Dérivé protéique purifié

E

E elements
ED Examen Direct
EBV Epstein-Barr virus
ELISA enzyme-linked immunosorbent assay
EPP Electrophorèse des protéines
ESAT early secretory antigenic target
ETT Echographie Transthoracique
Ex Exemple

F

Fc Fréquence cardiaque
Fr Fréquence respiratoire
FR Facteur rhumatoïde

G

G gramme
GB Globules Blanc
GC glucocorticoïdes
GCS Glasgow Coma Scale
GGT Gamma Glutamyl Transférases
GEGC Granulome Epithélio-Giganto-Cellulaire
GN Glomérulonéphrite
Gp Groupes

H

Hb Hémoglobine
H1 1ère heure
HPLC chromatographie en phase liquide à haute performance
HSF Hyalinose segmentaire et focale
HSV Herpes Simplex virus
HTAP Hypertension artérielle pulmonaire

I

IDR Intradermo Réaction à la tuberculine
IFN- γ Interféron gamma
IgA Immunoglobulines A
IgG Immunoglobulines G
IgM Immunoglobulines M

IGRA Interferon gamma release assays

IL Interleukine

IMC Index de Masse Corporelle

IMS Immunosuppresseurs

J

J Jour

K

Kg kilogrammes

L

L litre

LDH lactate déshydrogénase

LES Lupus érythémateux systémique

M

M Mètres

MB Maladie de Behçet

MF microscopie à fluorescence

Mg milligrammes

Mm millimètre

MMF mycophenolate Mofetil

MO microscopie optique

MODS microscopic-observation drug-susceptibility

MS Maladie systémique

MTB Mycobacterium Tuberculosis

MTX Méthotrexate

N

NC Nécrose Caséuse

Ng Nano gramme

NRA nitrate reductase assay

O

OMS Organisation mondiale de la santé

OR Odds ratio

P

PAL Phosphatase Alcaline

P-ANCA Anticorps Antineutrophiles Cytoplasmiques Périnucléaire

PCR polymérase chaîne réaction

PID Pneumopathie interstitielle diffuse

PM Polymyosite

PNN Polynucléaires Neutrophiles

PR Polyarthrite Rhumatoïde

Pt Patients

R

RH Rifampicine Isoniazide

RHZE Rifampicine Isoniazide Pyrazinamide Ethambutol

RIF Rifampicine

RR Risque relatif

ROT Réflexes Ostéo-Tendineux

Rx Radiographie

S

SAM Syndrome d'activation macrophagique

SAPL Syndrome des AntiPhosphoLipides

SIO Sphincter inférieur œsophagien

SGS Syndrome de Gougerot Sjörger

SS Sclérodemie systémique

T

TA Tension Artérielle

TB Tuberculose

TB-MR Tuberculose multirésistante

TDM Tomodensitométrie

TLR Toll-like receptors

TNF tumor necrosis factor

TPHA Treponema Pallidum Hemagglutination assay

Ttt Traitement

U

UI Unité Internationale

V

Vit D Vitamine D

VDR Récepteur de la vitamine D

VDRL Venereal Disease Research Laboratory

VHB Virus de l'hépatite B

VHC Virus de l'hépatite C

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS Vitesse de Sédimentation

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	5
A-Type d'étude	6
B-Objectifs de l'étude	6
1-Objectif principal	6
2-Objectifs secondaires	6
C-Patients et méthodes	7
1-Patients	7
2-Critères d'inclusion et d'exclusion.....	7
3-Paramètres recueillis	8
4-Analyse statistique	8
RESULTATS.....	11
A- Etude descriptive.....	12
B-Analyse univariée.....	33
DISCUSSION.....	43
CONCLUSION.....	98
RESUMES.....	100
REFERENCES	104

INTRODUCTION

La tuberculose (TB) est une infection d'origine bactérienne causée par le *Mycobacterium tuberculosis* transmissible, contagieuse et multifactorielle.

Elle est liée principalement à la pauvreté, la malnutrition, la promiscuité, la consommation d'alcool et aux états d'immunodépression dont l'infection VIH, la corticothérapie au long cours, les traitements immunosuppresseurs et les états dysimmunitaires [1].

Le bacille de Koch ou *Mycobacterium tuberculosis* fut découvert il y a plus d'un siècle par Robert Koch. A cette époque, la TB sévissait causant 1/7 de tous les décès en Europe et 1/3 des décès parmi les jeunes adultes actifs [2].

Actuellement à l'échelle mondiale, la tuberculose est la maladie infectieuse la plus meurtrière après le VIH. En 2014, 1.1 millions de personnes (VIH négatif) en sont mortes [3].

Elle représente aussi la 8ème cause de mortalité dans les pays à revenu faible avec (31 décès pour 100 000 habitants) [4].

On estime qu'en 2014, 9.4 millions de personnes auraient contracté la TB [5]

Pour ce qui est des données nationales de TB, les statistiques de 2014 de l'OMS affichent une prévalence de 46 000 cas, soit un taux de 137/100 000 habitants, une incidence de 36 000 cas, soit un taux de 106/100 000 habitants et 2700 morts soit un taux de mortalité de 7,9/100 000 habitants, VIH+ exclus [6].

Les statistiques épidémiologiques conduites en 2015 à l'échelle nationale enregistrent 28 955 nouveaux cas et 1 681 cas de rechutes, un taux d'incidence de 89 cas pour 100 000 habitants et 656 décès [7].

Ces données classent la TB comme un problème majeur de la santé publique dans notre pays, ce qui a motivé les acteurs de la politique sanitaire vers une révision des approches et à la mise en œuvre d'un nouveau plan (Plan national d'accélération de la réduction de l'incidence de la tuberculose, 2013-2016). Ce plan affiche parmi ses axes stratégiques la lutte contre la TB chez les sujets à haut risque.

La fréquence de la TB est beaucoup plus élevée au cours des maladies systémiques que dans la population générale. Le risque étant multiplié de 5 à 15 au cours du lupus érythémateux systémique et ce risque est d'autant plus important dans les zones à forte endémie tuberculeuse [8]. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde et indépendamment de l'usage des anti-TNF α le risque de TB est augmenté [9, 10, 11, 12]. Cette augmentation est confirmée dans la population marocaine par une étude rétrospective avec une prévalence de 3640 pour 100 000 patients soit un risque multiplié par 20 par rapport à la population générale [13].

Les causes d'augmentation du risque infectieux seraient : les anomalies de la réponse immunitaire responsables d'un déficit de l'immunité humorale et cellulaire particulièrement bien décrites dans le LES [14, 15, 16, 17]. Les fortes doses de glucocorticoïdes qui altèrent principalement l'immunité cellulaire augmentant le risque de TB et de miliaire tuberculeuse [18, 19]. L'usage des immunosuppresseurs qui augmentent seul ou en association aux glucocorticoïdes le risque d'infections sévères [8] Ainsi qu'à l'utilisation des Anti-TNF α qui augmentent le risque de réactivation de la TB [20, 21, 22, 23].

La tuberculose pose dans ce contexte de maladies systémiques des difficultés tant sur le plan du diagnostic que de la prise en charge thérapeutique [24] et

aggrave le pronostic global en augmentant les taux de morbi-mortalité [25, 26, 27].

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur la tuberculose et les maladies systémiques -à partir d'une série totale de 258 malades- suivis dans le service de médecine interne du CHU Ibn Sina de Rabat et dont les objectifs étaient les suivants :

- ❖ L'étude de la prévalence de la tuberculose au cours des maladies systémiques.
- ❖ Décrire les modes de présentation cliniques, biologiques et radiologiques de la tuberculose chez les patients atteints de maladies systémiques.
- ❖ Déterminer le profil évolutif des patients présentant une tuberculose sur un terrain de maladie systémique.
- ❖ Identifier les facteurs de risque associés au risque de tuberculose au cours des différentes maladies systémiques.

MATERIELS ET METHODES

A-Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective colligée au sein du service de Médecine interne du CHU Ibn Sina de Rabat et incluant tous les patients suivis pour une maladie systémique entre janvier 2010 et décembre 2014.

B-Objectifs de l'étude

1-Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la prévalence de la tuberculose au cours des maladies systémiques.

2-Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- La description des modes de présentation cliniques, biologiques et radiologiques de la tuberculose chez les patients atteints de maladie systémique
- Déterminer le profil évolutif des patients présentant une tuberculose et une maladie systémique
- L'identification des facteurs de risque associés au risque de tuberculose au cours des maladies systémiques

C-Patients et méthodes

1-Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les dossiers des patients atteints d'une maladie systémique diagnostiqués au service de médecine interne du CHU Ibn Sina de Rabat.

Entre janvier 2010 et décembre 2014, 258 patients ont été consécutivement admis au service de médecine interne de l'hôpital Ibn Sina de Rabat avec un diagnostic de maladie systémique. Parmi eux 15 cas de tuberculose confirmée bactériologiquement, histologiquement ou par un traitement d'épreuve efficace ont été inclus dans notre étude.

2-Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- ✓ Les patients dont le diagnostic de maladie systémique est établi entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2014.
- ✓ La présence d'un recul d'au moins 3 mois

Le diagnostic de tuberculose reposait sur les critères suivants :

- Un examen direct et/ou une culture de BK positif sur un tissu ou liquide biologique.
- La présence à l'examen anatomopathologique de granulome gigantocellulaire avec ou sans nécrose caséuse.
- Des signes cliniques, biologiques et radiologiques évocateurs de tuberculose et un traitement d'épreuve efficace en absence des deux critères précédents.

Les critères d'exclusion de l'étude étaient :

- ✓ L'inefficacité d'un traitement antibacillaire d'épreuve
- ✓ L'absence de preuves bactériologiques ou histologiques de tuberculose.

3-Paramètres recueillis

Pour chaque patient, l'âge, le sexe, l'origine géographique, les antécédents médicaux et chirurgicaux, les antécédents de tuberculose et de contagio tuberculeux, les traitements reçus, les signes fonctionnels, les données de l'examen clinique et des bilans paracliniques (biologiques, bactériologiques, immunologiques, histologiques et radiologiques) ont été recueillis, ainsi que le délai entre le diagnostic de la maladie systémique et celui de la tuberculose, l'évolution, le recul et les traitements utilisés. Le tableau N°1 montre l'ensemble des paramètres étudiés chez les patients.

4-Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en valeur absolue et en pourcentage pour les variables qualitatives, en moyenne écart type et en valeurs extrêmes pour les variables quantitatives.

L'analyse comparative univariée des patients avec tuberculose et ceux sans tuberculose a été effectuée par un test de χ^2 de Pearson ou un test exact de Fisher ou un test de Student ou un test U de Mann-Whitney en fonction du caractère qualitatif ou quantitatif de la variable d'intérêt.

Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Fiche d'exploitation Tuberculose et maladies systémiques															
Identité : Sexe : masculin féminin âge: < à 40ans > à 40ans Origine : Numéro de dossier : Célibataire: oui non marié(e): oui non nombre d'enfants: Motif d'admission : Antécédent de tuberculose Antécédents : Contage tuberculeux : oui non Traitement en cours : Clinique: Signes généraux : poids : kg taille : m IMC: kg/m ² Fréquence cardiaque : bpm fréquence respiratoire : c/mn Température : C°				-Toux								Turgescence des veines jugulaires			
				-Crachats						Examen clinique:					
				-Douleur thoracique						-Syndrome tumoral : oui non type:					
				-Hémoptysies						Hépatomégalie splénomégalie adénopathie					
				-Dyspnée						Examen cutané :					
										Signes					
										Purpura					
										Photosensibilité					
										Masque Malaria					
										Lupus pernio					
										Lupus discoïde					
				Signes neurologiques						Autres :					
				-Atteinte centrale						Examen neurologique :					
										Score de Glasgow: /15					
				-Atteinte périphérique						ROT: normaux vifs abolis					
				-Céphalées						Nuque: souple raide					
										Syndrome pyramidal: oui non ou extra pyramidal: oui non					
				-Troubles de conscience						Autres :					
										Examen des aires ganglionnaires:					
				-Déficit sensitif ou moteur						Adénopathie: oui non Siège : cervical-inguinal-axillaire-Occipital					
				-Atteinte des paires crâniennes						Examen pleuro-pulmonaire:					
										Syndrome d'épanchement pleural: oui non					
				- Troubles sphinctériens						Examen cardio-vasculaire:					
										Souffle cardiaque: oui non					
										Frottement péricardique: oui non					
				Signes cardio-vasculaires						Examen abdominal:					
				Douleur thoracique						Signes					
										Ascite					
										Hépatomégalie					
				Dyspnée						Splénomégalie					
										Examen cervical:					
										Thyroïde: palpable oui non goître oui non					
										nodule oui non nombre:					
										Examen ostéo-articulaire:					
										Arthrite oui non déformation articulaire oui non					
										Examen Ophtalmologique :					
				Œdème des membres inférieurs						Examens para cliniques:					
										VS= CRP=					
Signes fonctionnels	Oui	Non	Type												
Sueurs nocturnes															
Amaigrissement															
Asthénie															
Fièvre															
Frissons															
Signes articulaires															
déformation articulaire															
Signes génito-urinaires															
Signes digestifs															
signes pulmonaires															

NFS : Hb= GB= PNN=
 Lymphocytes= éosinophiles=
 monocytes= Basophiles=
 Plaquettes :
 ASAT= ALAT= GGT= PAL=
 BT= BD= BI= Urée=
 créatininémie= Fer sérique=
 ferritinémie= Calcémie= Protides=
 albumine= Vit D=
 Protéinurie de 24h : C3 : C4 :
 EPP:
Dosage des Ig sériques : IgG.....g/l, IgA.....g/l,
 IgM.....g/l
Sérologies virales : HIV+/- HVB +/- HVC +/-
sérologies syphilitiques : VDRL+/- TPHA+/-
 Examen direct= BK crachats : J1+/- J2+/-
 - J3+/-, IFN-γ= UI/ml Type :
 , Culture de liquide()= Culture sur
 biopsies= Histologie : GEGC oui non NC
 oui non
Etude biochimique et cyto bactériologique du LCR:
 Protéinorachie= glucorachie=
 chlorurorachie=
 Cellules= PNN Lymphocytes Germes
 à ED= Culture=
 Dosage de ADA= sur , PCR
 BK= sur
Bilan phtisiologique pré- corticothérapie : Rx
 poumon :
 IDR positif négatif
Imagerie:
 Rx poumon :
 TDM :
 Echographie :

autres:
Bilan Immunologique: Positif ou négatif
 anti-DNA, anti-Sm, Antiphospholipides, AAN, Anti-SSA, Anti-SSB, Anti-Sm, Anti-RNP, Anti-CCP, c-ANCA, p-ANCA, Anti-centromère, Anti-topo isomérase 1, Anti-fibrillarine, Anti-PM-Scl, Scl 70, Anti-jo-1=
Diagnostic retenu :
Maladie systémique diagnostiquée :

<u>Diagnostics</u>	Oui	non
Tuberculose révélatrice d'une maladie systémique		
tuberculose compliquant une maladie systémique		
Tuberculose pulmonaire		
Tuberculose extra pulmonaire		
Syndrome d'activation macrophagique		

Siège de la tuberculose extra pulmonaire :
 Délai entre les 2 diagnostics :
Évolution :

<u>Evolution</u>	Oui	non
Survie		
Décès		

Recul : mois
Traitement initial:
 -Hydroxychloroquine : oui non
 -Corticoïdes: oui non indication=
 Type : Bolus de méthylprednisolone voie orale
 Dose: mg durée :
 Immunoglobulines polyvalentes : oui non
 indication:
Immunosuppresseurs :

<u>Immunosuppresseurs</u>	Oui	non

Cyclophosphamide			
MMF			
Azathioprine			
Ciclosporine			
Méthotrexate			
Dose : Durée : -Biothérapies :			
Biothérapies	Oui	non	Type
Anti TNF			
Anti CD 20			
Anti IL6			
Type : Indication : Autres :			
<u>Traitement ultérieur :</u> -Corticoïdes: oui non indication= Type : Bolus de méthylprednisolone voie orale Dose: mg durée : <u>-Immunosuppresseurs :</u>			
<u>Immunosuppresseurs</u>	Oui	non	
Cyclophosphamide			
MMF			
Azathioprine			
Ciclosporine			
Méthotrexate			

Biothérapies	Oui	non	Type
Anti TNF			
Anti CD 20			
Anti IL6			
Autres:			

Tableau 1: Fiche d'exploitation

RESULTATS

A- Etude descriptive

1-Données épidémiologiques (Tableau N°2):

Entre 2010 et 2014, 258 patients ont été suivis en médecine interne pour une maladie systémique. Parmi ces patients, 15 avaient une tuberculose associée, soit une prévalence de la tuberculose de 5,81%.

1-1. L'âge :

L'âge moyen dans notre série était de 36 ± 10 ans, avec des extrêmes d'âge de 25 et de 57 ans. 73% des patients, avaient un âge inférieur à 40 ans.

1-2. Le sexe :

Le sex ratio H/F était de 1,4 avec 8 (53,3%) patients de sexe masculin et 7 (46,7%) patients de sexe féminin.

1-3. Région d'origine :

8 (72,7%) patients étaient originaires de la région de Rabat-Salé-Kénitra, 2 (18,2%) patients de la région de Tanger-Tetouan-Alhoceima et 1 (9,1%) patient de la région de Fès-Meknès.

Le tableau N°2 résume les données sociodémographiques des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique.

	Effectif	%
Age <40 ans	11	73,3
Age >40 ans	4	26,7
Célibataire	6	40,0
Marié(e)	9	60,0
Sexe Masculin	8	53,3
Sexe Féminin	7	46,7

Tableau 2: Données épidémiologiques des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique

%. Pourcentage

2-Données cliniques:

2-1. Eléments anamnestiques et signes fonctionnels :

a-Antécédents de tuberculose:

2 (13,3%) patients avaient un antécédent de tuberculose pulmonaire.

Le délai entre l'antécédent de tuberculose et le diagnostic de la maladie systémique était de 18 ans dans un cas et de 30 ans dans l'autre cas.

b-Antécédents de maladie systémique et de prise de corticoïdes et d'immunosuppresseurs :

Parmi les 15 patients, 7 (46,6%) patients étaient suivis pour une maladie systémique avant le diagnostic de la tuberculose. Il s'agissait de :

- 3 cas de maladie de Behçet présentant respectivement dans chaque cas :
 - Cas N°1 : une maladie de Behçet à tropisme oculaire, neurologique (vascularite cérébrale) et articulaire. Devant l'atteinte oculaire et cérébrale, le patient a reçu des bolus de Méthylprednisolone avec un relais par de la prednisone per os à une dose de 60 mg/j, en association à des bolus de cyclophosphamide au nombre de 12 bolus puis un relais par de l'azathioprine à une dose d'entretien de 150 mg/j. Le délai de diagnostic de la tuberculose était de 12 mois.
 - Cas N°2 : une maladie de Behçet à tropisme cutanéomuqueux et oculaire. Devant l'atteinte oculaire, le patient a reçu des bolus de Méthylprednisolone avec un relais par de la prednisone per os à une dose de 65 mg/j, en association à des bolus de cyclophosphamide au nombre de 2 bolus et un

relais par de l'azathioprine à une dose d'entretien de 150 mg/j. Le délai de diagnostic de la tuberculose était de 48 mois.

- Cas N°3 : Behçet à tropisme cutanéomuqueux, oculaire, vasculaire et digestif. Devant l'atteinte oculaire et vasculaire, le patient a reçu de la prednisone per os à une dose de 45 mg/j, en association à de l'azathioprine à une dose d'entretien de 150 mg/j. Le délai de diagnostic de la tuberculose était de 24 mois.

▪ 2 cas de sarcoïdose présentant respectivement dans chaque cas :

- Cas N°1 : une atteinte pulmonaire et articulaire. Devant la présence d'une fibrose pulmonaire, la patiente a reçu de la prednisone per os à une dose de 20 mg/j en association à du Méthotrexate à une dose d'entretien de 7,5 mg/semaine. Le délai de diagnostic de la tuberculose était de 8 mois.

- Cas N°2 : une atteinte articulaire, cutanée, neurologique périphérique et hématologique. Devant la sévérité de l'atteinte cutanée, la patiente a reçu des bolus de Méthylprednisolone avec un relais par de la prednisone per os à une dose de 60 mg/j, en association à du Méthotrexate à une dose d'entretien de 10 mg/semaine. Le délai de diagnostic de la tuberculose était de 11 mois.

▪ Un cas de scléromyosite compliqué d'une fibrose pulmonaire traitée par de la prednisone per os à une dose de 15 mg/j en association à des bolus de cyclophosphamide (6 bolus) avec un relais par de l'azathioprine à une dose

d'entretien de 150 mg/j. Le délai de diagnostic de la tuberculose était de 52 mois.

- Un cas de spondylarthrite ankylosante avec une sacro-iléite stade 4 et une uvéite antérieure, traité par Infliximab (5 cures) devant l'échec des AINS. Le délai de diagnostic de la tuberculose était de 8 mois.

d-Motif principal d'admission (Tableau N°3) :

Les principaux motifs d'admission étaient :

- Des polyarthralgies inflammatoires (26,7%).
- La fièvre (13,3%).
- L'altération de l'état général (13,3%).

Les autres motifs d'admission rapportés dans un cas respectivement étaient :

- La baisse de l'acuité visuelle.
- Une grosse jambe aiguë.
- Des lombalgies.
- Un œil rouge douloureux.
- Un phénomène de raynaud.
- Des rachialgies.
- Des adénopathies cervicales.

e-Signes fonctionnels (Tableau N°4) :

Les signes fonctionnels fréquemment retrouvés étaient :

- La fièvre chez 10 (66,7%) patients,
- Les signes articulaires chez 11 (73,3%) patients à type de polyarthralgies inflammatoires chez 10 (66,7%) patients.
- L'asthénie chez 10 (66,7%) patients.
- Les signes pulmonaires rapportés chez 7 (46,7%) patients étaient à type de :
 - ✓ Toux chez 4 (26,7%) patients.
 - ✓ Dyspnée chez 3 (20%) patients.
 - ✓ Douleur thoracique chez un patient.
- 6 (40%) patients avaient des signes neurologiques à type de :
 - ✓ Paresthésies dans un cas.
 - ✓ Déficit moteur dans un cas.
 - ✓ Baisse de l'acuité visuelle dans un cas.
 - ✓ Convulsions dans 2 cas.
 - ✓ Photophobie, agitation et hallucinations dans un cas.

	Effectif	%
Polyarthralgies inflammatoires	4	26,7
Fièvre	2	13,3
Baisse de l'acuité visuelle	1	6,7
AEG	2	13,3
Grosse jambe aiguë	1	6,7
Lombalgies	1	6,7
Oeil rouge douloureux	1	6,7
Phénomène de raynaud	1	6,7
Rachialgies	1	6,7
Adénopathies cervicales	1	6,7

Tableau 3: Motifs d'admission des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique

AEG: Altération de l'état général, %: Pourcentage

	Effectif	%
Fièvre	10	33,3
Sueurs nocturnes	4	26,7
Amaigrissement	4	26,7
Frissons	1	6,7
Asthénie	10	66,7
Signes articulaires	11	73,3
Signes digestifs	4	26,7
Signes pulmonaires	7	46,7
Toux	4	26,7
Hémoptysie	0	0
Dyspnée	3	20
Douleur thoracique	1	6,7
Signes neurologiques	6	40

Tableau 4: Signes fonctionnels des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique

%. Pourcentage

2-2. Examen clinique

-Le tableau N°5 regroupe les valeurs des constantes (Température, fréquence cardiaque, tension artérielle, GCS) des 15 patients.

-L'examen cutanéomuqueux avait objectivé :

- Un masque malarial chez 2 (13,3%) patients.
- Une pâleur cutanéomuqueuse chez 2 (13,3%) patients.
- Une sclérodactylie associée à une limitation de l'ouverture buccale chez 2 (13,3%) patients.

On a noté respectivement chez un patient:

- Une alopécie.
- Une éruption maculo-papuleuse.
- Un livedo.
- Une pseudofolliculite.

-5 (33,3%) patients avaient des adénopathies. Ils s'agissaient d'adénopathies axillaires chez 3 patients, cervicales chez un patient et inguinales dans un cas.

-L'examen ophtalmologique réalisé chez 7 patients, a objectivé :

- Une uvéite chez 2 patients.
- Un œdème papillaire chez un patient.
- Des signes de vascularite rétinienne chez un patient.

Constantes	Moyenne	Extrêmes
Température (C°)	38,2±1,2	[41-37]
Fréquence cardiaque (bpm)	83,9±27	[80-116]
Fréquence respiratoire (c/mn)	22,5±6,3	[15-32]
TA systolique (CmHg)	10,4±1,8	[8-13]
TA diastolique (CmHg)	6,2±1,1	[5-7]
GCS	15	-

Tableau 5: Valeurs des constantes des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique

C°: Celsius, bpm: battements par minute, c/mn: cycle par minute, cmhg : centimètre de Mercure, TA : tension artérielle, GCS : Glasgow coma scale

3-Données paracliniques (Tableau N°6):

-La vitesse de sédimentation était accélérée (≥ 20 mm à la première heure) chez 10 (66,7%) patients et la CRP était élevée (≥ 6 mg/l) chez 10 (66,7%) patients.

-La numération formule sanguine avait objectivé :

- une anémie (< 12 g/dl) chez 7 (46,6%) patients.
- une hyperleucocytose ($\geq 10\ 000/\text{mm}^3$) chez 4 (26,6%) patients et une leucopénie ($< 4000/\text{mm}^3$) chez 2 (13,3%) patients.
- une élévation des polynucléaires neutrophiles ($\geq 7000/\text{mm}^3$) chez 3 (20%) patients.
- une lymphopénie ($< 1500/\text{mm}^3$) chez 9 (60%) patients.
- une éosinopénie ($< 50/\text{mm}^3$) chez 8 (53%) patients.
- une thrombopénie ($< 150\ 000/\text{mm}^3$) chez 4 (26,6%) patients et une thrombocytose ($\geq 400\ 000/\text{mm}^3$) chez 2 (13,3%) patients.

-L'électrophorèse des protéines plasmatiques avait objectivé :

- Une hypoalbuminémie chez 7 (46,6%) patients.
- Une hypergammaglobulinémie polyclonale chez 8 (53%) patients.
- Une augmentation modérée des béta globulines chez 3 (20%) patients.

-Le bilan hépatique avait objectivé:

- Une cytolyse hépatique chez 6 (40%) patients.
- Une cholestase biologique chez 9 (60%) patients.

-La protéinurie des 24h était positive ($\geq 0,3$ g/24h) chez 6 (40%) patients.

-Les compléments C3 et C4 étaient consommés chez 3 (20%) patients.

-Le tableau N°6 montre les paramètres biologiques des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique.

-Les sérologies virales des hépatites B et C et du VIH étaient négatives chez tous les patients sauf chez un patient où l'AgHbs était positif.

-La sérologie syphilitique (VDRL, TPHA) réalisée chez 13 patients était négative.

-Le tableau N°7 montre les résultats du bilan immunologique réalisé chez les 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique.

-La radiographie du thorax de face avait objectivé (Tableau N°9) :

- Un syndrome interstitiel dans 7 cas.
- Une caverne dans un cas.
- Une opacité apicale dans 2 cas.
- Une opacité du lobe inférieure droit dans un cas.
- Un infiltrat interstitiel associé à un épanchement pleural droit dans un cas.
- Un aspect normal dans 3 cas.

	Moyenne	Extrêmes
VS (mm H1)	72,75	[3-140]
CRP (mg/l)	56,24	[4-265,5]
Ferritinémie (ng/ml) (VN:15-300)	1701	[13-14915]
Protides (g/l)	70±11	[55-88]
Albumine (g/l)	30,8±8	[12-41]
Gamma (g/l)	17,35±8,3	[6,2-31,7]
Hb (g/dl)	10,4±2,8	[5,7-15,2]
GB (/µl)	7326	[3210-15600]
PNN (/µl)	5127	[2388-11780]
Lymphocytes (/µl)	1622	[300-4310]
Eosinophiles (/µl)	102	[0-500]
Plaquettes (/µl)	234866	[103000-447000]
ASAT (UI/L)	48,8	[11-99]
ALAT (UI/L)	43	[17-146]
GGT (UI/L)	113	[22-653]
PAL (UI/L)	120	[5-245]
BT (mg/l)	6,4	[3-14]
Urée (g/l)	0,29	[0,12-0,63]
Créatininémie (mg/l)	6,78	[4,2-11,7]
Protéinurie 24h (g/24h)	0,95	[0,1-3,59]
C3 (g/l) (VN: 0,8-1,4)	0,93	[0,5-1,56]
C4 (g/l) (VN: 0,2-0,5)	0,17	[0,06-0,36]

Tableau 6: Paramètres biologiques des 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique

VS : vitesse de sédimentation ; CRP : Protéine C réactive ; Hb : Hémoglobine ; GB : Globules blancs ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; ASAT : Aspartate Aminotransférase ; ALAT : Alanine Aminotransférase ; GGT : Gamma Glutamyl Transférases ; PAL : Phosphatase alcaline ; BT : bilirubine totale ; C3-C4 : complément 3 et 4.

	Effectif	Positif	(%)	Négatif	(%)
AAN	8	6	75	2	25
Anti-DNA	5	2	40	3	60
Anti-SSA	4	0	0	4	100
Anti-SSB	4	0	0	4	100
Anti-Sm	4	0	0	4	100
Anti-RNP	4	1	25	3	75
Anti-Scl 70	5	1	20	4	80
Anti-jo1	5	0	0	5	100
ANCA	2	0	0	2	100
FR	3	2	66,7	1	33,3

Tableau 7: Principaux auto-anticorps objectivés chez les 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique

AAN : Anticorps antinucléaires ; FR : facteur rhumatoïde ; ANCA : anticorps Antineutrophiles cytoplasmiques ; %: Pourcentage

Etude bactériologique :

La recherche de BK à l'examen direct sur les crachats a été réalisée chez 84 patients. Elle était positive dans 4 (4,8%) cas. (Tableau N°9).

La culture de BK était positive en absence de BAAR à l'examen direct chez un seul patient.

L'IDR a été réalisée chez 3 patients, elle était positive chez 2 (66,7%) patients. Le seuil de positivité retenu était une mesure d'induration ≥ 5 mm.

Le dosage de l'interféron gamma a été réalisé chez 2 patients présentant une SPA et ce dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique à base d'anti-TNF α , il était positif dans un cas.

Etude histologique :

L'étude histologique des biopsies réalisées a objectivé: un granulome chez 6 (40%) patients associé à une nécrose caséuse chez 4 (27%) patients. Les sites des biopsies était ganglionnaires dans 3 cas, colique dans un cas, sur les glandes salivaires dans un cas et cutané dans un cas. (Tableau N°9)

La ponction biopsie rénale a été réalisée chez 3 patients, elle avait objectivé:

- Une glomérulonéphrite lupique classe IV dans 2 cas
- Une hyalinose segmentaire et focale associée à une néphrite interstitielle granulomateuse dans un cas.

4-Diagnostic final :

Le diagnostic de la tuberculose a été retenu chez 15 patients. Il avait été confirmé par la bactériologie seule chez 4 patients, par l’histologie seule chez 4 patients, par la bactériologie et l’histologie chez 2 patients et par un traitement d’épreuve efficace chez 4 patients. La positivité de l’IFN γ avait permis le diagnostic d’une tuberculose latente dans un cas. (Tableau N°9)

Parmi les 14 patients présentant une tuberculose patente, 8 (57%) patients avaient une forme pulmonaire et 6 (43%) patients avaient une forme extrapulmonaire (3 ganglionnaire, une colique, une cutanée et une pleurale)

Le diagnostic de la tuberculose avait compliqué la maladie systémique dans 7 cas.

Alors que dans les 7 autres cas de tuberculose, le diagnostic de l’infection tuberculeuse était concomitant au diagnostic de la maladie systémique et associé à une poussée sévère de la MS. Il s’agissait de :

- 6 cas de Lupus érythémateux systémique répondant aux critères révisés de l’ACR de 1982. Parmi les 6 patients, on avait retrouvé : une atteinte hématologique chez tous les patients, une atteinte cutanée chez 4 patients, une atteinte articulaire chez 4 patients, une atteinte rénale chez 3 patients (à type de glomérulonéphrite stade IV chez 2 patients et une HSF associée à une néphrite interstitielle granulomateuse chez un patient) et une atteinte neurologique chez 2 patients. On a enregistré également chez un patient un syndrome d’activation macrophagique.
- Un cas de sclérodermie.

Maladies systémiques	Effectif	%
Behçet	3	15,1
LED	5	27,5
LED SGS	1	1,2
Sarcoïdose	2	5,8
Sclérodermie	1	6,6
Scléromyosite	1	0,8
SPA	2	1,2
Total	15	100,0

Tableau 8: Maladies systémiques diagnostiquées chez les 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique

% : Pourcentage, LED : lupus érythémateux disséminé, SGS : syndrome de Gougerot-Sjörger, SPA : Spondylarthrite ankylosante

5-Traitement :

5-1.Traitement antituberculeux (Tableau N°9) :

Tous les patients présentant une tuberculose patente ont été traités par une association d'antituberculeux selon le schéma thérapeutique national :

- 2 mois de (Rifampicine+isoniazide+pyrazinamide+ethambutol) puis 4 mois de (Rifampicine +isoniazide)

Chez un patient, la cytolyse hépatique secondaire au traitement antituberculeux avait nécessité l'arrêt du pyrazinamide. La durée de la phase II du traitement a été prolongée dans ce cas de 3 mois.

Parmi les 15 patients traités par antituberculeux, 4 (26,6%) patients ont développé des effets indésirables au traitement à type de :

- Cytolyse hépatique et Neuropathie périphérique dans un cas
- Diarrhée chronique dans un cas
- Cytolyse hépatique et cholestase dans un cas
- Pancréatite dans un cas

Ses effets secondaires du traitement antituberculeux avaient nécessité le changement du régime dans 2 cas. Ces 2 patients, présentant une pancréatite médicamenteuse et une cytolyse hépatique associée à une cholestase, ont été traités par une association d'antituberculeux de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne (Streptomycine+Ofloxacine+Ethambutol).

Le patient présentant une tuberculose latente a été traité par une association de (Rifampicine+isoniazide) pendant 3 mois.

Aucun cas de tuberculose résistante, d'échec du traitement ou de rechute n'a été enregistré.

5-2.Traitement de la maladie systémique (Tableau N°9) :

Chez les 7 patients où le diagnostic de la tuberculose était concomitant au diagnostic de la maladie systémique, les traitements utilisés en association aux antituberculeux étaient les suivants :

- Des antipaludéens de synthèse dans 4 cas de LES.
- Des bolus de méthylprednisolone avec relais par prednisone per os dans 4 cas de LES avec une atteinte rénale dans 2 cas, une anémie hémolytique dans un cas et un SAM dans un cas.
- De la prednisone per os seule dans un cas de LES.
- Du cyclophosphamide en bolus avec un relais par de l'azathioprine dans 2 cas de LES avec une glomérulonéphrite stade 4.
- Des bolus de cyclophosphamide seuls dans un cas de LES avec un syndrome de Gougerot secondaire et une PID.
- De l'azathioprine seule dans un cas de LES avec une atteinte neurologique.
- Du méthotrexate en injection hebdomadaire dans 2 cas : un cas de LES avec une arthrite et dans un cas de sclérodémie avec une fibrose pulmonaire diffuse.

Chez les 7 patients où la tuberculose avait compliqué l'évolution de la maladie systémique, les traitements utilisés en association aux antituberculeux étaient :

- De la prednisone per os dans 5 cas.

- De l'azathioprine dans 3 cas.
- Du Méthotrexate dans un cas de sarcoïdose avec une fibrose pulmonaire.

Chez le patient présentant une tuberculose latente, le traitement à base d'anti-TNF α (Etanercept) a été démarré après 3 semaines du début de la chimioprophylaxie antituberculeuse.

6-Evolution et recul :

Le recul enregistré en moyenne était de 36,3 mois avec des extrêmes entre 4 et 67 mois. Aucun décès n'a été signalé chez les 15 patients.

Pour les patients ayant développé une tuberculose au cours du suivi de la maladie systémique, nous rapportons l'aggravation des manifestations cutanées d'un cas de sarcoïdose compliquée de tuberculose pulmonaire à 8 mois d'évolution de la maladie systémique. Cette aggravation avait nécessité le maintien d'une dose de prednisone à 20 mg/j sans dégression et l'augmentation de la dose du méthotrexate de 7,5 à 15 mg/semaine.

Le tableau N°9 résume les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et évolutives ainsi que les thérapies utilisées chez les 15 patients présentant une tuberculose associée à une maladie systémique.

Patients	Age	Sexe	MS	TB ATCD	Contage TB	Dc +	Rx T	Type de TB	Localisation	Délai	Ttt de la MS	Anti-TB	D	EI Anti-TB	Recul en mois	Evolution
1	38	F	LED	Non	oui	GN, NC	Opacité apicale gauche	Pte	Ganglionnaire	0	MTX	2 RHZE/ 4RH	6	Cytolyse hépatique, paraparésie	6	Favorable
2	36	M	Sclérodémie	Non	Non	GN, NC	Syndrome interstitiel diffus	Pte	Ganglionnaire	0	APS, MTX	2 RHZE/ 4RH	6	Non	12	Favorable
3	27	F	Scléromyosite	Non	Non	BK+	Syndrome interstitiel bilatéral	Pte	Pulmonaire	52	CO, CYC, AZA	2 RHZE/ 4RH	6	Diarrhée chronique	60	Favorable
4	25	M	Behçet	Non	Non	Pleurésie exsudative	Normale	Pte	Pleurale	12	CO, CYC, AZA	2 RHZE/ 4RH	6	Non	60	Favorable
5	30	M	Behçet	Non	Non	BK+	Normale	Pte	Pulmonaire	48	CO, CYC, AZA	2 RHZE/ 4RH	1	Non	49	Favorable
6	26	M	Behçet	Non	Non	GN, NC, BK+	Normale	Pte	Colique	24	CO, AZA	RHZE puis (Streptomycine ofloxaciné ethambutol)	9	Cytolyse hépatique, cholestase hépatique	67	Favorable
7	30	F	LED	Oui	Non	TPM-C+	Infiltrat interstitiel, Epanchement pleural droit	Pte	Pulmonaire	0	APS, CO, CYC, AZA	2 RHZE/ 4RH	6	Non	44	Favorable
8	57	M	LED SGS	Non	Non	BK+	Normale	Pte	Pulmonaire	0	CO, CYC	2 RHZE/ 4RH	6	Non	12	Favorable
9	26	F	LED	Non	Non	Ttt d'épreuve	Caverne droite	Pte	Pulmonaire	0	APS, CO, AZA	RHZE puis (Streptomycine ofloxaciné ethambutol)	6	Pancréatite	58	Favorable
10	36	M	SPA	Non	Non	IFN γ +	Syndrome interstitiel bilatéral	Lte	Pulmonaire	0	-	RH	3	Non	4	Favorable
11	49	M	SPA	Non	Non	Ttt d'épreuve	Normale	Pte	Pulmonaire	8	Anti-TNF	2 RHZE/ 4RH	6	Non	36	Favorable
12	41	F	Sarcoïdose	Non	Non	GN, BK+	Syndrome interstitiel	Pte	Pulmonaire	8	APS, CO, MTX	2 RHZE/ 4RH	6	Non	48	Favorable
13	26	M	Sarcoïdose	Non	Non	GN	Normale	Pte	Cutanée	11	APS, CO, MTX	2 RHZE/ 4RH	6	Non	16	Favorable
14	37	F	LED	non	Non	TPM-	Opacité du LID	Pte	Pulmonaire	0	APS, CO	2 RHZE/ 4RH	6	Non	13	Favorable
15	53	F	LED	oui	Non	GN, NC	Syndrome interstitiel bilatéral	Pte	Ganglionnaire	0	CO, CYC, AZA	2 RHZE/ 4RH	6	Non	29	Favorable

Tableau 9: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et évolutives des 15 patients présentant une TB associée à une MS

F : sexe féminin ; M : sexe masculin ; Pte : Patente ; Lte : Latente ; GN : granulome ; NC : Nécrose caséuse ; Dc+ : diagnostic positif ; D : Durée, MS : maladie systémique, LED : Lupus érythémateux disséminé ; SPA : spondylarthrite ankylosante ; LID : lobe inférieur droit ; R : rifampicine ; H : isoniazide ; Z : pyrazinamide ; E : Ethambutol ; TPM- : Tuberculose pulmonaire à microscopie négative ; C+ : culture positive ; APS : antipaludéens de synthèse ; CO : corticoïdes ; MTX : méthotrexate ; AZA : azathioprine ; CYC : cyclophosphamide ; m : mois ; Tt : Traitement ; MS : Maladie systémique ; TB : Tuberculose ; Anti-TB : antituberculeux ; ATCD : Antécédent ;

B-Analyse univariée

1-Analyse univariée des patients MS/TB+ et MS/TB- (Tableau 10-15) :

Les paramètres significativement associés à l'infection tuberculeuse chez les patients suivis pour une maladie systémique étaient :

- ❖ -Le sexe masculin (p=0,037).
- ❖ -la fièvre (p=0,012).
- ❖ -Les sueurs nocturnes (p=0,014).
- ❖ -la baisse de la pression artérielle systolique (p=0,042).
- ❖ -Un taux de lymphocytes inférieur à 500(éléments/mm³) (p=0,021).
- ❖ -Une augmentation de la valeur de l'ASAT (p=0,047).
- ❖ -Une augmentation de la valeur de la GGT (p=0,005).

	<i>MS/TB⁺</i> <i>n=15</i> <i>n (%)</i>	<i>MS/TB⁻</i> <i>n=243</i> <i>n (%)</i>	<i>p-value</i>
Age (ans)	41±15	36±10	0,064^c
Masculin	8 (11)	65 (89)	0,037^b
Féminin	7 (3,8)	178 (96,2)	0,037^b
ATCD de TB	2 (7,7)	24 (92,3)	0,653^b
Contage TB récent	1 (33,3)	2 (66,7)	0,166^b
Prise de CO avt TB	6 (2,6)	219 (97,4)	0,000^b
Prise d'IMS avt TB	6 (4,4)	130 (95,6)	1^b

Tableau 10: Paramètres épidémiologiques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes MS+/TB+ et MS+/TB-

Test Khi-deux de Pearson^(a) Le test exact de Fisher^(b), le test de Student^(c) et le test de Mann-Whitney^(d) ; CO : corticoïdes ; ATCD : Antécédent ; TB : Tuberculose ; IMS : Immunosuppresseurs

	<i>MS/TB⁺</i> <i>n=15</i> <i>n (%)</i>	<i>MS/TB⁻</i> <i>n=243</i> <i>n (%)</i>	<i>p-value</i>
Fièvre	10 (10,6)	84 (89,4)	0,012^a
Sueurs nocturnes	4 (22,2)	14 (77,8)	0,014^b
Amaigrissement	4 (5,4)	70 (94,6)	1^b
Frisson	1 (10)	9 (90)	0,457^b
Asthénie	10 (8,4)	109 (91,6)	0,1^a
Signes articulaires	11 (7,1)	145 (92,9)	0,294^a
Signes Digestifs	4 (8,5)	43 (91,5)	0,487^b
Signes Pulmonaires	7 (8,6)	74 (91,4)	0,250^b
Toux	4 (13,8)	25 (86,2)	0,073^b
Hémoptysie	0 (0)	11 (100)	1^b
Dyspnée	3 (5,7)	50 (94,3)	1^b
Douleur thoracique	1 (5,3)	18 (94,7)	1^b
Signes neurologiques	6 (6,7)	84 (93,3)	0,668^a

Tableau 11: Signes fonctionnels comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes MS+/TB+ et MS+/TB-

Test Khi-deux de Pearson^(a) Le test exact de Fisher^(b), le test de Student^(c) et le test de Mann-Whitney^(d)

	<i>MS/TB⁺</i> <i>n=15</i> <i>n (%)</i>	<i>MS/TB⁻</i> <i>n=243</i> <i>n (%)</i>	<i>p-value</i>
Température (C°)	38,2±1,24	37,26±0,75	0,019 ^c
Fréquence cardiaque (bpm)	84±28	89±15	0,378 ^c
Fréquence respiratoire (c/mn)	22±6	20±5	0,204 ^c
TA systolique (CmHg)	10±2	12±2	0,042 ^c
Masque malaire	2 (5,3)	36 (94,7)	1 ^b
Photosensibilité	0 (0)	24 (100)	0,374 ^b
Purpura	0 (0)	18 (100)	0,609 ^b
Aphthose	1 (2,9)	33 (97,1)	0,701 ^b
Adénopathies	5 (10,9)	41 (89,1)	0,155 ^b
Arthrite	0 (0)	28 (100)	0,383 ^b
Uvéite	0 (0)	10 (100)	1 ^b
Vascularite rétinienne	1 (14,3)	6 (85,7)	0,327 ^b

Tableau 12: Eléments de l'examen clinique comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes MS+/TB+ et MS+/TB-

Test Khi-deux de Pearson^(a) Le test exact de Fisher^(b), le test de Student^(c) et le test de Mann-Whitney^(d) ; C° : Celsius ; bpm : battements par minute ; c/mn : cycle par minute ; cmhg : centimètre de mercure.

	<i>MS/TB⁺</i> <i>n=15</i> <i>n (%)</i>	<i>MS/TB⁻</i> <i>n=243</i> <i>n (%)</i>	<i>p-value</i>
VS (mm H1)	68[58-95]	50[22-86]	0,151 ^d
CRP (mg/l)	22[11-75]	19[4-50]	0,279 ^d
Ferritinémie (ng/ml)	204[48-771]	137[53-474]	0,685 ^d
Protides (g/l)	70±11	68±9	0,456 ^c
Albumine (g/l)	30,8±8	31,4±7,7	0,806 ^c
Gammaglobulines (g/l)	17,3±8,3	14,6±6,8	0,192 ^c
Hb (g/dl)	10,4±2,8	11,4±2,4	0,116 ^c
GB (/µl)	5900 [4720-11400]	6970 [5137-10225]	0,470 ^d
PNN (/µl)	3320 [2700-6050]	4140 [2976-6845]	0,709 ^d
Lymphocytes (/µl)	1050[510-2610]	1670[1072-2255]	0,367 ^d
Lymphocytes ≤ 1000	7 (11,5)	54 (88,5)	0,057 ^b
Lymphocytes ≤ 500	3 (27,3)	8 (72,7)	0,021 ^b
Eosinophiles (/µl)	10[0-130]	90[30-180]	0,121 ^d
Basophiles (/µl)	10[0-19]	10[0-30]	0,083 ^d
Monocytes (/µl)	495[187-617]	450[200-700]	0,898 ^d
Plaquettes (/µl)	232000[132000-275000]	269000[198000-351750]	0,128 ^d

Tableau 13: Paramètres biologiques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes MS+/TB+ et MS+/TB-

Test Khi-deux de Pearson^(a) Le test exact de Fisher^(b), le test de Student^(c) et le test de Mann-Whitney^(d) ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C-réactive ; Hb : hémoglobine ; GB : globules blancs ; PNN : Polynucléaires neutrophiles ; mm H1 : millimètres à une heure ; mg : milligrammes ; ng : nano grammes ; l : litres ; µl : microlitres.

ASAT (UI/L)	31,5 [21,5-93]	22[15-41]	0,047 ^d
ALAT (UI/L)	29 [19,5-59]	22[13-35,25]	0,052 ^d
GTT (UI/L)	63[30,25-102]	28,5[18-58,5]	0,005 ^d
BT (mg/l)	5[4-8]	5[3-7]	0,234 ^d
Urée (g/l)	0,28[0,18-0,35]	0,30[0,22-0,37]	0,532 ^d
Créatininémie (mg/l)	6,1[5,3-8,3]	7[6,1-8]	0,157 ^d
Protéinurie 24h (g/24h)	0,32[0,18-1,66]	0,23[0,14-0,70]	0,320 ^d
C3 (g/l)	0,8[0,6-1,32]	1,04[0,57-1,4]	0,690 ^d
C4 (g/l)	0,14[0,1-0,27]	0,2[0,1-0,3]	0,746 ^d
AAN	6 (5,2)	110 (94,8)	1 ^b
Anti-DNA	2 (4,4)	43 (95,6)	1 ^b
APL	0 (0)	18 (100)	1 ^b
Anti-SSA	0 (0)	33 (100)	0,292 ^b
Anti-SSB	0 (0)	16 (100)	1 ^b
Anti-Sm	0 (0)	16 (100)	0,580 ^b
Anti-RNP	1 (4,2)	23 (95,8)	1 ^b
Anti-Scl 70	1 (10)	9 (90)	0,527 ^b
Anti-jo1	0 (0)	4 (100)	1 ^b
Anti-centromère	0 (0)	3 (100)	1 ^b
ANCA	0 (0)	9 (100)	1 ^b
FR	2 (6,7)	28 (93,3)	1 ^b
Anti-CCP	0 (0)	17 (100)	1 ^b

Tableau 13: Paramètres biologiques comparés au cours de l'étude analytique entre les groupes MS+/TB+ et MS+/TB- (suite).

Test Khi-deux de Pearson^(a) Le test exact de Fisher^(b), le test de Student^(c) et le test de Mann-Whitney^(d) ; ASAT : aspartate amino-transférase, ALAT : alanine amino-transférase ; BT : bilirubine totale ; GGT : gammaglutamyl-transférase ; C3, C4 : complément 3,4 ; FR : facteur rhumatoïde ; BK : bacille de Koch ; ED : examen direct ; IDR : intradermo réaction (tuberculine) ; GN : granulome ; NC : nécrose caséuse

	<i>MS/TB⁺</i> <i>n=15</i> <i>n (%)</i>	<i>MS/TB⁻</i> <i>n=243</i> <i>n (%)</i>	<i>p-value</i>
LES	6 (7,1)	78 (92,8)	0,574 ^b
Sclérodemie	2 (10)	18 (90)	0,327 ^b
Sharp	0 (0)	11 (100)	1 ^b
Myosite	1 (5,6)	17 (94,4)	1 ^b
SGS	1 (5)	19 (95)	1 ^b
Sarcoïdose	2 (13,3)	13 (86,7)	0,214 ^b
Behçet	3 (7,7)	36 (92,3)	0,708 ^b
Rhumatisme inflammatoire	2 (10,5)	17 (89,5)	0,304 ^b
Still	0 (0)	5 (100)	1 ^b

Tableau 14: Analyse univariée (suite)

Test Khi-deux de Pearson^(a) Le test exact de Fisher^(b), le test de Student^(c) et le test de Mann-Whitney^(d) ; LES : Lupus érythémateux systémique ; SGS : syndrome de Gougerot Sjörgen

	<i>MS/TB⁺</i> <i>n=15</i> <i>n (%)</i>	<i>MS/TB⁻</i> <i>n=243</i> <i>n (%)</i>	<i>p-value</i>
APS	6 (5,7)	99 (94,3)	0,955 ^a
Corticoïdes	11 (4,8)	219 (95,2)	0,065 ^b
Durée Co ≥ 10 mg/j(m)	11 [6-17]	9 [14-13]	0,905 ^d
Bolus CO	0 (0)	3 (100)	0,087 ^b
Bolus CO + CO per os	7 (6,9)	95 (93,1)	0,087 ^b
CO per os	4 (3,1)	123 (96,9)	0,087 ^b
AZA	2 (13,3)	13 (86,7)	0,369 ^b
CYC	1 (2,6)	37 (97,4)	0,369 ^b
CYC+AZA	5 (10,2)	44 (89,8)	0,369 ^b
CYC+MTX	0 (0)	1 (100)	0,369 ^b
CYC+MMF	0 (0)	1 (100)	0,369 ^b
MTX	2 (5,6)	34 (94,4)	0,369 ^b
Biothérapie	2 (25)	6 (75)	0,073 ^b

Tableau 15: Analyse univariée comparant les différents traitements utilisés dans les groupes MS+/TB+ et MS+/TB-

Test Khi-deux de Pearson^(a) Le test exact de Fisher^(b), le test de Student^(c) et le test de Mann-Whitney^(d) ; CO : corticoïdes ; APS : antipaludéens de synthèse ; AZA : azathioprine ; MTX : méthotrexate ; MMF : mycophénolate Mofétil ; CYC : cyclophosphamide

2-Analyse univariée des patients LES/TB+ et LES/TB- :

Les paramètres significativement associés à l'infection tuberculeuse chez les patients ayant un lupus érythémateux systémique étaient :

- ❖ La fièvre (p=0,038).
- ❖ Les sueurs nocturnes (p=0,010).
- ❖ La toux (p=0,021).
- ❖ La baisse du taux d'éosinophiles (p=0,026) et de plaquettes (p=0,048).
- ❖ Un taux de lymphocytes inférieur à 1000 (éléments/mm³) (p=0,027).
- ❖ Une augmentation de la valeur de la GGT (p=0,049).
- ❖ Une baisse de la créatininémie (p=0,049).

	<i>LES/TB+</i> <i>n=6</i> <i>n (%)</i>	<i>LES/TB-</i> <i>n=78</i> <i>n (%)</i>	<i>p-value</i>
Fièvre	6 (12,2)	43 (87,8)	0,038 ^b
Sueurs nocturnes	3 (37,5)	5 (62,5)	0,010 ^b
Toux	3 (30)	7 (70)	0,021 ^b
Température	39,8±1	37,6±1	0,001 ^c
Lymphocytes ≤ 1000	6 (13,6)	38 (86,4)	0,027 ^b
Lymphocytes (/µl)	625[307-1000]	1085[717-1972]	0,024 ^d
Eosinophiles (/µl)	10[0-20]	50[10-100]	0,026 ^d
Plaquettes (/µl)	131 500[105250-181250]	212000[132000-3245000]	0,048 ^d
GTT (UI/L)	123[53-442]	45[18-78]	0,049 ^d
Créatininémie (mg/l)	5[4,75-7,5]	7[6-8]	0,049 ^d
Dose CO per os	30 [5-45]	60[37-60]	0,015 ^d
Dose CO ≥ 10 mg/j	3 (4,3)	66 (95,7)	0,004 ^b
Dose CO < 10 mg/j	2 (100)	0 (0)	0,004 ^b
CO ttt ultérieur	3 (4,1)	70 (95,9)	0,027 ^b
Nombre de bolus de CYC	12[8-..]	6[4-8]	0,044 ^d

Tableau 16 : Analyse univariée comparant les groupes LES+/TB+ et LES+/TB-

Le test exact de Fisher^(b), le test de Student^(c) et le test de Mann-Whitney^(d) ; CO : corticoïdes ; CYC : cyclophosphamide ; GTT : gammaglutamyl transférase ; NFS : numération formule sanguine, Ttt : traitement ; UI : unité internationale ; l : Litre ; µl : microlitre

DISCUSSION

Le problème de la tuberculose au cours des maladies systémiques n'avait fait l'objet que de peu d'études avant l'avènement des anti-TNF α . Ces derniers étaient associés à la survenue de nombreux cas de tuberculose dans des pays de faible incidence tuberculeuse. Ceci a créé une sonnette d'alarme, qui a incité les cliniciens à rechercher cette complication infectieuse grave et à proposer des mesures prophylactiques. Ainsi, plusieurs études se sont intéressées à l'identification des facteurs de risque de l'infection tuberculeuse au cours des maladies systémiques.

La tuberculose est une infection bactérienne causée par le *Mycobacterium tuberculosis*, cosmopolite et de transmission aérienne et interhumaine. Elle constitue un fléau à l'échelle mondiale affectant surtout les pays en voie de développement. L'OMS estime qu'en 2015, 9.6 millions de personnes avaient développé la TB et que 1.5 millions en sont mortes. La lutte antituberculeuse est confrontée pendant ces dernières années à 2 problèmes majeurs, la co-infection tuberculose-VIH et l'augmentation du nombre de cas de tuberculose multirésistante (TB-MR), qui a atteint en 2014, 480 000 cas [3-6]. Au Maroc, en 2015, 28 955 nouveaux cas et 1681 cas de rechute ont été enregistrés, soit une incidence de 89/100 000 habitants. Le taux national d'incidence notifié a augmenté de 0,2%/an entre 2008 et 2015, alors que l'OMS l'estime à 1,2%/an. La TB a causé 656 décès et le nombre de cas de TB-MR est passé de 6 cas en 2011 à 160 cas en 2015. Deux tiers des cas de tuberculose étaient âgés entre 15 et 44 ans et la moyenne d'âge des cas de tuberculose est en augmentation, elle est passée de 28 ans en 1980 à 35 ans en 2015. Dans 5 régions de notre pays, le taux d'incidence était supérieur à 100/100 000 habitants. Il s'agit des régions suivantes : Casablanca-Settat, Tanger-Tétouan-Al Hoceima, El Gharb-Chrada-Beni Hssen, Fès-Meknès et Rabat-Salé-Kénitra [7].

Le taux de prévalence de la TB chez les patients atteints de MS enregistré dans notre étude était de 5,81%.

Cette fréquence est élevée par rapport aux fréquences enregistrées dans 4 études. Yun et al, dans une étude rétrospective en Corée du sud a rapporté une fréquence de 3,8% [96]. Andonopoulos et al, dans une étude prospective en Grèce a rapporté une fréquence de 0% [102]. Terao et al, dans une étude rétrospective au Japon a rapporté une fréquence de 1,04% [28]. Kobashi et al, dans une étude rétrospective au Japon a rapporté une fréquence de 3,1% [29]. Kim et al, a rapporté une fréquence de 7,8% en Corée du sud chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique, de connectivite mixte et de myopathies inflammatoires ce qui est supérieure à la fréquence enregistrée dans notre cohorte [30].

Mais cette comparaison des fréquences est à interpréter avec beaucoup de précaution sachant que les types de maladies systémiques étudiées varient considérablement d'une étude à une autre.

En plus de l'augmentation du risque de tuberculose au cours des maladies systémiques, la tuberculose pose dans ce contexte de maladies systémiques des difficultés de diagnostic et de traitement.

Les formes de tuberculose au cours des maladies systémiques et des traitements par corticoïdes et anti-TNF α sont généralement à prédominance extrapulmonaires et disséminées.

Le développement de la tuberculose maladie est un processus complexe intimement lié à la qualité de la réponse immunitaire de l'hôte [31]. Ainsi, les sujets HIV-positifs, les patients transplantés et ceux sous traitements corticoïdes [18-19] et anti-TNF α

[20-23] sont à risque élevé de tuberculose [32]. A l'arrivée du BK au niveau des alvéoles, il est ingéré par les macrophages alvéolaires à l'intérieure des quels les BAAR du *mycobacterium tuberculosis* prolifèrent lentement et diffusent par l'intermédiaire des voies lymphatiques vers les ganglions hilaires. En absence d'une immunité efficace, les bacilles peuvent atteindre l'ensemble des organes : os, articulation, méninges, foie, organes hématopoïétiques... [33]. La première réponse de l'immunité cellulaire survient 2 à 8 semaines après l'infection et se traduit par la positivité de l'IDR et des tests de dosage de l'interféron gamma (IGRAs). C'est le stade de la primo-infection qui peut s'accompagner de manifestation protéiformes (l'érythème noueux, la kératoconjonctivite phlycténulaire et la typhobacillose de Landouzy) [34]. Les macrophages et les cellules dendritiques reconnaissent le BK par le Toll-like receptors (TLRs) [35] et stimulent les LT CD4+ par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires l'IL-12 et l'IL-18. Une fois les CD4+ activés, ils libèrent l'INF-gamma qui stimule la phagocytose du *mycobacterium tuberculosis* par les macrophages et la production du TNF- α dont le rôle est primordiale dans l'inhibition de la prolifération du BK et dans l'activation des macrophages. L'absence de production du TNF- α est liée à une accélération et à une expansion de la formation des granulomes de ce fait le TNF- α ne semble pas lié directement à la formation des granulomes [36]. Une défaillance des mécanismes de défense liée à un support génétique ou à un état dysimmunitaire et les phénomènes inflammatoires excessifs favorisent le passage au stade de TB maladie [37]. Pour certains auteurs la formation du granulome pourraient empêcher la phagocytose du BK et lui permettre ainsi de sévir en proliférant ou rester dans un état quiescent à l'intérieur de l'organisme [38, 39].

Les corticoïdes en diminuant le taux de lymphocytes et en inhibant la production du TNF α augmentent le risque de réactivation et d'infection tuberculeuse. Les anti-TNF α inhibent le TNF α en se fixant à son récepteur soluble et/ou membranaire ce qui permet au BK de se multiplier à l'abri de toute phagocytose par les macrophages.

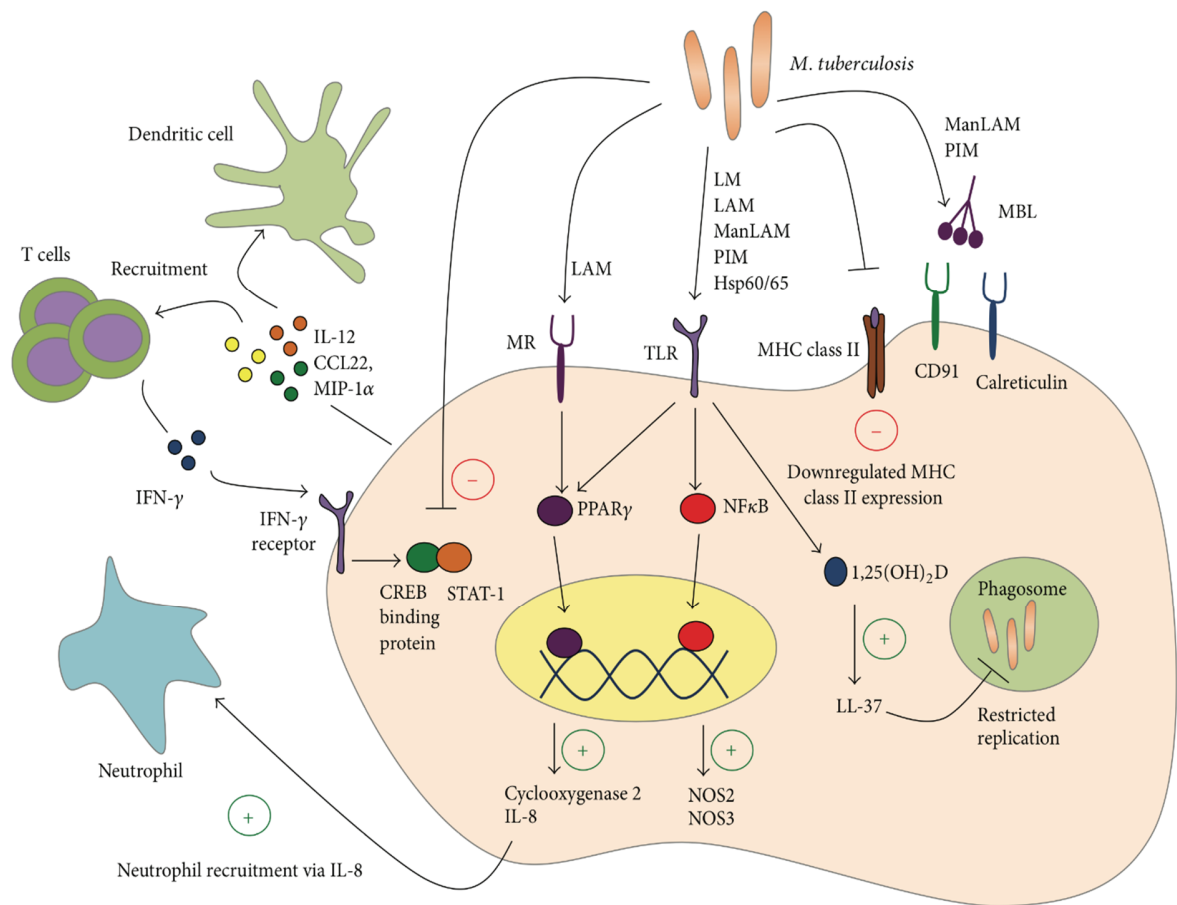


Figure 1: Mécanismes de la défense immunitaire contre le mycobacterium tuberculosis [40]

lipoarabinomannans (LAMs), lipomannans (LMs), phosphatidylinositol mannosides (PIMs), and heat shock proteins (HSPs), mannose-binding lectin (MBL), Toll-like receptor (TLR), mannose receptor (MR), peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ), Interleukin (IL), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α), Interferon (IFN), cluster of differentiation (CD), Major histocompatibility complex (MHC), Signal transducer and activator of transcription (STAT)

Particularités de la tuberculose au cours des maladies systémiques

Sur le plan du diagnostic

L'IDR fut utilisée depuis 1907 par Charles Mantoux pour le diagnostic de la tuberculose latente. Elle consiste à injecter 0,1 ml de dérivé protéique purifié (DPP) extrait à partir de souches de *Mycobacterium tuberculosis* au niveau du derme de l'avant-bras. Ce dérivé protéique contient plus de 200 antigènes, dont certains ne sont pas spécifiques du *mycobacterium Tuberculosis*, mais existent aussi dans le *Mycobacterium bovis*, dans le vaccin de Calmette et Guérin (BCG) et dans d'autres mycobactéries environnementales [41, 42, 43]. Le résultat est déterminé par la mesure de l'induration palpée 48 à 72 heures après l'injection. Les causes de résultats faussement positives sont : une mesure de l'érythème à la place de l'induration, une infection à mycobactéries non tuberculeuses, la vaccination par le BCG, une lecture prématurée du test cutané (réaction d'anticorps non lié à une immunité cellulaire mémoire) et l'usage d'une dose excessive de DPP ou d'antigène mal standardisé. Les causes de résultats faussement négatives sont : l'anergie par une infection tuberculeuse grave, une infection récente avant la mise en place de la réaction immunitaire aux antigènes du BK, l'immunodépression (VIH, hémopathies malignes, corticoïdes, immunosuppresseurs...), les troubles métaboliques (Maladie hépatique ou rénale chronique...), la malnutrition, les âges extrêmes, la vaccination récente par certains virus vivants comme la rougeole, un DPP dilué ou conservé dans de mauvaises conditions, une injection du DPP inappropriée et une erreur de lecture ou d'enregistrement des résultats [44]. En raison de ces nombreux inconvénients l'IDR a été complétée ces dernières années par le dosage de l'interféron gamma ou des

lymphocytes sécréteurs d'interféron gamma in vitro après stimulation par des protéines plus ou moins spécifiques du *Mycobacterium tuberculosis* [43].

Aux États-Unis, tout patient atteint de LES doit bénéficier d'une IDR à la tuberculine.

Plusieurs pays recommandent la réalisation de l'IDR comme moyen de dépistage avant tout traitement à base d'anti-TNF α , alors que dans d'autres pays les recommandations exigent la réalisation systématique de l'IGRA (figure N°4).

Tests de détection de la libération de l'interféron gamma

Le principe de 2 tests (QuantiFERON-Tb Gold In-Tube et T-SPOT.TB) repose sur la stimulation in vitro des lymphocytes par des antigènes des 2 protéines de virulence qui sont la cible principale du système immunitaire chez la majorité des individus infectés. Les 2 protéines de virulence utilisées sont l'ESAT-6 (early secretory antigenic target 6) et la CFP-10 (Filtrate protein 10) synthétisées par la région RD-1 du génome du *Mycobacterium tuberculosis*. Les nouvelles générations du QuantiFERON utilisent en plus de l'ESAT-6 et de la CFP-10, la protéine TB7.7 codée par la région RD-11 du *Mycobacterium tuberculosis*. Le QuantiFERON réalisé sur sang total, dose l'interféron gamma par technique ELISA, alors que T-SPOT.TB réalisé sur des cellules mononuclées quantifie le nombre de lymphocytes T sécréteurs d'IFN gamma par ELISpot [43, 45, 46] (Figure N°3). Les avantages de l'IGRA sont qu'il s'agit d'une technique commode permettant d'éviter la subjectivité inhérente des mesures d'induration cutanée, le test ne requiert qu'une seule visite du patient et la répétition des tests est possible sans risque d'amplification de la réaction comme au cours de l'IDR à la tuberculine [45]. L'IGRA est plus spécifique et prédictive de l'infection tuberculeuse latente que l'IDR, avec une sensibilité de 89% et une

spécificité de 98,1% dans un groupe de patients à faible risque [47, 48]. Les causes de résultats d'IGRAs faussement positives sont rares. Il s'agit principalement de l'infection à quelques mycobactéries non tuberculeuses (*Kansasii*, *Szulga* et *Marinum*) dont certaines séquences d'ADN possèdent une similitude génique avec le génome RD-1 spécifique du *mycobacterium Tuberculosis*. Les causes de résultats d'IGRAs faussement négatives sont l'ancienneté de l'infection tuberculeuse, la diminution ou la disparition de la réponse immunitaire mémoire et l'absence d'une réponse immunitaire antérieure aux antigènes de stimulation utilisées dans le test. Dans le cadre des maladies systémiques et particulièrement au cours du LES il y a une augmentation du nombre de résultats indéterminés de l'IGRA, les causes sont l'activation in vivo du système immunitaire avec une sécrétion d'INF gamma et l'incapacité du système immunitaire à développer une réponse de lymphocytes T fonctionnelle qui est une situation fréquente chez les patients d'âges extrêmes et chez ceux traités par chimiothérapie, corticoïdes et immunosuppresseurs [43]. En raison des performances modestes de l'IGRAs dans les pays à revenu faible ou intermédiaire et de prévalence tuberculeuse importante, l'OMS ne recommande pas son utilisation chez ces populations [49, 50]. Malgré tous les avantages de l'IGRAs par rapport à l>IDR, aucun des deux tests ne permet de différencier entre une infection latente et une infection patente [37].

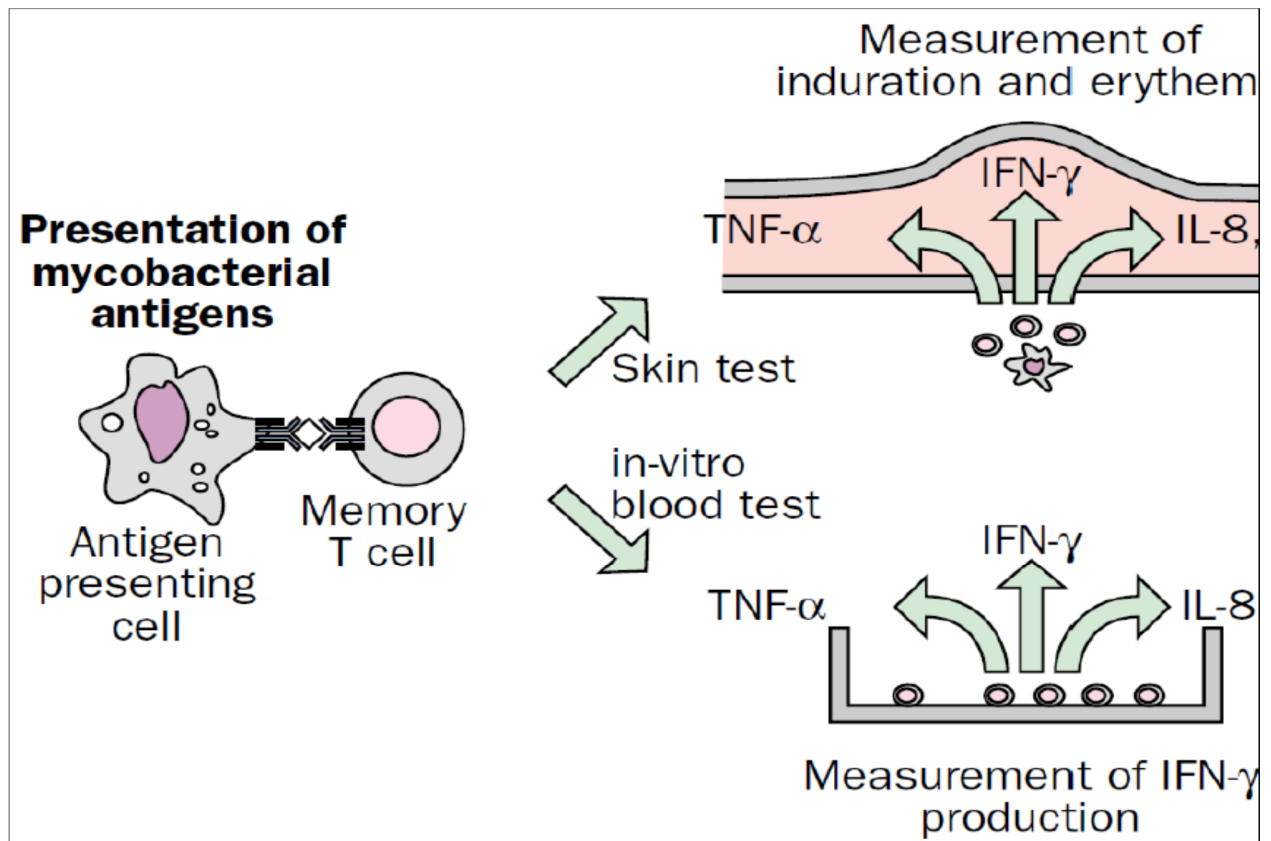


Figure 2: Différences des mécanismes entre l'IDR et l'IGRA [51]

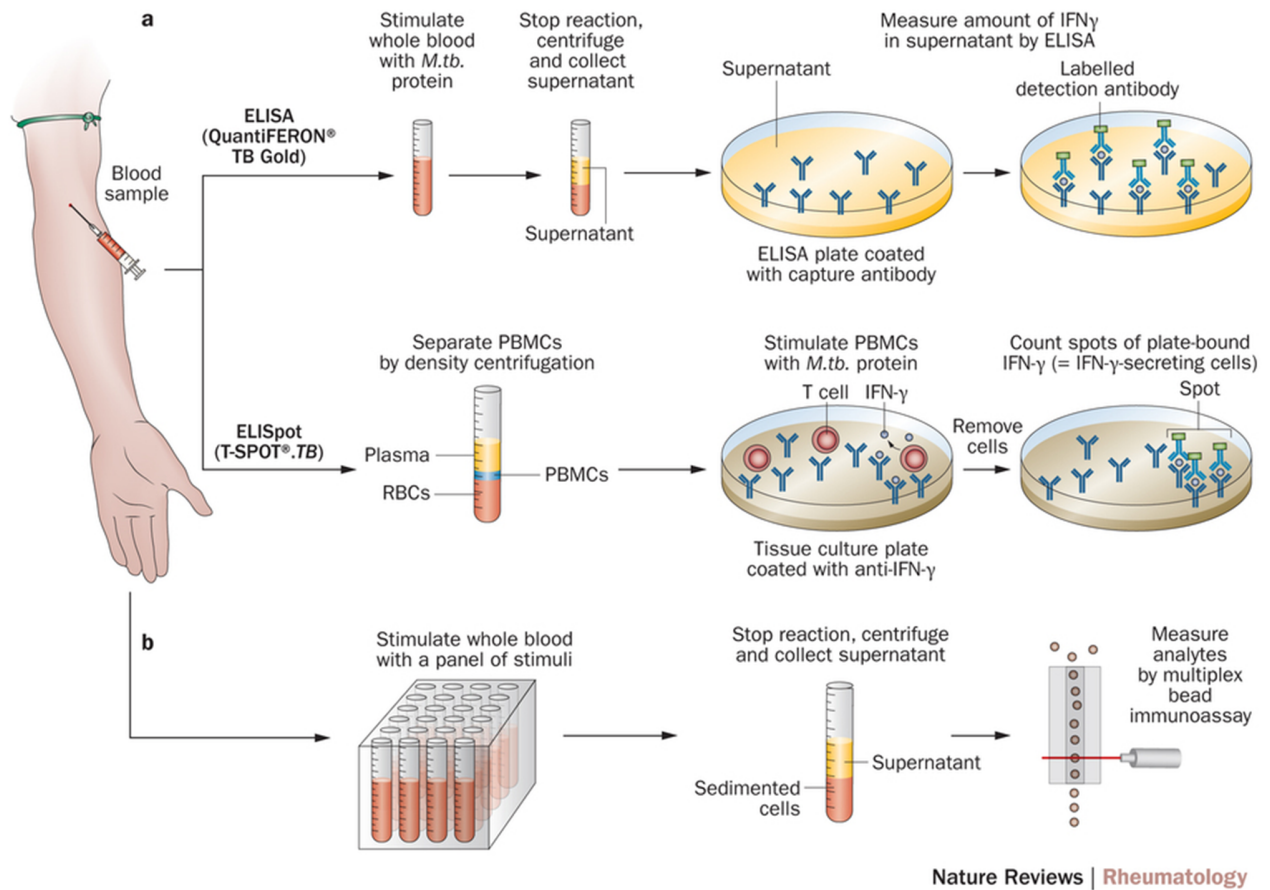


Figure 3 : Différences entre les 2 tests d'IGRA, le QuantiFERON Tb gold et le T-Spot.TB [52]

Approche ^a	17 pays	
Les IGRAs doivent remplacer l'IDR (IGRA seul)	Allemagne Suisse Pologne Danemark	Pour les anti-TNF seulement Italie Pays Bas Japon
Les IGRAs peuvent être utilisés au même titre que l'IDR	États-Unis, France, Australie Japon (IGRA en 1 ^{re} ligne sauf enfants < 5 ans) Danemark (enfants contacts)	
Deux étapes IDR en 1 ^{er} puis IGRAs si IDR douteuse (↑ spécificité et/ou la sensibilité)	Canada, Royaume-Uni, Italie, Espagne, Australie, République Tchèque, Norvège Allemagne, Suisse, Pays Bas : sujets contacts, immigrants Corée (sujets contacts)	

^a Parfois multiples en fonction des groupes à risque.

Figure 4: recommandations nationales de l'usage de l'IGRA [51]

Examens conventionnels

L'examen direct après préparation du prélèvement permet la mise en évidence des BAAR en 2 heures. Deux techniques sont actuellement disponibles. L'identification sur microscope optique (MO) après coloration de Ziehl-Nelsen à la fuschine et la mise en évidence des BAAR par microscope à fluorescence (MF) après coloration à l'auramine. Le MF est d'un apport supérieur au MO et il possède une sensibilité de 84% et une spécificité de 97% [50, 53]. L'examen direct est peu contributif dans la tuberculose extrapulmonaire. La culture représente l'étalon-or (Gold standard) pour le diagnostic de la tuberculose, elle est réalisé sur milieu solide ou liquide. Les milieux solide de Lownstein Jensen sont lents (3 à 8 semaines) alors que les milieux liquides sont rapides (10j) et permettent une étude précoce de la sensibilité aux antituberculeux [54, 55, 56].

Les examens non conventionnels

Ils comprennent: la technique microscopie observation drug susceptibility (MODS), le test à la nitrate réductase (NRA) et le colorimetric Redox Indicateur (CRI). Ils sont rapides et possèdent une excellente sensibilité et spécificité [57, 58, 59, 60, 61]. Mais, ils nécessitent un personnel formé, habilité et des conditions de sécurité optimales [50].

Les Techniques de biologie moléculaire

L'amplification par PCR permet de détecter rapidement la présence d'acides nucléiques du *mycobacterium Tuberculosis* mais sans distinguer les séquences d'un BK vivant ou mort [62, 63]. Le Genexpert (Xpert MTB/RIF) est une PCR en temps réel automatisée qui détecte la présence du *mycobacterium Tuberculosis* et les

mutations les plus fréquentes de résistance à la rifampicine en 2 heures (Figure N°5). Sa sensibilité est de 95% en cas d'ED positif et de 65 à 77% en cas d'ED négatif. Sa spécificité est de 97 à 100%. Dans les tuberculoses extrapulmonaires, l'étude du Genexpert sur les tissus et les liquides affiche une sensibilité qui varie de 77,3 à 95,1% et une spécificité entre 98,2% et 100% (Figure N°6) [50, 64, 65]. Ce test n'avait pas été utilisé dans notre étude en raison de sa non disponibilité dans notre formation pendant la période d'étude. Son introduction depuis 2015, pourrait aider au diagnostic et à la détection rapide de la résistance à la rifampicine.

L'histologie

L'histologie est d'un apport important dans la démarche diagnostic de la tuberculose surtout lors des localisations extrapulmonaires. La présence d'un granulome épithélioïde et géo-cellulaire avec une nécrose caséuse est un argument diagnostic et non pas un élément de confirmation. Le prélèvement doit être parallèlement étudié bactériologiquement [66]. Les différentes causes de granulome seront détaillées dans le chapitre tuberculose et sarcoïdose.

L'adénosine désaminase (ADA)

En présence d'un épanchement pleural, péricardique ou péritonéale et en cas de suspicion de méningite tuberculeuse, le dosage au niveau du liquide d'épanchement ou du LCR de l'adénosine désaminase (ADA) permet de différencier entre un épanchement d'origine tuberculeuse et un épanchement d'origine non tuberculeuse. Plusieurs méta-analyses ont évalué la sensibilité et la spécificité du dosage de l'ADA. Les valeurs de la sensibilité et de la spécificité étaient de :

- (92-90 %) respectivement lors de la pleurésie tuberculeuse [67].

- (90-86 %) respectivement lors de la péricardite tuberculeuse [68].
- (93-94 %) respectivement lors de l'ascite tuberculeuse [69].
- (79-91 %) respectivement lors de la méningite tuberculeuse [70].

Autres méthodes

Il s'agit des sérologies par les techniques immuno-enzymatiques qui sont peu sensibles et peu spécifiques, l'étude du profil des acides mycoliques (HPLC) et la détection de l'acide tuberculostéarique (CPG-SM) [50].

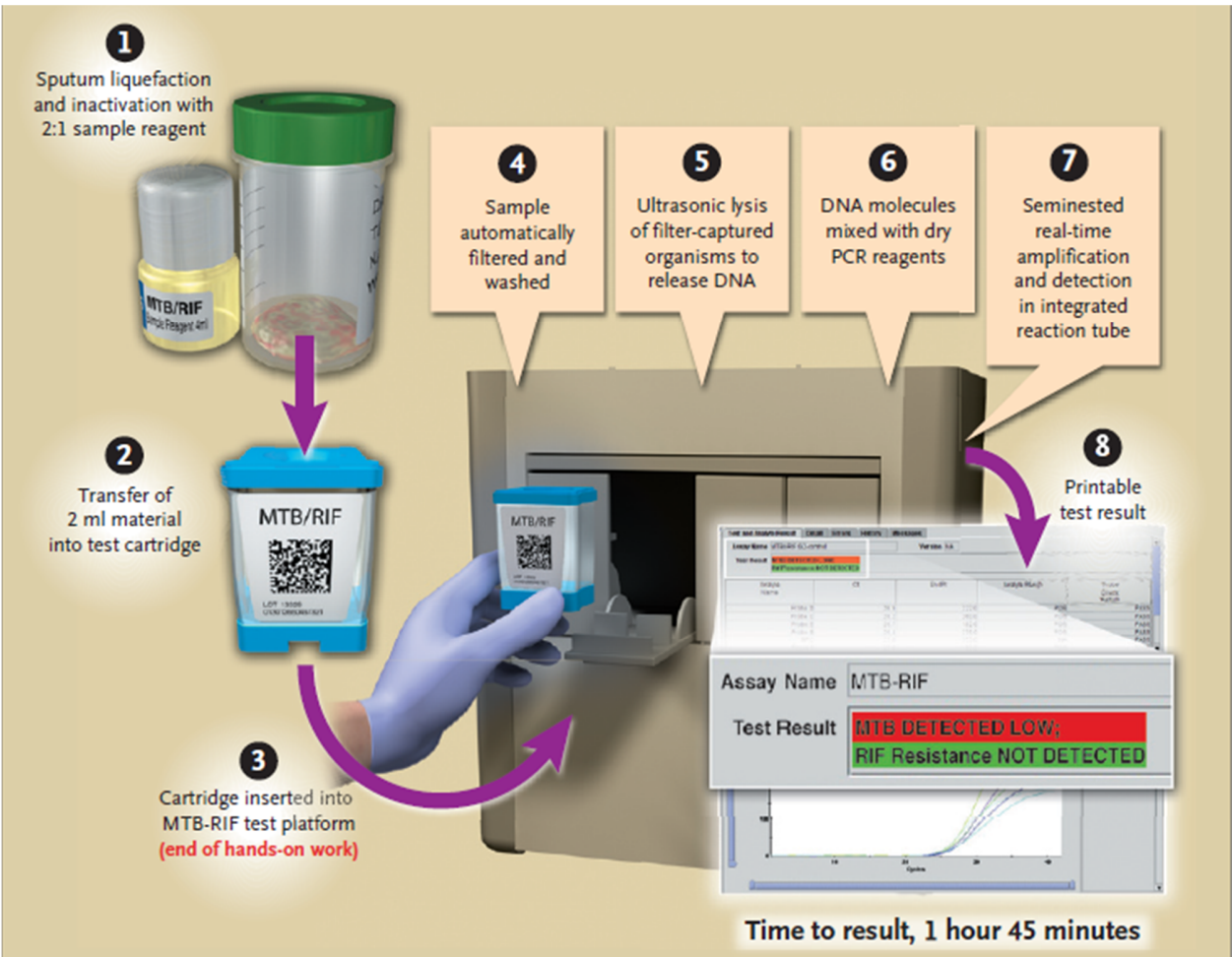


Figure 5: Etapes de réalisation du GeneXpert [61]

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

Figure 6 : Sensibilité et spécificité du Genexpert dans les TB extrapulmonaires [50]

Selon le type de maladie systémique

La plupart des séries de cas d'association entre la tuberculose et les maladies systémiques concernent principalement le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde. Pour cela, nous avons envisagé de discuter ces deux pathologies ainsi que les maladies systémiques associées à la tuberculose dans notre étude.

Tuberculose et lupus érythémateux systémique

Dans notre série la fréquence de la tuberculose était de 7,14 % au cours du LES. Dans la littérature, cette fréquence varie entre 0 et 13,8% [8, 14, 16, 93-101, 103-109].

La prévalence est plus élevée dans les pays de l'Asie de l'est et du sud-est, atteignant 10,8% et 12,4% dans les 2 études effectuées à Hong Kong [98, 100] et 13,8% en philippine. Les études effectuées en Chine, affichaient un écart important de prévalence 9 % dans la série de Zhang et al,[104] et 3% seulement dans une série de Jing Wang et al,[99]. Cette écart peut être du au nombre de patients sélectionnés dans l'étude de Jing Wang et al, qui est 3 fois supérieur à celui de l'étude de Zhang et al, ceci est valable aussi pour les autres études de prévalence. En effet, plus l'échantillon est large plus la fréquence de tuberculose est moindre. Mais, cette fréquence reste néanmoins nettement supérieure à celle enregistrée dans la population générale [8].

Le tableau N°17 regroupe les données de plusieurs études rétrospectives ayant évalués le risque de tuberculose au cours du LES.

Hyae Young Kim et al, en Corée du sud (Seoul) ont rapporté une fréquence de 8,6%. L'étude a été réalisée entre 1989-1997 [103], période pendant laquelle l'endémicité tuberculeuse en Corée du sud était proche de celle enregistrée au cours de notre période d'étude au Maroc 90/100 000 habitant [7, 71].

Dans le groupe LES/TB+, il y avait 5 patients de sexe féminin et un patient de sexe masculin. Chez ce dernier sujet, 2 autres facteurs de risque étaient associés : un diabète sous insuline et un tabagisme chronique. Il existe une nette prédominance féminine dans toutes les séries puisque le LES est une affection de la femme jeune [8].

Les facteurs qui influencent les variations de fréquence entre les études seraient le degré d'endémicité tuberculeuse dans la population générale lié au niveau socio-économique [8], les facteurs de susceptibilité à l'infection tuberculeuse patente qui diffèrent d'une ethnie à une autre et à un degré moindre, les modalités de sélection et d'identification des cas.

Le LES est une maladie dysimmunitaire avec plusieurs altérations de fonctions immunitaires nécessaires pour contenir l'infection au BK, ses altérations sont : l'hypogammaglobulinémie, le déficit lymphocytaire quantitatif et qualitatif, le déficit des fonctions phagocytaires des macrophages, la sécrétion d'anticorps anti-lymphocytes et le déficit en TNF α dont le rôle est primordial dans la défense de l'hôte contre le BK [8, 72, 73, 74].

D'autres facteurs de risque de tuberculose s'ajoutent aux facteurs immunologiques pour augmenter le risque de réactivation et d'infection au BK. Ces facteurs non immunologiques sont : le déficit en vitamine D [74, 75, 76], l'insuffisance rénale lors

des néphropathies lupiques [77], l'usage des corticoïdes [18, 19] et des immunosuppresseurs [8].

Le rôle de facteurs génétiques a été également évoqué devant l'existence d'une fréquence élevée de génotype -de susceptibilité à la tuberculose [78, 79]- codant pour le récepteur de la vitamine D (VDR) chez les patients atteints de LES [80, 81] et de néphropathie lupique [82]. Mais cette association reste sujet de controverse et pourrait concerné certaines ethnies asiatique et non pas ceux d'origine caucasienne et africaine [83, 84]. Ce polymorphisme génétique pourrait en effet expliquer les fréquences basses enregistrées en Grèce (0 %) [102], en Espagne (0,19 % et 1,6 %) [93, 95] et le taux de 2,5 % enregistré uniquement chez les patients non-natifs des états unis dans l'étude d'Alvina D et al,[94].

L'existence d'un support génétique de susceptibilité commun à la tuberculose et au LES est une piste de recherche intéressante pour expliquer d'une part la fréquence élevée de tuberculose chez les sujets lupiques et d'autre part la prévalence élevée d'antécédent de tuberculose chez cette population. Dans notre série de 85 cas de LES, 13 (15,3%) patients avaient une histoire de tuberculose traitée (4 pulmonaires, 5 ganglionnaires, 2 péritonéales, 1 péricardique et 1 pleurale).

L'interaction entre la tuberculose et le LES est complexe, le *Mycobacterium tuberculosis* peut induire [85, 86], précipiter [87, 88] ou réactiver le LES [89].

Nous rapportons dans notre série 6 cas de lupus érythémateux associé à une tuberculose (4 pulmonaires et 2 extrapulmonaires à localisation ganglionnaire) soit une fréquence de TB extrapulmonaire de 33,3 %, inférieure à la fréquence de TB extrapulmonaire enregistrée dans la population générale qui est de 48 % [7]. Une

étude rétrospective colligée au service de pneumologie de l'hôpital Moulay-Youssef de Rabat avait rapporté 31 cas de tuberculose associée au LES. 22 (71%) patients avaient une forme extrapulmonaire et 18 (58%) patients avaient une tuberculose multifocale [90]. Plusieurs études rapportent une augmentation des formes extrapulmonaires [14, 16, 91, 93, 96-98, 104, 109], miliaire et disséminée [91]. Le tableau N°17 montre les différentes fréquences de tuberculose extrapulmonaire colligées dans chaque étude, les fréquences les plus élevées variaient entre 60% et 73%.

Les localisations ostéoarticulaires et ganglionnaires étaient les plus fréquentes [8]. La comparaison des formes pulmonaire et extrapulmonaire montre un retard diagnostic et une augmentation des effets indésirables des antituberculeux au cours des formes extrapulmonaires [14]. Cette fréquence élevée de TB extrapulmonaire dans certains travaux laisse à suggérer qu'il s'agit d'une réactivation du BK plutôt que d'une infection récente [98]. Ses données imposent pour tout praticien plus de vigilance car tout retard de diagnostic engage le pronostic du patient et tout cas de LES présentant une fièvre prolongée, une toux, des expectorations, une dyspnée, une arthrite, des arthralgies, des adénopathies ou des signes radiologiques pulmonaires inexplicables doit être considéré à haut risque de suspicion de tuberculose [14].

Dans notre étude, nous avons rapporté un cas de syndrome d'activation macrophagique associé à un LES et une tuberculose. Le SAM est une complication grave et mortelle au cours du LES et de la tuberculose. Au Maroc, la prévalence de tuberculose est élevée. De cela, devant tout cas de SAM, une tuberculose doit être évoquée et en cas de forte suspicion de TB un traitement devra être instauré en

urgence même en absence de confirmation bactériologique ou de preuve histologique, surtout si le pronostic vital du patient est engagé.

Nous rapportons dans notre série de 85 cas de LES, 6 cas de tuberculose concomitant au diagnostic de la maladie systémique. Parmi les caractéristiques statistiquement significatives du groupe tuberculeux on a identifié la fièvre, la lymphopénie qui a été rapportée également par B.Hodkinson et al,[109], la thrombopénie et l'éosinopénie. Ses 3 derniers éléments reflètent probablement l'atteinte hématologique du lupus chez le groupe tuberculeux mais contraste avec l'étude de Chang-Ran Zhang et al, [110] qui ont rapporté un taux élevé de plaquettes dans le groupe tuberculeux. L'augmentation significative du taux de GGT chez le groupe tuberculeux est probablement secondaire au stress oxydative engendré par l'infection à *mycobacterium tuberculosis* et dont le retour à la normal après la mise en route du traitement antituberculeux témoignerait de l'efficacité du traitement pendant les deux premiers mois du traitement [92]. Alors que la diminution du taux de créatininémie pourrait témoigner d'une diminution de la masse musculaire liée à l'état nutritionnel. Dans ce cadre, nous ne disposons pas de données cliniques ou biologiques pour confirmer cela sachant que l'hypoalbuminémie chez le groupe tuberculeux n'était pas significative.

Les manifestations et les paramètres identifiés comme facteur de risque de TB au cours du LES dans la littérature sont regroupées dans le tableau N°18. L'atteinte rénale est un facteur de risque dans les études de Lai-Shan Tam et al,[98], de M.Sayarlioglu et al,[94] et dans l'étude de B.Hodkinson et al,[109]. Dans cette dernière étude, l'hypocomplémentémie dont l'association à l'atteinte rénale est

fréquente au cours du LES a été rapportée comme facteur de risque. Mais Jing Wang et al, avaient rapporté moins d'atteinte rénale au cours de l'association TB et LES. Les études qui rapportent l'atteinte rénale et neurologique comme facteur de risque rapportent en même temps l'usage des corticoïdes comme facteur de risque [97, 98, 109]. Ceci peut être expliqué soit par la nécessité de bolus, de fortes doses et de durée prolongée de corticoïdes en cas d'atteinte rénale et neurologique ou par une altération plus profonde du système immunitaire.

Etudes	Auteurs	Pays	Période	Age	Sexe F/M	Nombre de cas de LES	Autres MS	Fréquence TB n/%	Fréquence TB extrapulmonaire %	Références
1	<i>Rocío González León et al.</i>	Espagne	1980-2009	36	10/3	789	Non	13/1,6	61,5	[93]
2	<i>Alvina D. et al.</i>	Etats unis	2005	45	13/1	220	Non	6/2,7 ⁺	33	[94]
3	<i>Chih-Lung Hou et al.</i>	Taiwan	1985-2004	39,9	16/3	3179	Non	19/0,6	52,4	[14]
4	<i>J-G Erdozain et al.</i>	Espagne	1994-2003	ND	2/1	1603	Non	3/0,19	33,3	[95]
5	<i>Yun JE et al.</i>	Corée du sud	1979-2000	ND	18/1	283	Oui	15/5,3	60	[96]
6	<i>M Sayarlioglu et al.</i>	Turquie	1978-2001	32	17/3	556	Non	20/3,6	45	[97]
7	<i>Lai-Shan Tam et al.</i>	Hong Kong	1984-2001	36	51/6	526	Non	57/10,8	67	[98]
8	<i>Jing Wang et al.</i>	Chine	1990-2001	40	85,4/100	1245	Non	41/3,3	-	[99]
9	<i>MO YIN MOK et al.</i>	Hong Kong	1987-2001	46	69/7	652	Non	81/12,4	39,6	[100]
10	<i>Balakrishnan et al.</i>	Inde	5 ans	26	16/1	146	Non	17/11,6	17,6	[101]
11	<i>Andonopoulos et al.</i>	Grèce	-	-	7/2	110	Oui	0/0	0	[102]
12	<i>Hyaee Young Kim et al.</i>	Seoul, korea	1989-97	34	16/6	256	Non	22/8,6 ⁺⁺	-	[103]
13	<i>Zhang L et al.</i>	Chine		34	39/3	452	Non	42/9,29	73	[104]
14	<i>Hernandez-Cruz B et al.</i>	Mexique	1987-	-	-	13	Oui	6/-	-	[105]
15	<i>PP. H. Feng and T. H. TAN</i>	Singapore	1963-79	-	-	311	Non	16/5,14	25	[106]
16	<i>Victoria-navara et al.</i>	Philippine	1985-95	32	53/1	390	Non	54/13,8	43	[107]
17	<i>SG Pasoto et al.</i>	Brésil	2001-09	41	20	1283	Non	20/1,6 ⁺⁺	-	[108]
18	<i>B.Hodkinson et al</i>	Afrique du sud	1989-2006	34,9	86/11	568	Non	97/17	57	[109]
19	Notre étude	Maroc	2010-2014	36	76/8	84	Oui	6/7,14	33	-

Tableau 17: Prévalence de la tuberculose au cours du LES

⁺Population d'immigré ; ⁺⁺Fréquence de la prévalence des cas de tuberculose pulmonaire ; LES : Lupus érythémateux systémique ; MS : Maladie systémique ; TB : Tuberculose ; Al. : collègues

Étude	Facteurs de risque de la TB au cours du LES	Références
SG Pasoto et al.	Pleurésie lupique	[108]
Rocío González León et al.	Myosite	[93]
Lai-Shan Tam et al.	Atteinte neurologique, atteinte rénale, vascularite, prednisolone per os, bolus de Méthylprednisolone, dose cumulée⁺ et dose maximale de prednisolone	[98]
M Sayarlioglu et al.	Arthrite, atteinte rénale, dose cumulée et moyenne de prednisolone avant le diagnostic de TB,	[97]
J-G Erdozain et al.	Pas de FR identifié	[95]
Jing Wang et al.	Moins d'atteinte rénale, moins d'alopecie et moins de protéinurie	[99]
Chang-Ran Zhang et al.	Taux d'anticorps (ANA, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB) bas/ taux de C3 C4 et des plaquettes élevés/ VS, CRP, LDH augmentés	[110]
B.Hodkinson et al.	Ethnie noire, Lymphopénie⁺, hypocomplémentémie, atteinte neurologique, dose maximum et durée des corticoïdes⁺, usage des immunosuppresseurs	[109]
Yun JE et al.	Dose quotidienne de prednisolone	[96]

Tableau 18: Facteurs de risques de la tuberculose au cours du LES dans la littérature

⁺: facteur de risque indépendant ; FR : facteur de risque ; TB : Tuberculose ; LES : Lupus érythémateux systémique

Les moyens de diagnostic des formes pulmonaires et extrapulmonaires de tuberculose au cours du LES ne diffèrent pas de ceux utilisés chez la population générale à savoir la radiographie du poumon de face, la recherche de BK dans les crachats, la PCR, l'IDR à la tuberculine complétée par le dosage de l'interféron-gamma, le dosage de l'adénosine désaminase dans le sérum et les liquides de ponction ainsi que l'étude histologique de tissus à la recherche de granulome avec ou sans nécrose caséuse [111]. Certaines spécificités de ces examens au cours du LES doivent être connues. Le seuil de positivité de l'IDR dans les pays de forte prévalence de TB et sous une dose de prednisolone ≥ 15 mg/j doit être de 5 mm [112]. La supériorité du dosage de l'INF-gamma à l'IDR est un sujet de controverse, puisqu'elle est rapportée par 3 études alors qu'une étude récente en Corée du sud a rapporté des résultats équitables entre les deux tests au cours du LES. Le tableau N°14, regroupe les conclusions des différentes études ayant évaluées l'apport du QuantiFERON TB-GOLD ou T.SPOT.TB au cours du LES. Les principales conclusions, sont la probable supériorité du dosage de l'INF-gamma par rapport à l'IDR dans le diagnostic de TB latente au cours du LES et l'augmentation du nombre de résultats indéterminés au cours du LES favorisés par le statut vaccinal (BCG), l'âge avancé, la lymphopénie, l'activité du lupus et les doses élevées de corticoïdes [113, 114, 115, 116, 117].

Plusieurs situations fréquentes au cours du LES peuvent perturber le taux d'INF-Gamma, en le diminuant en cas de déficit lymphocytaire quantitatif et qualitatif surtout au dépend des lymphocytes de type T-cell [114] ou en l'augmentant dans deux situations au cours des poussées de la maladie lupique [114, 118, 119, 120, 121, 122, 123] et au cours du syndrome d'activation macrophagique qui peut

compliquer ou révéler le LES [124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131]. Il est donc important d'interpréter les résultats de ces deux tests indirectes qu'ils soient positives ou négatives avec beaucoup de précaution en prenant en considération l'âge du patient, son statut vaccinal contre le BK, l'endémicité tuberculeuse dans le milieu de résidence ou d'origine, l'activité de la maladie lupique, le déficit lymphocytaire, la présence ou non d'un syndrome d'activation macrophagique et la dose de corticoïdes journalière.

En présence d'un épanchement pleural, péricardique ou péritonéale et en cas de suspicion de méningite tuberculeuse, le dosage au niveau du liquide d'épanchement et du LCR de l'adénosine désaminase (ADA) permet de différencier entre un épanchement d'origine tuberculeuse et un épanchement d'origine non tuberculeuse. Pettersson et al, avaient comparé le taux de l'ADA au niveau du liquide pleural de 14 cas de tuberculose, 6 cas de polyarthrite rhumatoïde et 3 cas de LES. Ils avaient mis en évidence un taux d'ADA élevée ≥ 50 UI/l chez les patients tuberculeux et chez ceux atteints de PR alors que les taux étaient inférieures à 50 UI/l chez les patients atteints de LES [132]. Alors que, plusieurs études rapportaient une élévation des taux sériques d'ADA au dépend des deux types (ADA1 et ADA2) au cours du LES [133, 134, 135, 136]. D'autres études seraient donc nécessaires pour mieux évaluer l'apport du dosage de l'ADA dans les épanchements pleuraux et péricardiques chez les patients atteints de LES. Le dosage de l'ADA au niveau du liquide d'épanchement pleural peut être couplé au dosage de l'INF-gamma (IGRA) sérique ou sur le liquide pleural. L'utilisation de ces 2 tests augmente l'exactitude du diagnostic des pleurésies tuberculeuses [137, 138, 139, 140].

Etudes	Pays	Nbre de cas de LES	Nbre d'IDR Positive+	Nbre de (IGRA) positif	Nombre de (IGRA) indéterminé	Résultats	Références
Takeda N. et al.	Japon	71	3	2	23	-Probable supériorité du QuantiFERON-TB Gold par apport à l'IDR pour le diagnostic de la TB patente et latente au cours du LES. -l'activité du LES et la lymphopénie sont des FR de résultats indéterminés du QuantiFERON-TB Gold au cours du LES. -le cutt-off du taux de lymphocytes établie pour l'interprétation du QuantiFERON-TB Gold est de 792/ μ l.	[113]
Yilmaz N. et al.	Turquie	78	38	19	2	- Probable supériorité du QuantiFERON-TB Gold par apport à l'IDR pour le diagnostic de la TB latente en pays d'endémie et chez une population vacciné contre le BK. -le cutt-off de l'IDR à 5 mm est accepté chez les patients avec un LES. -un cutt-off d'IDR à 10 mm augmente la concordance entre l'IDR et le QuantiFERON-TB Gold.	[114]
Arenas Miras Mdel M. et al.	Espagne	92	6	5	4	-La concordance entre le T.SPOT.TB et l'IDR était faible, mais meilleur chez les patients ne recevant pas de CTC, d'IS et chez ceux sous hydroxychloroquine. -Contrairement aux résultats de l'IDR perturbé par la prise de CTC et d'IS, le T.SPOT.TB n'était pas affecté par les CTC et les IS. -l'atteinte d'organes et la durée prolongée d'évolution du LES augmente le nombre de résultats indéterminés.	[115]
Cho H. et al.	Corée du sud	136	23	26	23	-il existe une bonne concordance entre l'IDR et le QuantiFERON-TB Gold. -le vaccin (BCG), l'âge et l'activité du LES sont des facteurs de risque de discordance. -les résultats indéterminés peuvent être du à l'activité du LES et à la prise de CTC.	[116]
Hyun-Ju Jung et al.	Corée du sud	50	-	-	16	Le LES augmente le risque de résultats indéterminés du QFT-GIT	[117]

Tableau 19: Résultats des différentes études ayant évaluées l'apport du Quantiféron en comparaison à l'IDR à la tuberculine au cours du LES

Nbre : Nombre ; FR : Facteurs de risque ; IDR : intradermoréaction (à la tuberculine) ; CTC : corticostéroïdes ; IS : immunosuppresseurs ; BCG : Vaccin bilité de Calmette et Guérin ; IGRA : Interferon-gamma release assay ; al. : Collègues ; QFT-GIT : QuantiFERON-TB Gold-in Tube test

Tuberculose et polyarthrite rhumatoïde

Il est généralement admis que le risque de tuberculose est augmenté au cours des rhumatismes inflammatoires auto-immuns comme la PR ou le LES [141]. Les causes de cette augmentation seraient les dysfonctions du système immunitaire et l'usage de médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes, méthotrexate, salazopirine...) [8, 9, 142, 143]. Plusieurs études avaient rapporté une augmentation du risque de tuberculose au cours de la PR avec une incidence qui varie de 42,4 à 3640/ 100 000 habitants [9, 10, 13, 99, 147-149].

Le tableau N°21 regroupe les données de 8 études ayant évaluées le risque de tuberculose chez des patients suivis pour PR et n'ayant pas reçues d'anti-TNF α .

A l'exception de l'étude de Wolfe F, aux Etats Unis [146], toutes les autres cohortes affichent une augmentation de l'incidence par rapport à la population générale, des biais de sélection et de standardisation seraient la cause de cette sous estimation [144]. Les incidences les plus élevées étaient enregistrées dans des pays de degré d'endémie moyenne à élevée (Corée du sud et Maroc) [13, 99].

Après l'avènement de la biothérapie (Anti-TNF α), le risque s'est multiplié d'avantage atteignant dans des pays de faible incidence tuberculeuse un RR de 4 en suède [149] et de 71,5 en France chez des patients sous (adalimumab et infliximab) [145]. Ce risque serait plus important avec un anticorps monoclonal qu'avec un récepteur soluble du TNF α [148].

Auteur	Année d'étude	Pays	Nombre de cas de PR	Nombre de cas de TB	Incidence /100 000 habitants	références
Wolfe F et al.	1998-1999	Etats Unis	10 782	1	6,2	[146]
Carmona L et al.	1990-2000	Espagne	788	7	134	[147]
Brassard P et al.	1992-2003	Canada	24 282	50	45,8	[10]
Yamada T et al.	10/2002-09/2003	Japon	5 544	4	42,4	[9]
Seong SS et al.	2001-2005	Corée du sud	3497^a	9	257	[148]
Yun JE et al.	1979-2000	Corée du sud	284	7	2464	[99]
Askling J et al.	1987-2001	Suède	62 321	230	369	[149]
Allali F et al.	-	Maroc	494	18	3640	[13]

Tableau 20: Incidence de la TB au cours de la PR en dehors de l'usage de biothérapie

PR : polyarthrite rhumatoïde ; TB : Tuberculose ; a : patients-année

Tuberculose et sarcoïdose

La sarcoïdose est une granulomatose inflammatoire systémique d'étiologie indéterminée [150, 151]. Son diagnostic d'élimination repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques [152].

Nous rapportons 2 cas de sarcoïdose compliquée d'une tuberculose chez 17 patients suivis pour sarcoïdose. Il s'agissait d'une TB pulmonaire dans un cas et d'une TB extrapulmonaire (pleurale) dans un autre cas. Le délai entre le diagnostic de la sarcoïdose et la tuberculose était de 8 et 11 mois, respectivement. Plusieurs auteurs avaient rapporté la survenue de tuberculose au cours de la sarcoïdose [153, 154, 155, 156]. Jamillox Y, a rapporté 27 observations de tuberculose au cours de la sarcoïdose. Winterbauer RH et al, ont rapporté 1 cas de tuberculose chez 122 patients atteints de sarcoïdose soit une fréquence de 0,8% [157]. A l'analyse de quelques unes des observations citées, Robin Dhote et al, avaient conclu que le risque de TB au cours d'une sarcoïdose reste exceptionnel et survient toujours chez des patients recevant des corticoïdes [158]. Effectivement, les deux cas que nous avons rapportés, étaient sous corticothérapie en association au Méthotrexate.

Nous rapportons également deux antécédents de TB traitée chez les patients atteints de sarcoïdose. Il s'agissait d'une tuberculose pulmonaire et d'une tuberculose pleurale. Le délai entre l'antécédent de TB et le diagnostic de sarcoïdose était de 14 et 33 ans respectivement. Ce constat a été rapporté dans la littérature et soulève le rôle du *Mycobacterium tuberculosis* dans l'éthiopathogénie de la sarcoïdose [159, 160]. Le rôle du BK dans la pathogénèse de la sarcoïdose est un sujet controversé

[161], les arguments en faveur sont d'ordre épidémiologiques [162], moléculaires [163, 164, 165] et immunologiques [166, 167, 168, 169, 170, 171].

La sarcoïdose pose également en pratique un problème de diagnostic différentiel avec la tuberculose, en raison des manifestations cliniques proches et de la présence de la même signature histologique (le granulome épithélioïde géantocellulaire). L'absence et la difficulté de confirmation bactériologique de la tuberculose, rend difficile d'avantage la décision du choix du traitement. Les étiologies du GEGC sont diverses infectieuses, dysimmunitaires, iatrogènes, tumorales ou inconnues [172]. La présence de granulome sur la biopsie des glandes salivaires ne doit pas constituer un élément d'élimination du diagnostic de tuberculose puisque V.Delcey et al, avaient rapporté une incidence de granulome sur la BGS de 10,8% (7/65) chez des patients atteints de tuberculose confirmée [173]. Alors que Tabak et al, n'avaient retrouvé aucun cas de granulome dans les BGS de 35 cas de tuberculose [174]. Shan-shan Du et al, avaient proposé 2 nouvelles molécules (la BMI-leptin et la ICAM-1) qu'ils estimaient avec une sensibilité de 86,5% et une spécificité de 73,1% pour le diagnostic de la sarcoïdose [175].

La sarcoïdose ne semble pas influencer les résultats de l'IGRA [176]. Le dosage du QuantiFERON et du T-Spot.TB pourrait donc constituer des outils pour différencier entre la tuberculose et la sarcoïdose dans les cas douteux et permettre aussi la détection de tuberculose latente en cas de sarcoïdose avant la mise en route de traitements à base de corticoïdes, d'immunosuppresseurs ou de biothérapies [153].

Le tableau N°22 regroupe les résultats d'études ayant évalué l'IGRA au cours de la sarcoïdose.

Rupesh agrawal et al, ont proposé un autre concept de compréhension de la tuberculose et de la sarcoïdose proche de celui de la lèpre. Ils estimaient que la tuberculose et la sarcoïdose représentaient un spectre d'une seule maladie dont la forme clinique, biologique et histologique d'expression dépend de la qualité de la réponse immunitaire. Ils décrivaient de ce fait 4 formes (sarcoidosis **S** ; sarcoid tuberculous **ST** ; Tuberculous sarcoid **TS** ; Tuberculosis **T**) [161]. Ce concept nécessite d'être confirmé lors d'études cliniques.

Auteurs	Pays	Type d'IGRA	Nombre de cas de sarcoïdose	IGRA + Nbre/%	Nombre de résultats indéterminés	Références
Inui N et al.	Japon	QFN	90	3/3,3%	0	[177]
Horster et al.	Allemagne	T-Spot.TB	17	5/29,4%	7%	[178]
Milman N et al.	Danemark	QFN	44^a	0%	0	[179]
Gupta D et al.	Inde	QFT	38	13/34,2%	0	[180]
Vyas S et al.	Inde	QFT	62	16/25%	0	[181]
Kempisty A et al.	Pologne	QFT	151	7/4,6%	0	[176]
		T-Spot.TB	81	3/3,7%	0	

Tableau 21: Evaluation de l'IGRA au cours de la sarcoïdose

a : patients dont 43% présentent une sarcoïdose active et 57% sont sous traitement immunosuppresseur

QFN: QuantiFERON-TB Gold; QFT: QuantiFERON-TB Gold in Tube assay; QFT-GIT: QuantiFERON-TB Gold in Tube test

Tuberculose et maladie de Behçet

La maladie de Behçet MB est une vascularite qui touche les vaisseaux de taille et de type variables, avec une atteinte artérielle et veineuse, caractérisée par une récurrence d'aphtes buccaux et/ou génitaux accompagnés de manifestations cutanées, oculaires, articulaires, gastro-intestinales et/ou de lésions inflammatoires du système nerveux central [182]. L'étiologie de la MB reste mal connue et comme pour plusieurs maladies systémiques auto-immunes l'implication du *mycobacterium tuberculosis* reste soulever [183].

Nous rapportons parmi 39 patients suivis pour une maladie de Behçet, 3 cas de tuberculose soit une fréquence de 7,7%. Il s'agissait d'un cas de tuberculose pulmonaire après un délai de diagnostic de la maladie systémique de 8 mois et de 2 cas de tuberculose extrapulmonaire (pleurale et colique) après un délai de 12 et de 24 mois respectivement. Les 3 patients avait été mis sous traitement corticoïde, 2 patients avait reçu des bolus de cyclophosphamide puis un relais par de l'azathioprine et un patient était traité par l'azathioprine. Les 3 patients étaient sous une dose de prednisone inférieure à 10 mg/j au moment du diagnostic de la tuberculose.

A part quelques cas isolés décrits de tuberculose compliquant une MB, il n'existe pas d'études ayant évalué la fréquence de la tuberculose au cours de la MB.

Le tableau N°23 regroupe les données de 7 publications décrivant des cas de tuberculose compliquant la MB.

Les causes de cette association seraient d'éventuelle trouble du système immunitaire au cours de la MB, le risque iatrogène des corticoïdes et une probable prédisposition génétique commune aux 2 pathologies [188]. La notion d'existence d'un support

génétique commun à la TB et la MB a été soulevé lors de la discussion de résultats récents de prédisposition génétique à la tuberculose dans la population marocaine [184]. Parmi les cas décrits dans la littérature, 3 patients avaient développé une tuberculose après l'arrêt de la corticothérapie. Ceci suggère, soit une infirmation de l'implication des corticoïdes dans le développement de la tuberculose chez ces patients ou que la corticothérapie masquait les signes à caractère inflammatoire de la tuberculose [188].

En plus du risque estimé rare de la TB au cours de la MB, la tuberculose peut constituer un diagnostic différentiel de la MB. Il s'agit d'une situation rare de pseudo-Behçet (Behçet-like syndrome) qui peut résulter soit d'une infection bactérienne (*mycobacterium tuberculosis*) ou virale (EBV-HIV-HSV) [185]. Koichiro Shinoda et Sharma et al, avaient rapporté chacun un cas de pseudo-Behçet lié à une infection tuberculeuse [186, 187].

Auteurs	Pays	Age/Sexe	ATCD TB	Preuve TB	Traitements MB	Durée MB avt TB	Forme TB	Anti-TB	Evolution	Références
Notre étude	Maroc	25/M	Non	-	CO, CYC, AZA	12 mois	Pleurale	2RHZE/4RH	Favorable	
		30/M	Non	ED+	CO, CYC, AZA	48 mois	Pulmonaire	2RHZE/4RH	Favorable	
		26/M	Non	ED+, (G+NC)	CO, AZA	24 mois	colique	Strep, oflo, E	Favorable	
S.Bel et al.	Tunisie	-	Non	ED+	Colchicine, aspirine	-	pulmonaire	2RHZE/4RH	Favorable	[188]
J.Efthimiou	Angleterre	37/F	Non	ED+	CO	12 mois	Pulmonaire	2RHZE/9RH (11m)	Favorable	[189]
		28/F	Oui	(G-NC)	CO	24 mois	Pleurale	RHE	Favorable	
		31/F	Non	ED+	CO	18 mois	pulmonaire	RHE	Favorable	
M.Hamill	Inde	25/F	Non	ED+	Thalidomide (3m)	5 mois	Pulmonaire, pleurale	2RHZE/4RH	Favorable	[190]
		21/F	Non	ED+, (G+NC)	Thalidomide (3S), CO (1S)	7 mois	Pulmonaire, ganglionnaire	RHZE+CO	Favorable	
Metin Kapan	Turquie	34/H	Non	(G+NC)	Colchicine, CO	5 ans	Miliaire, digestive (perforation digestive)	-	Décès	[191]
Leyla Atmaca	Turquie	25/F	Non	(G+NC)	CO, MTX	7 ans	Pulmonaire, oculaire, ganglionnaire	RHE	Favorable	[192]
Coelho et al.	Portugal	35/F	-	-	Colchicine	-	pulmonaire	-	Favorable	[193]
Cho S et al.	Corée du sud	38/F	Non	ED+, (G+NC)	Colchicine, CO, pentoxifylline	2 mois	ganglionnaire	RHZE	Favorable	[194]
Hans Skvara	Australie	24/F	Non	Culture+, PCR+	Infliximab, CO, MTX	6 ans	Miliaire	RHE	Favorable	[195]
Emmi G et al.	Italie	41/H	Non	IGRA+	Colchicine, CO, anakinra	6 ans	latente	Non traitée	Favorable	[196]

Tableau 22: Caractéristiques de 13 cas de tuberculose compliquant une maladie de Behçet

ATCD : antécédents ; TB : Tuberculose ; MB : maladie de Behçet ; M : masculin ; F : Féminin ; ED : examen direct au microscope ; G : granulome ; +NC : avec nécrose caséuse, -NC : sans nécrose caséuse ; IGRA : interféron gamma release assay ; CO : corticoïdes ; CYC : cyclophosphamide ; MTX : méthotrexate ; AZA : Azathioprine ; S : semaine ; m : mois ; R : rifampicine ; H : isoniazide ; Z : pyrazinamide ; E : Ethambutol ; strep : streptomycine ; oflo : Ofloxacin ; PCR : polymerase chain reaction ; S :semaine.

Sclérodémie systémique

Nous rapportons parmi 20 patients suivis pour une sclérodémie systémique, 2 cas de tuberculose. Dans le premier cas, il s'agissait d'une patiente de 27 ans présentant une sclérodémie systémique associée à une PID, mise sous corticoïdes et des bolus de cyclophosphamide avec un relais par de l'azathioprine. Après 52 mois, la patiente a développé une tuberculose pulmonaire. Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un patient de 36 ans suivi pour une scléromyosite diagnostiqué à la suite d'une tuberculose ganglionnaire. Il a été traité par des antituberculeux, des antipaludéens de synthèse et du méthotrexate. L'évolution était favorable chez les deux patients.

Le risque de tuberculose est augmentée au cours de la sclérodémie systémique [197, 198]. Une dizaine de cas de tuberculose compliquant une sclérodémie systémique ont été publiées [8, 199, 200, 201, 202, 203]. Dhedak et al, avaient rapporté un cas de tuberculose pulmonaire chez 11 patients atteints de SS associée à une PID traités par corticoïdes et immunosuppresseurs [204]. Ahmed QM et al, avaient rapporté 13 cas de tuberculose parmi 47 patients atteints de SS traitées par des bolus de dexaméthasone [205]. Des décès lors de TB compliquant la SS ont également été rapportés [204, 206].

Les facteurs de risque indépendants de TB au cours de la SS dans l'étude d'OU SM étaient l'âge supérieur à 60 ans et la présence d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [198].

Le diagnostic des 2 pathologies de façon presque concomitante comme décrit dans notre deuxième cas, a été rapporté chez 4 patients mineurs de profession exposés à la silice [207]. Ces 4 patients avaient développé une SS peu de temps après le diagnostic de la tuberculose. Il s'agissait probablement d'un syndrome

d'Erasmus qui est fréquemment associé à une tuberculose, un cancer broncho-pulmonaire ou à une maladie auto-immune [208]. L'association d'un syndrome d'Erasmus et d'une tuberculose a été également rapportée par Goyal A,[209].

Dermatomyosites et polymyosites

Nous rapportons dans notre série, 16 cas de dermatomyosite (DM)/Polymyosite (PM). Aucun cas de tuberculose n'a été diagnostiqué chez ces patients pendant une moyenne de suivi de 30 mois. Tous les patients étaient sous corticoïdes, 7 patients sous IS (3 sous CYC, 5 sous MTX et un sous AZA).

La tuberculose est l'infection opportuniste la plus fréquente au cours de la DM/PM [210, 211, 212, 213]. Le risque relatif de TB au cours de la DM est estimé à 6,6. Le RR de TB au cours de la PM est de 8 [197]. Plusieurs auteurs ont rapporté des descriptions de cas de DM/PM compliquée de TB [214, 215].

N Saidi et al, avaient rapporté parmi 87 patients atteints de myopathies inflammatoires, 3 cas de tuberculose (2 cas de TB pulmonaire et un cas de TB urogénitale) soit une fréquence de 3,45% [216]. Chen IJ et al, avaient rapporté 6 cas de TB parmi 192 cas de PM/DM soit une fréquence de 3,12% [217]. Plusieurs cas de tuberculose sont décrits à localisation musculaire [218, 219, 220, 221]. Les lésions de la myopathie inflammatoire avaient favorisé probablement la greffe du *mycobacterium tuberculosis* [222].

Les facteurs de risque associés au risque de tuberculose sont la lymphopénie au dépend des CD4+ et l'usage des corticoïdes et des immunosuppresseurs [8].

La TB est responsable directement du décès chez 15% des patients atteints de DM/PM [222].

Selon les traitements immunosuppresseurs utilisés

Corticoïdes

Dans notre étude, 230 patients étaient sous corticoïdes et 28 patients n'avaient pas reçu de corticoïdes. Parmi les patients sous corticoïdes, 11 patients ont développé une tuberculose et 4 patients n'ayant pas reçu de corticoïdes ont présenté une tuberculose.

L'administration des corticoïdes par voie systémique constitue un traitement de 1^{ère} ligne au cours de plusieurs maladies systémiques, ceci augmente le risque de tuberculose [223].

L'usage des corticoïdes augmente de façon indépendante le risque de tuberculose. Le risque relatif est estimé entre 4 et 12 selon les études [8]. Les causes d'augmentation du risque de tuberculose sont les multiples altérations du système immunitaire par les corticoïdes. Ces altérations sont [224, 225]:

- La baisse du taux des monocytes circulants.
- L'inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.
- La diminution de la dégranulation des mastocytes et des éosinophiles.
- La baisse de synthèse des cytokines pro-inflammatoires (TNF).
- La baisse du taux des lymphocytes circulants surtout au dépend des LT CD4+ par redistribution et par apoptose.

Jick et al, avaient rapporté un OR lié au risque de tuberculose estimé à 4,9 en cas d'usage de glucocorticoïdes, un OR de 2,8 si la dose est inférieure à 15 mg et un OR à 7,7 si la dose dépasse 15 mg [226].

Les corticoïdes ont été identifiés sur plusieurs études d'association TB et LES comme étant un FR de TB [96-98, 109].

La tuberculose au cours de la prise de corticoïdes est caractérisée par une augmentation des formes miliaires, disséminées et extrapulmonaires [91, 93-98] ainsi qu'à l'augmentation de la mortalité de TB en cas de prise de corticoïdes. Cette mortalité est estimée à 9% [8, 18]. Il n'existe pas de recommandations précises pour la prévention de la TB au cours de la corticothérapie au long cours. Les mesures de prévention du risque de tuberculose reposent sur l'identification et le traitement prophylactique des cas tuberculose latente ou des cas à risque élevés de développement de tuberculose. Toutes ces mesures doivent être associées à une limitation de la durée et de la dose de corticoïdes, à la dose minimale nécessaire ou efficace pour éviter une rechute de la MS et tous les effets délétères des corticoïdes. Le diagnostic de tuberculose latente est difficile dans le contexte de maladie systémique en raison des situations fréquentes de négativité de l'IDR et des résultats indéterminés de l'IGRA bien décrites au cours du LES sous une dose élevée de corticoïdes [226].

Le méthotrexate, l'azathioprine et le cyclophosphamide

Ces 3 médicaments utilisés dans le traitement de plusieurs maladies systémiques seuls ou en association aux corticoïdes ne semblent pas selon plusieurs études augmenter le risque de tuberculose dans les maladies systémiques [8]. Mais ils augmentent le risque infectieux à d'autres germes pyogènes, intracellulaires et opportunistes [8, 18, 227, 228].

Les biothérapies

Anti-TNF α

Nous rapportons dans notre étude, 1 cas de tuberculose pulmonaire sous infliximab et 1 cas de tuberculose latente diagnostiqué par le test IGRA dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique à base d'anti-TNF α .

L'usage de la biothérapie a constitué une révolution dans le traitement de plusieurs maladies inflammatoires. Il existe 3 molécules d'anti-TNF α utilisées actuellement. Il s'agit de deux anticorps monoclonaux l'infliximab (Ac chimérique humain et murin) et l'adalimumab (Ac humain recombinant). La 3^{ème} molécule est l'éta nercept qui est un leurre du récepteur soluble Rp55, il se lie spécifiquement au TNF libre [229]. Récemment deux nouvelles molécules ont été introduites, il s'agit du certolizumab et du golimumab (Ac monoclonaux). Le TNF inhibé par ces molécules joue un rôle primordial dans les mécanismes immunitaires contre le BK.

Le TNF α participe à [8] :

- la mise en jeu de l'immunité innée par la vasodilatation et l'afflux des leucocytes.
- l'activation des cellules présentatrices d'antigène.
- l'inhibition de la prolifération des BK.

Le risque théorique de TB en cas d'utilisation des anti-TNF α est confirmé par plusieurs études dont 6 études rétrospectives et 2 prospectives [145, 146, 149, 230, 231, 232, 233, 234]. L'incidence de la TB sous infliximab est multipliée par 45 à 10 fois par rapport à la population générale. L'incidence sous adalimumab est 32 à 23 fois l'incidence dans la population générale et

l'incidence sous étanercept est 4 à 16 fois l'incidence dans la population générale.

La figure N°8 montre l'incidence et le risque relatif de tuberculose dans la polyarthrite rhumatoïde avant et après l'introduction des anti-TNF et l'impact des recommandations de chimioprophylaxie.

Il est établi que le risque est plus important sous l'infliximab et qu'il est le plus faible sous étanercept ceci relève des mécanismes d'action différents des deux molécules. L'infliximab se lie au récepteur membranaire Rp75 et augmente ainsi le risque de réactivation de TB et il se lie aussi au récepteur soluble Rp55 et augmente de cela le risque de TB *de Novo*. Par contre l'étanercept ne se lie qu'au Rp55 est augmenté juste le risque de TB *de novo* [229].

Le délai médian de tuberculose varie de 3 à 12 mois sous infliximab et de 13 à 12 mois sous étanercept [144].

Les cas de TB sous anti-TNF α sont caractérisés par l'augmentation de la fréquence des formes extrapulmonaires, disséminées et par la rareté de la mise en évidence du granulome [20]. La mortalité est également augmentée et atteint 10% des cas.

La figure N°7 montre les facteurs de risque de tuberculose au cours des traitements à base d'anti-TNF α .

Des cas d'aggravation de tuberculose après l'arrêt des anti-TNF α et la mise en route des antibacillaires sont rapportées [235, 236].

Les facteurs de risque de ce probable syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire sont [236] :

-Le caractère disséminé de la tuberculose.

-L'usage des corticoïdes au moment du diagnostic.

-L'existence d'un antécédent de tuberculose.

En raison de cette augmentation du risque de TB sous anti-TNF α , des recommandations de prévention ont été instauré pour diminuer le risque de tuberculose. Ces recommandations visent l'identification et le traitement des cas de tuberculose patente ou latente avant la mise en route d'un traitement anti-TNF. Le bilan préthérapeutique comprend [74] :

1. À l'interrogatoire, vérifier l'absence d'antécédent personnel et/ou familial de tuberculose, de notion de contagé tuberculeux, s'informer du statut vaccinal vis-à-vis du BCG. Les recommandations américaines incluent le personnel d'établissement de santé, les prisonniers, les SDF, les toxicomanes et les sujets en contact de migrants comme des sujets à risque.

2. Réaliser à titre systématique une radiographie thoracique et une intradermoréaction à la tuberculine à 10 UI. Mais les tests d'IGRA sont plus fiables que l'IDR.

3. Vérifier l'absence d'anomalie sur la radiographie thoracique (séquelles de tuberculose) et que l'induration mesurée à 72 heures est < 5 mm (et non pas 10 mm comme dans les anciennes recommandations) chez un sujet préalablement vacciné par le BCG, ou négative chez un sujet non vacciné.

4. En cas de tuberculose latente prouvée ou suspectée, mettre en route un traitement selon les recommandations actuellement en vigueur : soit isoniazide en monothérapie pendant neuf mois, ou rifampicine + isoniazide en association pendant quatre mois, ou encore (en 2^{de} intention) rifampicine + pyrazinamide pendant deux mois.

5. Envisager de retarder l'introduction du traitement par anti-TNF- α jusqu'à la fin du traitement antituberculeux ou au moins à 3 semaines du début de la chimioprophylaxie.

6. Suspecter et rechercher une tuberculose devant tout syndrome fébrile inexpliqué survenant chez un patient traité par anti-TNF- α .

7. Informer les patients sur la nécessité de consulter en cas de fièvre et/ou de signes respiratoires apparaissant sous traitement. Puisque le risque même après l'application de ces recommandations n'est pas annulé.

L'évaluation de ces recommandations a été faite dans 3 pays, elle a objectivé une réduction du risque de tuberculose et une efficacité qui impose leurs applications [18].

Autres biothérapies

Le Rituximab (Ac monoclonal chimérique) anti-CD20 cible les lymphocytes B et ne semble pas associé au risque de réactivation de tuberculose [8, 18]. L'Anakinra, antagoniste sélectif du récepteur de type 1 de l'interleukine 1 n'est pas associé à une augmentation du risque d'infections opportunistes [74]. Ces deux molécules sont utilisées en alternative aux anti-TNF α .

	TB patients (n = 68)	Controls (n = 136)	OR (95% CI)	P
Age, mean ± SD years†	58.3 ± 15.5	52.6 ± 16.3	1.35 (1.08–1.68)	0.008
Born in a TB-endemic area				
No	54 (79.4)	128 (94.1)	1	0.005
Yes	14 (20.6)	8 (5.9)	3.50 (1.47–8.34)	
Duration of underlying inflammatory disease, mean ± SD years	11.4 ± 8.8	13.6 ± 11.1	0.98 (0.95–1.01)	0.11
Tuberculin skin test reaction diameter at screening				
<5 mm	30 (66.7)	80 (77.7)	1	0.38
5–10 mm	11 (24.4)	13 (12.6)	2.04 (0.74–5.60)	
>10 mm	4 (8.9)	10 (9.7)	1.47 (0.37–5.73)	
Chest radiography findings at screening favoring TB sequelae				
No	50 (90.9)	90 (96.8)	1	0.07
Yes	5 (9.1)	3 (3.2)	4.59 (0.88–23.84)	
Last anti-TNF agent received				
Etanercept	5 (7.4)	64 (47.1)	1	<0.001
Adalimumab	28 (41.2)	22 (16.2)	21.03 (4.86–91.12)	
Infliximab	35 (51.5)	50 (36.8)	17.55 (3.83–0.53)	
Last anti-TNF agent received				
Etanercept	5 (7.4)	64 (47.1)	1	<0.001
Adalimumab or infliximab	63 (92.6)	72 (52.9)	19.67 (4.70–81.27)	
Time from initiation of first anti-TNF treatment, mean ± SD months‡				
≥1 year	33 (48.5)	103 (75.7)	1	<0.001
<1 year	35 (51.5)	33 (24.3)	3.43 (1.73–6.81)	
DMARD treatment during the last year				
None or nonimmunosuppressive			1	0.52
Immunosuppressive§			1.24 (0.65–2.36)	
Steroid treatment during the last year				
No	26 (38.2)	66 (48.5)	1	0.13
Yes	42 (61.8)	70 (51.5)	1.67 (0.86–3.26)	
Steroids >10 mg/day or boluses during the last year				
No	48 (70.6)	112 (82.4)	1	0.05
Yes	20 (29.4)	24 (17.6)	2.08 (1.00–4.34)	

Figure 7: Facteurs de risque de tuberculose au cours du traitement par anti-TNFα [51]

Incidence/100 000 et RR de tuberculose	USA Wolfe 2004 [38]	Espagne Gomez-Reino 2003 [39] Carmona 2005 [52]	Allemagne Perez 2004 [56]	Suède Askling 2005 [40]	Corée Séong 2007 [41]
Dans la population générale	6,2	25	17,5	4 -14*	67
RR	1	1	1		1
Dans la PR	6,2	110	?		257
RR		4,7	?	2	4
Dans la PR sous anti-TNF α	24,5	522	130	118	2300
RR cumulé	4	20 (4,7 x 5)	9	8(2 x 4)	36 (4 x 9)
Dans la PR sous anti-TNF α avec recommandations	6,2	117	15		
RR	1	4,7	1		
Efficacité	Prouvée	Prouvée		Prouvée	

*Incidence d'hospitalisation pour tuberculose.

Figure 8: Incidence et RR de tuberculose dans la polyarthrite rhumatoïde avant et après l'introduction des anti-TNF et l'impact des recommandations [229]

Traitement de la tuberculose

Dans notre étude, Tous les patients présentant une tuberculose patente ont été traités par une association d'antituberculeux selon le schéma thérapeutique national :

- 2 mois de (Rifampicine+isoniazide+pyrazinamide+ethambutol) puis 4 mois de (Rifampicine +isoniazide)

Chez un patient, la cytolysé hépatique secondaire au traitement antituberculeux avait nécessité l'arrêt du pyrazinamide. La durée de la phase II du traitement a été prolongée dans ce cas de 3 mois.

Les effets secondaires du traitement antituberculeux avaient nécessité le changement du régime dans 2 cas. Ces 2 patients, présentant une pancréatite médicamenteuse et une cytolysé hépatique associée à une cholestase, ont été traités par une association d'antituberculeux de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne (Streptomycine+Ofloxacine+Ethambutol).

Le patient présentant une tuberculose latente a été traité par une association de (Rifampicine+isoniazide) pendant 3 mois.

Aucun cas de tuberculose résistante, d'échec du traitement ou de rechute n'a été enregistré.

Le traitement de la tuberculose au cours du LES ne diffère pas de son traitement chez la population générale. Cependant certaines mesures spécifiques sont nécessaires en présence d'une insuffisance rénale sur néphropathie lupique, d'atteinte hépatique associée au lupus et en cas de poussée de la maladie lupique. Chez l'hémodialysé les antituberculeux doivent être pris après la séance de dialyse [237]. En présence d'une insuffisance rénale ne nécessitant pas

encore l'hémodialyse, le dosage des antituberculeux sera nécessaire pour éviter toute toxicité liée à un surdosage particulièrement à l'ethambutol, la streptomycine et l'isoniazide [111, 237]. La présence d'une atteinte hépatique au cours du LES ne contre-indique pas la prise des antituberculeux de 1ère ligne mais leur administration doit être associée à une surveillance clinique et biologique rapprochée, devant une valeur d'ASAT supérieur à 3 fois la normale avant le début du traitement plusieurs autres régimes sans antituberculeux à effet hépatotoxique peuvent être proposés [111]. Certains auteurs [238] suggèrent l'augmentation des doses des corticoïdes pendant la prise des antituberculeux en raison de l'effet inducteur de la rifampicine qui diminue la concentration des corticoïdes, leurs demi-vie et augmente leur clairance [239], mais cette attitude ne devrait pas être systématique et devrait être évalué au cas par cas [111]. L'isoniazide -molécule principal du régime antituberculeux- fait partie des médicaments à faible risque d'induction de lupus (lupus-like syndrome) [240, 241], Néanmoins ces avantages sont nettement supérieur à ce risque.

La prévention de l'infection tuberculeuse repose sur l'identification des cas de tuberculose latente et la chimioprophylaxie antituberculeuse en plus de la limitation de la dose et de la durée des corticoïdes.

Le tableau N°20 regroupe les résultats de plusieurs études ayant évaluées la chimioprophylaxie antituberculeuse au cours du LES et d'autres maladies systémiques. Les résultats sont controverses, mais ils évaluent des populations d'ethnies différentes ayant une incidence de tuberculose variable. Les études de Hernandez-Cruz au Mexique, de Gaitonde en Inde, de Mok M. à Hong Kong et de Mal L. en Chine concordent à affirmer l'utilité de la chimioprophylaxie antituberculeuse chez les patients atteints de maladie systémique (LES) sous une

dose de corticoïdes élevée (\geq à 15 mg/j) quelque soit les résultats de l'IDR à la tuberculine [97, 146-148]. Selon d'autres auteurs n'étant pas confronté à un risque majeur de tuberculose, les inconvénients de la chimioprophylaxie serait les effets indésirables surtout d'ordre hépatotoxique et le risque de non compliance associée au développement de résistances bactériennes aux antituberculeux [97, 98, 242, 243]. Alors que Mal L. et al ne rapportaient aucun cas d'effet indésirable sévère chez 137 cas de LES sous chimioprophylaxie à base d'isoniazide ou d'isoniazide+ethambutol [139]. Rocío González León et al, avaient proposé une évaluation au cas par cas avant la mise en cours de la chimioprophylaxie [93]. Aux Etats-Unis, les recommandations exige la réalisation de l'IDR à la tuberculine chez tout patients atteint de LES et une chimioprophylaxie antituberculeuse à base d'isoniazide pendant 9 mois est recommandée si l'induration est \geq à 5 mm [8, 93, 97]. En France, d'autres régimes de chimioprophylaxie sont proposés il s'agit de l'association rifampicine+isoniazide pendant 3 mois, ce régime évalué au cours du VIH était plus efficace [8, 244].

Auteur	Pays	Années	Nombre de cas	Nombre de cas de LES	Autres MS	Nbre de pt sous INHP	Nbre de patients sans INHP	% de cas de TB (sous INHP/sans INHP)	Incidence de la TB dans le pays d'étude	Références
Gaitonde et al.	Inde	1994-1999	97	97	Non	95 ^a	[98] ^b	2%/11%	Elevée	[245]
MOK MY et al.	Hong Kong	1987-2001	652	652	non	21 ^c	21 ^d	9,5%/19%	Elevée	[100]
Kobashi et al. ^(e)	Japon	1991-2001	609	-	oui	62	547	3,2%/2,2%	Moyenne	[29]
Mal L et al.	Chine	2007-2011	203	203	non	137 ^f	70	0%/12,1%	Elevée	[246]
Hernández-Cruz B et al.	Mexique	1987-1992	78	-	oui	41	37	2,4%/35%	Elevée	[247]

Tableau 23: Efficacité de la chimioprophylaxie antituberculeuse au cours du LES et d'autres maladies systémiques ou pulmonaires chroniques sous corticoïdes

a: patients ayant complété une année de traitement, les 2 autres patients ont présenté des effets indésirables ayant nécessité l'arrêt de l'INH ; b: patients comparés à une étude ancienne voir tableau N°17 [98] ; c: 21 patients ayant un ATCD de TB ; d: 21 patients témoin ayant le même nombre de poussée et la même dose initiale et cumulée de corticoïdes ainsi que le même site d'ATCD de TB ; e: Etudes non spécifiques aux patients atteints de LES ou de MS ; f: 67 patients sous isoniazide et 66 sous isoniazide+ethambutol tous pour une durée d'au moins 12 mois; INHP : prophylaxie à l'isoniazide ; LES : Lupus érythémateux systémique ; MS : maladie systémique ; pt :Patients ; TB : Tuberculose

Médicaments	Administration quotidienne			Administration intermittente 3x/semaine		
	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour
Isoniazide	5-10 (15)	5	300	10	10 (15)	900
Rifampicine	10-20	10	600	10	10	600
Pyrazinamide	25-40	25	2.000	35-50	35	2.000
Ethambutol	15 (25)*	15 (25)	1.600	30	30	2.000

() Dose majorée en cas de tuberculose grave

* 25 mg pas plus de 30 jours

Figure 9: Dosage des antituberculeux de 1^{ère} ligne du traitement de la tuberculose patente [248]

Médicaments	Effets secondaires / interactions
Isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité hépatique • Éruption cutanée • Neuropathie périphérique • ↘ métabolisme des anticonvulsivants • Épilepsie si surdosage
Rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> • Coloration orange des urines, fèces, larmes • Toxicité hépatique • Troubles gastro-intestinaux • Éruption cutanée • ↗ métabolisme des corticostéroïdes, digitoxine, coumarines, phénytoïne, théophylline, antidiabétiques oraux, antiprotéases • ↘ efficacité de la contraception orale • Réactions d'hypersensibilité graves (si administration discontinue)
Pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité hépatique (surtout à dose élevée) • ↗ acide urique rarement responsable d'arthralgies • Éruption cutanée
Ethambutol	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la vision dose dépendants (↘ champ visuel, ↘ discrimination des couleurs) • Prudence en cas d'insuffisance rénale

Figure 10: Effets secondaires et interactions médicamenteuses des antituberculeux de 1^{ère} ligne [248]

Régime	durée	dose
Isoniazide	6 à 9 mois	5 mg/kg maximum 300 mg/j
rifampicine	3 à 4 mois	10 mg /Kg maximum 600mg/j
Rifampicine plus Isoniazide	3 à 4 mois	Rifampicine 10 mg /Kg maximum 600mg/j et Isoniazide 5 mg/kg maximum 300 mg/j
Rifapentine plus Isoniazid/ semaine	3 mois	Rifapentine 15 à 30 mg/kg maximum 900 mg /sem ou Isoniazide 15 mg/kg maximum 900 mg/sem

Figure 11: Traitement de la tuberculose latente [249]

Pronostic et évolution

Aucun cas de décès n'a été enregistré dans notre étude et l'évolution était favorable chez tous les patients. Ces résultats diffèrent de l'évolution défavorable et les cas de décès rapportés dans la littérature.

La majorité des cas décrits concernent la TB et le LES, Feng a rapporté 7 décès parmi 17 cas et Victoria Navara a rapporté 8 décès parmi 47 cas de tuberculose, soit une fréquence de mortalité de 41% et 17%, respectivement [106, 107]. Le taux de mortalité varie considérablement au cours de l'association TB et LES d'une étude à une autre, passant de 0% à 41% [250]. Les formes de TB sont le plus souvent sévères et disséminées [8, 104]. La méningite étant la forme la plus redoutable de tuberculose extrapulmonaire est rapporté par José Fidel chez 5 patients parmi 23 cas de LES avec une méningite septique ou aseptique [251].

La TB est responsable directement du décès chez 15% des patients atteints de DM/PM.

Yamada et al, avaient rapporté un décès au cours de l'association PR et tuberculose [9], alors que Allali et al, avaient rapporté une évolution favorable après un recul de 4 ans chez 18 patients présentant une PR associée à une TB.

L'usage des anti-TNF α est associé en cas de TB à 10% de mortalité [20], en absence d'application des recommandations de prévention.

En général l'usage des immunosuppresseurs est un facteur prédictif de décès chez les patients tuberculeux [252].

CONCLUSION

La tuberculose est une complication fréquente et grave au cours des maladies systémiques. Ce risque est d'autant plus élevé dans les pays de forte incidence de la tuberculose comme le Maroc.

Chez les patients atteints de maladies systémiques (MS), l'infection tuberculeuse pose souvent des difficultés diagnostiques et thérapeutiques en raison des modes de présentations cliniques particuliers qui peuvent mimer une poussée de la maladie et des complications liés aux traitements antibacillaires par le billet des interactions médicamenteuses.

Plusieurs mécanismes prédisposent les patients atteints de maladies systémiques à réactiver le *mycobacterium tuberculosis*, il s'agit des déficits immunitaires liés à la maladie systémique ainsi qu'à l'usage des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des biothérapies, particulièrement les anti-TNF α .

Au cours de notre étude, la prévalence de la tuberculose était de 5,81%. Les facteurs de risque de tuberculose identifiés étaient le sexe masculin ($p=0,037$), la fièvre ($p=0,012$), les sueurs nocturnes ($p=0,014$), la baisse de la pression artérielle systolique ($p=0,042$), un taux de lymphocytes ≤ 500 E/mm³ ($p=0,021$) et l'augmentation des valeurs de l'ASAT et de la GGT ($p=0,047$, $p=0,005$), respectivement.

Ce travail a des limites : il s'agit d'une étude rétrospective, de faible effectif, à caractère monocentrique et l'existence de biais de sélection des patients liés à la spécificité du service de médecine Interne, était à l'origine d'une sous-représentation, de certaines connectivites comme la PR.

La confirmation des résultats de notre travail, nécessite des études prospectives à large cohorte.

RESUMES

ESUME

Titre : La tuberculose et les maladies systémiques

Auteur : BENLACHGAR Naoufal

Mots clés : Tuberculose ; Maladies systémiques ; Lupus érythémateux systémique

Introduction

La tuberculose (TB) représente encore au Maroc un problème de la santé publique au Maroc. Son incidence est en augmentation chez les patients immunodéprimés que ce soit par infection VIH ou par traitement immunodépresseur. Chez les patients atteints de maladies systémiques (MS), l'infection tuberculeuse pose souvent des difficultés diagnostiques et thérapeutiques en raison des modes de présentations cliniques particuliers qui peuvent mimer une poussée de la maladie et des complications des traitements antibacillaires par le billet des interactions médicamenteuses.

Objectifs : Etudier la prévalence et analyser les modes de présentations cliniques, biologiques, évolutifs, ainsi que les facteurs associés à l'infection tuberculeuse chez les patients atteints de maladies systémiques.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 258 malades suivis dans le service de médecine interne pour une maladie systémique entre janvier 2010 et décembre 2014. Les critères d'inclusions étaient : les patients ayant une tuberculose associée à une maladie systémique. La tuberculose était confirmée par l'étude bactériologique, ou par la présence d'une lésion évocatrice de tuberculose sur une biopsie tissulaire (caseum et/ou granulome gigantomacrophagique) avec ou sans positivité bactériologique, ou/et une clinique évocatrice avec traitement antibacillaire efficace. Les résultats ont été analysés en modèle univarié.

Résultats

15 patients (8 hommes, 7 femmes), dont l'âge moyen était de 36 ans [25-57] ont vu leur maladie systémique se compliquer d'une tuberculose. 7 patients étaient suivis pour une maladie systémique, et traités par la prednisone dans six cas et par immunosuppresseurs dans six cas. (Azathioprine dans 4 cas, Méthotrexate dans 2 cas). Le délai entre le début du traitement et la survenue de l'infection tuberculeuse était de 23 mois. Chez 7 patients, l'infection tuberculeuse était révélatrice de la maladie systémique. Le diagnostic était confirmé par la bactériologie seule chez 4 patients, par l'histologie seule chez 4 patients, par la bactériologie et l'histologie chez 2 patients et par un traitement d'épreuve efficace chez 4 patients. Le QuantiFERON positif avait permis le diagnostic d'une tuberculose latente dans un cas. 8 (57%) patients avaient une tuberculose pulmonaire et 6 (43%) patients avaient une forme extra pulmonaire (3 ganglionnaire, une colique, une cutanée et une pleurale). Un patient a présenté un syndrome d'activation macrophagique révélateur d'un lupus érythémateux systémique. Les maladies associées à la tuberculose étaient : le lupus dans 6 cas, une maladie de Behçet dans 3 cas, une sarcoïdose dans 2 cas, une spondylarthrite ankylosante dans 2 cas, une sclérodémie dans un cas et une scléromyosite dans un cas. Sous traitement antibacillaire, L'évolution était constamment favorable sans séquelles. Les paramètres significativement associés au risque de tuberculose au cours des MS étaient le sexe masculin ($p=0,037$), la fièvre ($p=0,012$), les sueurs nocturnes ($p=0,014$), la baisse de la pression artérielle systolique ($p=0,042$), un taux de lymphocytes ≤ 500 E/mm³ ($p=0,021$) et l'augmentation des valeurs de l'ASAT et de la GGT ($p=0,047$, $p=0,005$), respectivement.

Conclusion

La prévalence de la TB au cours des MS est élevée dans notre série, et dominé par les formes pulmonaires. Les principaux facteurs de risque identifiés dans notre étude étaient le sexe masculin, la fièvre, la lymphopénie et l'augmentation de l'ASAT et de la GGT. Des études prospectives sont nécessaires pour mieux évaluer les facteurs de risque de tuberculose dans les maladies systémiques.

ABSTRACT

Title: Tuberculosis and systemic diseases

Author: BENLACHGAR Naoufal

Keywords: Tuberculosis; Systemic diseases; systemic lupus erythematosus

Introduction

Tuberculosis (TB) represents a public health problem in morocco. TB incidence is increasing in immunocompromised patients with HIV infection or treated with immunosuppressive drugs. In patients with systemic diseases, tuberculosis infection diagnosis and management are difficult because of its particular clinical presentations which can mimic a systemic disease flare and because of the anti-TB drugs adverse effects.

Objectives

To study the prevalence, the clinical and biologic presentations modes of tuberculosis, and also the risk factors of tuberculosis associated to tuberculosis infection in systemic disease.

Materials and methods

This is a retrospective study of 258 patients with systemic disease followed at the internal medicine division from January 2010 to December 2014. The Inclusion criteria were: patients with tuberculosis infection associated to a systemic disease. Tuberculosis was confirmed with bacteriology or histology (granuloma \pm caseum) with or without a positive bacteriology, or/and an evocative clinic with an efficacy of anti-TB drugs.

Results

15 patients (8 men, 7 women), with a median age of 36 [25-57] had seen their systemic disease complicated with tuberculosis. 7 patients were followed for a systemic disease and treated with prednisone in 6 cases and immunosuppressive drugs in 6 cases (Azathioprine in 4 cases and methotrexate in 2 cases). The mean duration between systemic disease and the onset of tuberculosis was 23 months. In 7 patients, tuberculosis infection revealed a systemic disease. TB diagnosis was established by bacteriology in 4 patients, by histology in 4 patients, by bacteriology and histology in 2 patients and by an efficacy of Anti-TB drugs in 4 patients. A diagnosis of a latent tuberculosis infection was made with a positive QuantiFERON. 8 (57%) patients had pulmonary tuberculosis and 6 (43%) patients had extra-pulmonary form (3 lymph node involvements, 1 intestinal, 1 cutaneous and 1 pleural effusion). A patient presented an hemophagocytic syndrome associated to SLE. Systemic diseases associated to TB were: 6 cases of SLE, 3 cases of Behçet disease, 2 cases of sarcoidosis, 2 cases of ankylosing spondylitis, a case of scleromyositis and a case of systemic sclerosis. The outcomes after anti-TB drugs administration were favorable with no sequelae in all cases. The parameters statistically significant associated to TB risk in SD population were the male gender ($p=0,037$), fever ($p=0,021$), night sweats ($p=0,014$), a decrease in the systolic pressure ($p=0,042$), a Lymphocytes count ≤ 500 E/mm³ ($p=0,021$), an increase in AST and GGT ($p=0,047$, $p=0,005$), respectively.

Conclusion

The prevalence of tuberculosis in systemic disease is high in our case series. The most important risk factors of TB in SD identified in this study were the male gender, fever, Lymphopenia, and the increase of AST and GGT. More prospective studies will be needed to evaluate better the risk factors of TB in SD.

ملخص

العنوان: السل والأمراض المجموعية

من طرف: نوفل بنلشكار

الكلمات الأساسية: السل ؛ الأمراض المجموعية ؛ الذئبة الحمامية المجموعية

مقدمة

لا يزال يشكل داء السل بالمغرب معضلة صحية عمومية. معدل الإصابة بالسل في ارتفاع عند المصابين بنقصان المناعة بسبب فيروس نقصان المناعة المكتسبة أو بسبب العلاجات المثبطة للمناعة. يشكل داء السل عند المرضى المصابين بمرض مجموعي تحديا على مستوى التشخيص والعلاج بسبب الأعراض الغير اعتيادية وتشابهها مع عوارض نكسة المرض المجموعي والأعراض الجانبية لأدوية علاج السل.

الأهداف

دراسة معدل انتشار السل وأعراضه السريرية والمخبرية وعوامل اختطاره عند المصابين بمرض مجموعي

أدوات وطرق البحث

هذه دراسة استعادية أجريت بمصلحة الطب الباطني شملت 258 مصابا بمرض مجموعي خلال الفترة الممتدة بين يناير 2010 وديسمبر 2014. معيار الاختيار المعتمد هو المرضى المصابون بمرض مجموعي وداء السل. اعتمد تشخيص السل على الدراسة البكتيرية ونتائج التشريح الدقيق مع أو بدون إثبات بكتيري و/أو أعراض منبئة عن سل مع استجابة لأدوية علاج السل.

النتائج

شخص السل عند 15 مصابا بمرض مجموعي، 8 ذكور و7 إناث، معدل عمر المجموعة الدرنية 36 [25-57] سنة. في 7 حالات كان السل مضاعفة لمرض مجموعي عولجوا بالكورتيكوسترويد في 6 حالات وبالأدوية المثبطة للمناعة في 6 حالات (أزثيوبيرين في 4 حالات وميتوتركسات في حالتين). متوسط مدة متابعة المرض المجموعي قبل السل كانت: 23,3 شهرا. تشخيص السل تم بواسطة الاختبار البكتيري في 4 حالات وبواسطة التشريح الدقيق في 4 حالات وبالتشخيص معا في حالتين كما تم التشخيص بواسطة الاستجابة الإيجابية لأدوية علاج السل في 4 حالات. في 7 حالات كان السل كاشفا لمرض مجموعي. كما تم تشخيص حالة سل كامن واحدة بواسطة الكونتيفيرون. كان السل رئويا في 8 (57%) حالات و غير رئوي في 6 (43%) حالات (3 حالات سل عقد لمفاوية وحالة سل معوي وحالة سل جلدي وحالة انصباب جنبي درني). شخصت حالة واحدة لمتلازمة البلمعة مرتبطة بذئبة حمامية مجموعية. الأمراض المجموعية المرتبطة بالسل هي 6 حالات ذئبة حمامية مجموعية، 3 حالات مرض بهجت، حالتا ساركويد، حالتا التهاب الفقار اللاصق، حالة تصلب جلدي وحالة التهاب العضل التصلبي. كانت النتائج بعد استخدام أدوية معالجة السل إيجابية بلا آثار أو مضاعفات خطيرة. العوامل ذات دلالة احصائية المرتبطة بخطر السل خلال دراسة حيد المتغير كانت الجنس الذكوري ($p=0,037$)، الحمى ($p=0,021$)، التعرق الليلي ($p=0,014$)، انخفاض الضغط الإنقباضي ($p=0,042$)، انخفاض اللمفاويات إلى أقل من 500 خ/مم³ ($p=0,021$)، ارتفاع تركيز ناقلة أمين الأسبرتات وناقلة الغاما غلوتاميل ($p=0,047$ ؛ $p=0,005$ على التوالي)

استنتاج

كشفت هذه الدراسة عن معدل مرتفع لانتشار السل عند المرضى المصابين بمرض مجموعي. أهم عوامل الاختطار لداء السل عند المصابين بمرض مجموعي كانت الجنس الذكوري، الحمى، قلة الخلايا اللمفاوية، وارتفاع قيمة ناقلة أمين الأسبرتات و ناقلة غاما غلوتاميل. يلزم إجراء دراسات مستقبلية لتقييم أفضل لعوامل اختطار السل عند المرضى المصابين بمرض مجموعي.

REFERENCES

- [1]. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. In: Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed., New York: McGraw-Hill; 2012. p. 1342.
- [2]. Microbiology, Fifth Edition by L. Prescott, J. Harley & D. Klein, 2002.
- [3]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/>. (consulté le 17/02/2016)
- [4]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/>.(consulté le 17/02/16)
- [5]. http://www.who.int/features/factfiles/tb_facts/fr/ (consulté le 17/02/2016)
- [6]. <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/fr/>. (consulté le 17/02/2016)
- [7]. Situation épidémiologique de la tuberculose au Maroc en 2015, Rabat le 23 mars 2016, Dr Y.Piro, direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies DELM

[8]. Ben m'rad M, Gherissi D, Mouthon L, Salmon-Ceron D. Tuberculosis risk among patients with systemic diseases. *Presse medicale* (Paris, France : 1983). 2009;38(2):274-90.

[9]. Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1661-3.

[10]. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(3):300-4.

[12]. Liao TL, Lin CH, Shen GH, Chang CL, Lin CF, Chen DY. Risk for Mycobacterial Disease among Patients with Rheumatoid Arthritis, Taiwan, 2001-2011. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(8):1387-95.

[13]. Allali F, Rkain H, Faik A, El Hassani S, Hajjaj-Hassouni N. Prevalence and clinical characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients. *Clinical rheumatology*. 2005;24(6):656-7.

- [14]. Hou CL, Tsai YC, Chen LC, Huang JL. Tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus: pulmonary and extra-pulmonary infection compared. *Clinical rheumatology*. 2008;27(5):557-63.
- [15]. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(9):2287-93.
- [16]. Lu MC, Lai CL, Tsai CC, Koo M, Lai NS. Increased risk of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis in patients with rheumatic diseases. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(12):1500-6.
- [17]. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-94.
- [18]. Bahri F. Chimiothérapie antituberculeuse au cours des biothérapies et des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs. *La Revue de Médecine Interne*. 2009;30, Supplement 4:S277-S80.

[19]. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(1):19-26.

[20]. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *The New England journal of medicine*. 2001;345(15):1098-104.

[21]. Watanabe A, Matsumoto T, Igari H, Sawa J, Yamaguchi Y, Sakatani M. Risk of developing active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on adalimumab in Japan. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20(1):101-8.

[22]. Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(3):295-9.

- [23]. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005;44(6):714-20.
- [24]. Park DW, Yhi JY, Koo G, Jung SJ, Moon J-Y, Kim S-H, et al. Diagnostic and Therapeutic Problems of Pulmonary Tuberculosis in Patients With Systemic Rheumatic Diseases in an Intermediate Burden Area. *Chest*. 2015;148(4):139A-B.
- [25]. Skogberg K, Ruutu P, Tukiainen P, Valtonen V. Effect of immunosuppressive therapy on the clinical presentation and outcome of tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1993;17(6):1012-7.
- [26]. Feng PH, Tan TH. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 1982;41(1):11-4.
- [27]. van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, van Soolingen D. Mycobacterial disease in patients with rheumatic disease. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2008;4(12):649-56.

[28]. Terao I, Hagiwara T, Iijima S, Hayama T, Horie T. [Analysis of factors for the development of pulmonary tuberculosis in persons with collagenosis]. *Kekkaku* : [Tuberculosis]. 1994;69(2):65-9.

[29]. Kobashi Y, Yoneyama H, Okimoto N, Matsushima T, Soejima R. [Clinical analysis of pulmonary tuberculosis in association with corticosteroid therapy]. *Kekkaku* : [Tuberculosis]. 1999;74(11):789-95.

[30]. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clinical and experimental rheumatology*. 1998;16(1):9-13.

[31]. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 183–201.

[32]. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. In: Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed., New York: McGraw-Hill; 2012. p. 1342.

- [33]. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(3 Pt 1):679-91.
- [34]. Toujani S, Ben Salah N, Cherif J, Mjid M, Ouahchy Y, Zakhama H, et al. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2015;71(2-3):73-82.
- [35]. Kawamura I. [Protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis*]. *Kekkaku : [Tuberculosis]*. 2006;81(11):687-91.
- [36]. Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity*. 2008;29(2):283-94.
- [37]. Dheda K, Barry 3rd CE, Maartens G. Tuberculosis. *The Lancet*. 387(10024):1211-26.
- [38]. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell*. 2009;136(1):37-49.
- [39]. Bold TD, Ernst JD. Who benefits from granulomas, mycobacteria or host? *Cell*. 2009;136(1):17-9.

[40]. Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. Innate Immune Defenses in Human Tuberculosis: An Overview of the Interactions between Mycobacterium tuberculosis and Innate Immune Cells. Journal of immunology research. 2015;2015:747543.

[41]. Synthèse : diagnostic de la tuberculose. Revue des Maladies Respiratoires. 2006;23(1):33-4.

[42]. France GdtdCsdhp. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine. Médecine et Maladies Infectieuses. 2004;34(8-9):358-63.

[43]. Haut Conseil de la santé publique HCSP. Tuberculose et test de détection de l'interféron gamma. Available at : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2011_tuberculose_rapport_HCSP.pdf (last accessed 17/09/2016)

[44]. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;161(4 Pt 1):1376-95.

[45]. Blanc P, Minodier P, Dubus JC, Uters M, Bosdure E, et al. Les nouveaux tests diagnostiques de la tuberculose. *Rev Mal Respir*2007;24:453—72.

[46]. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nien-haus A. Negative and positive predictive value of whole bloodinterferon- gamma release assay for developing active tuber-culosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:88—95.

[47]. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2011;37(1):88-99.

[48]. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(1):59-64.

[49]. WHO strategic and technical advisory group for tuberculosis(STAG-TB). Report of the tenth meeting. Geneva: WHO; 2010.p. 9.

[50]. Jabri H, Lakhdar N, El Khattabi W, Afif H. Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2016;72(5):320-5.

[51]. Service des maladies infectieuses, CHU de Grenoble. Tuberculose et biothérapies. Available at :

http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/DUTAI-Gre_infections&biotherapies_OEpaulard.pdf (last accessed 07/10/2016)

[52]. Ermann J, Rao DA, Teslovich NC, Brenner MB, Raychaudhuri S. Immune cell profiling to guide therapeutic decisions in rheumatic diseases. *Nature reviews Rheumatology*. 2015;11(9):541-51.

[53]. Minion J, Madhukar P, Ramsay A, Menzies D, Greenaway C. Comparison of LED and conventional fluorescent microscopy for detection of acid fast bacilli in a low incidence setting. *PLoS One* 2011;6:e22495.

[54]. Bouchentouf R. Les actualités dans la tuberculose. *J Fran Viet Pneu* 2012;03:6—11.

[55]. Ninet B, Roux-Lombard P, Schrenzel J, Janssens JP. Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. *Rev Mal Resp* 2011;8:823—33.

[56]. Drancourt M. Point-of-care: the 21st century microbiology. *Clin Microbiol Infect* 2010;8:1043.

[57]. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al. Microscopic observation drug susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006;355:1539—50.

[58]. Arias M, Mello FC, Pavon A, Marsico AG, Alvarado-Galvec C, Rosales S, et al. Clinical evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay for detection of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;44:674—80.

[59]. Musa HB, Ambroggi M, Soutto A, Ängeby K. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* by a nitrate reductase assay applied directly on microscopy-positive sputum samples. *J Clin Microbiol* 2005;43:3159—61.

[60]. Montoro E, Lemus D, Echemendia M, Martin A, Portales F, Palomino JC. Comparative evaluation of nitrate reduction assay, the MTT test and the

resazurin microtitre assay for drug susceptibility testing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:500—5.

[61]. Boehme C, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005—15.

[62]. Boehme C, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicenter implementation study. *Lancet* 2011;377:1495—505.

[63]. Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Boehme C, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol* 2011;49:1202—4.

[64]. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, Mazzola E, Dal Monte P, Pascarella M, et al. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *The European respiratory journal*. 2012;40(2):442-7.

- [65]. Causse M, Ruiz P, Gutierrez-Aroca JB, Casal M. Comparison of two molecular methods for rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(8):3065-7.
- [66]. Mahassini N, Jelthi A, Mansouri F, El Hachimi A. Place del'anatomie-pathologique dans le diagnostic de la tuberculose. *Med Maghreb* 2001;87:29—32.
- [67]. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respiratory medicine*. 2008;102(5):744-54.
- [68]. Xie DL, Cheng B, Sheng Y, Jin J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous pericarditis: a meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(22):4411-8.
- [69]. Tao L, Ning HJ, Nie HM, Guo XY, Qin SY, Jiang HX. Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2014;79(1):102-7.
- [70]. Xu HB, Jiang RH, Li L, Sha W, Xiao HP. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *The*

international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2010;14(11):1382-7.

[71]. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Annual report on the notified tuberculosis in Korea [in Korean]. Cheongju (South Korea): The Centers; 2015.

[72]. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996;25(5):318-36.

[73]. Genereau T, Lortholary O, Sauvaget F, Cohen P, Jarrousse B, Guillevin L. Complications infectieuses des maladies systémiques. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1995;25(10):976-84.

[74]. Michel M, Godeau B. Complications infectieuses des maladies systémiques. *Réanimation*. 2005;14(7):621-8.

[75]. Zheng ZH, Gao CC, Wu ZZ, Liu SY, Li TF, Gao GM, et al. High prevalence of hypovitaminosis D of patients with autoimmune rheumatic diseases in China. *American journal of clinical and experimental immunology*. 2016;5(3):48-54.

[76]. Hejazi ME, Modarresi-Ghazani F, Entezari-Maleki T. A review of Vitamin D effects on common respiratory diseases: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and tuberculosis. *Journal of research in pharmacy practice*. 2016;5(1):7-15.

[77]. Dhir V, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Long-term outcome of lupus nephritis in Asian Indians. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):713-20.

[78]. Junaid K, Rehman A, Jolliffe DA, Saeed T, Wood K, Martineau AR. Vitamin D deficiency associates with susceptibility to tuberculosis in Pakistan, but polymorphisms in VDR, DBP and CYP2R1 do not. *BMC pulmonary medicine*. 2016;16(1):73.

[79]. Davies P, Grange J. The genetics of host resistance and susceptibility to tuberculosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;953:151-6.

[80]. Watad A, Neumann SG, Soriano A, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and Systemic Lupus Erythematosus: Myth or Reality? *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2016;18(3-4):177-82.

- [81]. Zhou TB, Jiang ZP, Lin ZJ, Su N. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of systemic lupus erythematosus. *Journal of receptor and signal transduction research*. 2015;35(1):8-14.
- [82]. Ozaki Y, Nomura S, Nagahama M, Yoshimura C, Kagawa H, Fukuhara S. Vitamin-D receptor genotype and renal disorder in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron*. 2000;85(1):86-91.
- [83]. Hu W, Niu G, Lin Y, Chen X, Lin L. Impact of the polymorphism in vitamin D receptor gene BsmI and the risk of systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Clinical rheumatology*. 2016;35(4):927-34.
- [84]. Huang L, Liu C, Liao G, Yang X, Tang X, Chen J. Vitamin D Receptor Gene FokI Polymorphism Contributes to Increasing the Risk of Tuberculosis: An Update Meta-Analysis. *Medicine*. 2015;94(51):e2256.
- [85]. Lin YC, Liang SJ, Liu YH, Hsu WH, Shih CM, Sung FC, et al. Tuberculosis as a risk factor for systemic lupus erythematosus: results of a nationwide study in Taiwan. *Rheumatology international*. 2012;32(6):1669-73.
- [86]. Park SJ, Kim JH, Ha TS, Shin JI. The role of interleukin-23/interleukin-17 axis in the development of systemic lupus erythematosus among patients with

tuberculosis: comment on: Lin YC, Liang SJ, Liu YH et al.: tuberculosis as a risk factor for systemic lupus erythematosus: results of a nationwide study in Taiwan. (Rheumatol Int. 2011 Mar 18. [Epub ahead of print]). Rheumatology international. 2013;33(1):271-2.

[87]. Ghosh K, Patwardhan M, Pradhan V. Mycobacterium tuberculosis infection precipitates SLE in patients from endemic areas. Rheumatology international. 2009;29(9):1047-50.

[88]. Mihn DC, Kim TY. Lupus or tuberculosis: which comes first? Rheumatology international. 2010;30(11):1541-2.

[89]. Ribeiro FM, Szyper-Kravitz M, Klumb EM, Lannes G, Ribeiro FR, Albuquerque EM, et al. Can lupus flares be associated with tuberculosis infection? Clinical reviews in allergy & immunology. 2010;38(2-3):163-8.

[90]. Hanim FZ, Bourkadi JE, Idahmed I, Cherkaoui F, Soualhi M, Zahraoui R, et al. Tuberculose et lupus érythémateux systémique. Revue des Maladies Respiratoires. 2012;29, Supplement 1:A109-A10.

[91]. Hill HM, Kirshbaum JD. Miliary tuberculosis developing during prolonged cortisone therapy of systemic lupus erythematosus. *Annals of internal medicine*. 1956;44(4):781-90.

[92]. Mokondjimobe E, Longo-Mbenza B, Akiana J, Ndalla UO, Dossou-Yovo R, Mboussa J, et al. Biomarkers of oxidative stress and personalized treatment of pulmonary tuberculosis: emerging role of gamma-glutamyltransferase. *Advances in pharmacological sciences*. 2012;2012:465634.

[93]. Gonzalez Leon R, Garrido Rasco R, Chinchilla Palomares E, Garcia Hernandez FJ, Castillo Palma MJ, Sanchez Roman J. [Tuberculosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus]. *Reumatologia clinica*. 2010;6(5):256-

[94]. Chu AD, Polesky AH, Bhatia G, Bush TM. Active and latent tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus living in the United States. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2009;15(5):226-9.

[95]. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2006;15(4):232-5.

[96]. Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(2):127-32.

[97]. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, Gul A, et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*. 2004;13(4):274-8.

[98]. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2002;31(5):296-300.

[99]. Wang J, Pan HF, Su H, Li XP, Xu JH, Ye DQ. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in Chinese patients. *Tropical doctor*. 2009;39(3):165-7.

[100]. Mok MY, Lo Y, Chan TM, Wong WS, Lau CS. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(4):609-15.

[101]. Balakrishnan C, Mangat G, Mittal G, Joshi VR. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1998;46(8):682-3.

[102]. Andonopoulos AP, Safridi C, Karokis D, Bounas A. Is a purified protein derivative skin test and subsequent antituberculous chemoprophylaxis really necessary in systemic rheumatic disease patients receiving corticosteroids? *Clinical rheumatology*. 1998;17(3):181-5.

[103]. Kim HY, Im JG, Goo JM, Lee JK, Song JW, Kim SK. Pulmonary tuberculosis in patients with systematic lupus erythematosus. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(6):1639-42.

[104]. Zhang Lu, Wang DX, Ma L, et al. and. Systemic lupus erythematosus with *Mycobacterium tuberculosis* clinical analysis of 42 cases [J] *infection Journal of Internal Medicine*, 2008,47(10): 808-810.

[105]. Hernandez-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon Rosales S, Ponce-de-Leon Garduno A, Diaz-Jouanen E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. *Clinical and experimental rheumatology*. 1999;17(3):289-96.

- [106]. Feng PH, Tan TH. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 1982;41(1):11-4.
- [107]. Victorio-Navarra ST, Dy EE, Arroyo CG, Torralba TP. Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996;26(3):628-34.
- [108]. Pasoto SG, Borba EF, Bonfa E, Shinjo SK. Lupus pleuritis: a relevant risk factor for pulmonary tuberculosis. *Lupus*. 2010;19(14):1585-90.
- [109]. Hodkinson B, Musenge E, Tikly M. Osteoarticular tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009;102(5):321-8.
- [110]. Zhang CR, Niu YY, Lin JC, Wu WH, Li M, Li JF. Retrospective analysis on the impact of tuberculosis on patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Rheumatology international*. 2013;33(1):25-8.
- [111]. Prabu V, Agrawal S. Systemic lupus erythematosus and tuberculosis: a review of complex interactions of complicated diseases. *Journal of postgraduate medicine*. 2010;56(3):244-50.

[112]. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;161(4 Pt 2):S221-47.

[113]. Takeda N, Nojima T, Terao C, Yukawa N, Kawabata D, Ohmura K, et al. Interferon-gamma release assay for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infections in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2011;20(8):792-800.

[114]. Yilmaz N, Zehra Aydin S, Inanc N, Karakurt S, Direskeneli H, Yavuz S. Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test for the identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in lupus patients. Lupus. 2012;21(5):491-5.

[115]. Arenas Miras Mdel M, Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Gamiz P, Jimenez-Alonso J. Diagnosis of latent tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus: T.SPOT.TB versus tuberculin skin test. BioMed research international. 2014;2014:291031.

- [116]. Cho H, Kim YW, Suh CH, Jung JY, Um YJ, Jung JH, et al. Concordance between the tuberculin skin test and interferon gamma release assay (IGRA) for diagnosing latent tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus and patient characteristics associated with an indeterminate IGRA. *Lupus*. 2016.
- [117]. Jung HJ, Kim TJ, Kim HS, Cho YN, Jin HM, Kim MJ, et al. Analysis of predictors influencing indeterminate whole-blood interferon-gamma release assay results in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology international*. 2014;34(12):1711-20.
- [118]. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *The New England journal of medicine*. 1979;301(1):5-8.
- [119]. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Notkins AL. Circulating interferon in human autoimmune diseases. *Texas reports on biology and medicine*. 1981;41:164-8.
- [120]. al-Janadi M, al-Balla S, al-Dalaan A, Raziuddin S. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. *Journal of clinical immunology*. 1993;13(1):58-67.

[121]. Robak E, Sysa-Jedrzejewska A, Dzikowska B, Torzecka D, Chojnowski K, Robak T. Association of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 serum levels with systemic lupus erythematosus activity. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 1998;46(6):375-80.

[122]. Robak E, Smolewski P, Wozniacka A, Sysa-Jedrzejewska A, Stepień H, Robak T. Relationship between peripheral blood dendritic cells and cytokines involved in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *European cytokine network*. 2004;15(3):222-30.

[123]. Aringer M, Smolen JS. Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. *Lupus*. 2004;13(5):344-7.

[124]. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmunity reviews*. 2004;3(2):69-75.

[125]. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2004;14(3):205-15.

- [126]. Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1993;15(1):92-8.
- [127]. Takada H, Nomura A, Ohga S, Hara T. Interleukin-18 in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leukemia & lymphoma*. 2001;42(1-2):21-8.
- [128]. Takada H, Ohga S, Mizuno Y, Nomura A, Hara T. Increased IL-16 levels in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2004;26(9):567-73.
- [129]. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2016.
- [130]. Eskander ED, Harvey HA, Givant E, Lipton A. Phase I study combining tumor necrosis factor with interferon-alpha and interleukin-2. *American journal of clinical oncology*. 1997;20(5):511-4.

- [131]. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood*. 2004;104(3):735-43.
- [132]. Pettersson T, Klockars M, Weber T. Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Chest*. 1984;86(2):273-4.
- [133]. Stancikova M, Lukac J, Istok R, Cristalli G, Rovensky J. Serum adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*. 1998;16(5):583-6.
- [134]. Hitoglou S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D, Athanassiadou F, Kotsis A, Catriu D. Adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*. 2001;20(6):411-6.
- [135]. Taysi S, Polat MF, Sari RA, Bakan E. Serum adenosine deaminase and cytidine deaminase activities in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2002;40(5):493-5.
- [136]. Saghiri R, Ghashghai N, Movaseghi S, Poursharifi P, Jalilfar S, Bidhendi MA, et al. Serum adenosine deaminase activity in patients with systemic lupus

erythematosus: a study based on ADA1 and ADA2 isoenzymes pattern.

Rheumatology international. 2012;32(6):1633-8.

[137]. Tian RX, Gao ZC. [Clinical investigation of the diagnostic value of interferon-gamma, interleukin-12 and adenosine deaminase isoenzyme in tuberculous pleurisy]. Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases. 2004;27(7):435-8.

[138]. Krenke R, Safianowska A, Paplinska M, Nasilowski J, Dmowska-Sobstyl B, Bogacka-Zatorska E, et al. Pleural fluid adenosine deaminase and interferon gamma as diagnostic tools in tuberculosis pleurisy. Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society. 2008;59 Suppl 6:349-60.

[139]. Krenke R, Safianowska A, Paplinska M, Korczynski P, Dmowska-Sobstyl B, Bogacka-Zatorska E, et al. [Pleural fluid interferon-gamma (IFN-gamma) measurement as a diagnostic tool in tuberculous pleurisy]. Pneumonologia i alergologia polska. 2008;76(4):237-45.

[140]. Krenke R, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Current opinion in pulmonary medicine. 2010;16(4):367-75.

- [141]. Bouza E, Moya JG, Munoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infectious disease clinics of North America*. 2001;15(2):335-61, vii.
- [142]. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(9):2294-300.
- [143]. Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. DMARDs and infections in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2008;8(2):139-43.
- [144]. Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Schaeffer T. Incidence de la tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Revue systématique de la littérature. *Revue du Rhumatisme*. 2011;78(2):140-6.
- [145]. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(7):1884-94.

[146]. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(2):372-9.

[147]. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(7):1436-9.

[148]. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(4):706-11.

[149]. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(7):1986-92.

[150]. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2153-65.

- [151]. Rossman MD, Kreider ME. Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis). *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4(5):453-6.
- [152]. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *Jama*. 2011;305(4):391-9.
- [153]. Jamilloux Y, Valeyre D, Lortholary O, Bernard C, Kerever S, Lelievre L, et al. The spectrum of opportunistic diseases complicating sarcoidosis. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(1):64-74.
- [154]. Mohapatra PR, Garg K, Singhal N, Aggarwal D, Gupta R, Khurana A, et al. Tuberculosis lymphadenitis in a well managed case of sarcoidosis. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*. 2013;55(4):217-20.
- [155]. Papaetis GS, Pefanis A, Solomon S, Tsangarakis I, Orphanidou D, Achimastos A. Asymptomatic stage I sarcoidosis complicated by pulmonary tuberculosis: a case report. *Journal of medical case reports*. 2008;2:226.
- [156]. Kerbouc'h JF, Clavier J, Zabre C, Gouva S, Mottier D. À propos d'un nouveau cas d'association sarcoïdose tuberculose ou les rapports intimes entre les deux maladies. *Rev Pneumol Clin* 1987;43:46-53

- [157]. Winterbauer RH, Kraemer KG. The infectious complications of sarcoidosis: a current perspective. *Archives of internal medicine*. 1976;136(12):1356-62.
- [158]. Dhote R, Abad S, Valeyre D. Complications infectieuses de la sarcoïdose. *La Presse Médicale*. 2009;38(2):317-23.
- [159]. Hatzakis K, Siafakas NM, Bouros D. Miliary sarcoidosis following miliary tuberculosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67(2):219-22.
- [160]. Osborne GE, Mallon E, Mayou SC. Juvenile sarcoidosis after BCG vaccination. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(5 Suppl):S99-102.
- [161]. Agrawal R, Kee AR, Ang L, Tun Hang Y, Gupta V, Kon OM, et al. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum? *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. 2016;98:21-6.

[162]. Llorenc V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta ophthalmologica*. 2015;93(6):561-7.

[163]. Wu W, Jin M, Wang Y, Liu B, Shen D, Chen P, et al. Overexpression of IL-17RC associated with ocular sarcoidosis. *Journal of translational medicine*. 2014;12:152.

[164]. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2007;30(3):508-16.

[165]. Mootha VK, Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Ahmed J, Verma I, et al. The Sarcoid-Tuberculosis link: evidence from a high TB prevalence country. *The Journal of infection*. 2010;60(6):501-3.

[166]. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *The Journal of experimental medicine*. 2005;201(5):755-67.

[167]. Chen ES, Wahlstrom J, Song Z, Willett MH, Wiken M, Yung RC, et al. T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2008;181(12):8784-96.

[168]. Hajizadeh R, Sato H, Carlisle J, Nadaf MT, Evans W, Shepherd BE, et al. Mycobacterium tuberculosis Antigen 85A induces Th-1 immune responses in systemic sarcoidosis. *Journal of clinical immunology*. 2007;27(4):445-54.

[169]. Carlisle J, Evans W, Hajizadeh R, Nadaf M, Shepherd B, Ott RD, et al. Multiple Mycobacterium antigens induce interferon-gamma production from sarcoidosis peripheral blood mononuclear cells. *Clinical and experimental immunology*. 2007;150(3):460-8.

[170]. Dubaniewicz A, Trzonkowski P, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A, Singh M, Mysliwski A. Mycobacterial heat shock protein-induced blood T lymphocytes subsets and cytokine pattern: comparison of sarcoidosis with tuberculosis and healthy controls. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2007;12(3):346-54.

[171]. Dubaniewicz A, Kampfer S, Singh M. Serum anti-mycobacterial heat shock proteins antibodies in sarcoidosis and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. 2006;86(1):60-7.

[172]. Emile JF. Granulomatoses systémiques: Anatomopathologie du granulome. *La Revue de Médecine Interne*. 2005;26, Supplement 1:S4-S5.

[173]. Delcey V, Morgand M, Lopes A, Mouly S, Jarrin I, Sellier P, et al. [Prevalence of granulomatous lesions in minor salivary gland biopsy in a case series of 65 patients with tuberculosis]. *La Revue de médecine interne / fondée par la Société nationale française de médecine interne*. 2016;37(2):80-3.

[174]. Tabak L, Agirbas E, Yilmazbayhan D, Tanyeri H, Guc U. The value of labial biopsy in the differentiation of sarcoidosis from tuberculosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 2001;18(2):191-5.

[175]. Du SS, Zhao MM, Zhang Y, Zhang P, Hu Y, Wang LS, et al. Screening for Differentially Expressed Proteins Relevant to the Differential Diagnosis of Sarcoidosis and Tuberculosis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0132466.

[176]. Kempisty A, Bialas-Chromiec B, Borkowska D, Kus J. Interferon gamma release assays based on M. tuberculosis-specific antigens in sarcoidosis patients. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2015;83(2):126-34.

[177]. Inui N, Suda T, Chida K. Use of the QuantiFERON-TB Gold test in Japanese patients with sarcoidosis. *Respiratory medicine*. 2008;102(2):313-5.

[178]. Horster R, Kirsten D, Gaede KI, Jafari C, Strassburg A, Greinert U, et al. Antimycobacterial immune responses in patients with pulmonary sarcoidosis. *The clinical respiratory journal*. 2009;3(4):229-38.

[179]. Milman N, Soborg B, Svendsen CB, Andersen AB. Quantiferon test for tuberculosis screening in sarcoidosis patients. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011;43(9):728-35.

[180]. Gupta D, Kumar S, Aggarwal AN, Verma I, Agarwal R. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold In Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 2011;28(2):95-101.

[181]. Vyas S, Thangakunam B, Gupta R, Michael JS, Christopher DJ. Interferon gamma release assay and tuberculin skin test positivity in sarcoidosis. Lung India : official organ of Indian Chest Society. 2015;32(1):91-2.

[182]. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis and rheumatism. 2013;65(1):1-11.

[183]. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, Ergun T, Shinnick T, Lehner T, et al. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behcet's disease. The Journal of rheumatology. 2000;27(3):708-13.

[184]. Sabri A, Grant AV, Cosker K, El Azbaoui S, Abid A, Abderrahmani Rhorfi I, et al. Association study of genes controlling IL-12-dependent IFN-gamma immunity: STAT4 alleles increase risk of pulmonary tuberculosis in Morocco. The Journal of infectious diseases. 2014;210(4):611-8.

[185]. Sharma A, Dogra S, Pinto B, Sharma K, Singh R, Dhir V, et al. Poncet's disease presenting as Pseudo-Behcet's disease. International journal of rheumatic diseases. 2013;16(4):483-5.

[186]. Shinoda K, Hayashi R, Taki H, Hounoki H, Makino T, Nomoto K, et al. Pseudo-Behcet's disease associated with tuberculosis: a case report and review of the literature. *Rheumatology international*. 2014;34(10):1471-4.

[187]. Sharma A, Dogra S, Pinto B, Sharma K, Singh R, Dhir V, et al. Poncet's disease presenting as Pseudo-Behcet's disease. *International journal of rheumatic diseases*. 2013;16(4):483-5.

[188]. Blel S, Joobeur S, Cheikh Mhamed S, Touil I, Mribah H, Omrane A, et al. Manifestations pulmonaires associés à la maladie de Behçet : à propos de 9 cas. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2015;32, Supplement:A188.

[189]. Efthimiou J, Hay PE, Spiro SG, Lane DJ. Pulmonary tuberculosis in Behcet's syndrome. *British journal of diseases of the chest*. 1988;82(3):300-4.

[190]. Hamill M, Remedios D, Kapembwa M. Orogenital ulceration with overlapping tuberculosis: epiphenomenon or expanding spectrum of Behcet disease? *Journal of lower genital tract disease*. 2006;10(4):219-22.

- [191]. Kapan M, Karabicak I, Aydogan F, Kusaslan R, Kisacik B. Intestinal perforation due to miliary tuberculosis in a patient with Behcet's disease. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2006;73(5):825-7.
- [192]. Atmaca L, Yalcindag FN, Ciledag A. Choroidal tuberculoma in a patient with ocular Behcet disease. *International ophthalmology*. 2012;32(1):93-6.
- [193]. Coelho PC, da Silva JA, Romeu JC, da Costa JC, de Queiroz MV. Simultaneous appearance of Behcet's disease and pulmonary tuberculosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1994;12(6):692.
- [194]. Cho S, Lee KJ, Lee JD, Bang D, Cho SB. Detection of tuberculous lymphadenopathy by positron emission tomography/computed tomography in a patient with Behcet's disease. *Acta dermato-venereologica*. 2011;91(4):470-1.
- [195]. Skvara H, Duschek N, Karlhofer F. De novo tuberculosis during infliximab therapy in a patient with Behcet disease. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2009;7(7):616-9.

- [196]. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Vitale A, Bacherini D, Vannozzi L, et al. Long-term efficacy and safety of anakinra in a patient with Behcet's disease and concomitant tuberculosis infection. *International journal of dermatology*. 2016.
- [197]. Ramagopalan SV, Goldacre R, Skingsley A, Conlon C, Goldacre MJ. Associations between selected immune-mediated diseases and tuberculosis: record-linkage studies. *BMC medicine*. 2013;11:97.
- [198]. Ou SM, Fan WC, Chou KT, Yeh CM, Su VY, Hung MH, et al. Systemic sclerosis and the risk of tuberculosis. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(8):1662-9.
- [199]. Bussone G, Berezné A, Mouthon L. Complications infectieuses de la sclérodermie systémique. *La Presse Médicale*. 2009;38(2):291-302.
- [200]. Lee CH, Shim JC, Lee YW. Tuberculous fasciitis in scleroderma. *Clinical rheumatology*. 2004;23(1):66-8.
- [201]. El Ouazzani H, Achachi L, Jmili N, El Ftouh M, El Fassy Fihry MT. [Mediastinal pseudo-tumoral tuberculosis associated to systemic scleroderma]. *Med Mal Infect*. 2011;41(4):215-6.

- [202]. Roddy J, Holtby S, Seigel S. Scleroderma concurrent with culture proven tuberculosis in a Japanese Canadian patient. *The Journal of rheumatology*. 1996;23(12):2168-70.
- [203]. Kazak TI, Teriaeva MV, Turintsev BB, Davlinskaia OI. [A case of steroid tuberculosis in systemic scleroderma]. *Problemy tuberkuleza*. 1996(2):57-8.
- [204]. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clinical rheumatology*. 2004;23(4):306-9.
- [205]. Ahmad QM, Shah IH, Nauman Q, Sameem F, Sultan J. Increased incidence of tuberculosis in patients of systemic sclerosis on dexamethasone pulse therapy: a short communication from Kashmir. *Indian journal of dermatology*. 2008;53(1):24-5.
- [206]. Manz B, Noack-Wiemers F, Mittag M, Haustein UF, Nenoff P. Death due to pulmonary tuberculosis in progressive systemic sclerosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2002;16(6):647-8.

[207]. Cowie RL. Silica-dust-exposed mine workers with scleroderma (systemic sclerosis). *Chest*. 1987;92(2):260-2.

[208]. de Miranda AA, Nascimento AC, Peixoto IL, Scignoli JA, Cardoso Mdo S, Ribeiro SL. Erasmus syndrome: silicosis and systemic sclerosis. *Revista brasileira de reumatologia*. 2013;53(3):310-3.

[209]. Goyal A, Madan K, Singh N. Erasmus syndrome with pulmonary tuberculosis. *BMJ case reports*. 2013;2013.

[210]. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Hellot MF, Herson S, Levesque H, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(2):155-65.

[211]. Juarez M, Misischia R, Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2003;29(1):163-84.

- [212]. Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infectious disease clinics of North America*. 2006;20(4):849-75.
- [213]. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Hellot MF, Herson S, Levesque H, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(2):155-65.
- [214]. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Nielsen LN, Lillebaek T, et al. Reactivation of tuberculosis during immunosuppressive treatment in a patient with a positive QuantiFERON-RD1 test. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2004;36(6-7):499-501.
- [215]. Mukhopadhyay C, Garg A, Ayyagari A. First documented cure of a suggestive exogenous reinfection in polymyositis with same but multidrug resistant *M. tuberculosis*. *BMC infectious diseases*. 2004;4(1):63.
- [216]. Saidi N, Snoussi M, Frikha F, Ben Salah R, Marzouk S, Jallouli M, et al. Les complications infectieuses au cours des myopathies inflammatoires à partir d'une cohorte de 87 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34, Supplement 1:A85-A6.

- [217]. Chen IJ, Tsai WP, Wu YJ, Luo SF, Ho HH, Liou LB, et al. Infections in polymyositis and dermatomyositis: analysis of 192 cases. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(12):2429-37.
- [218]. Davidson GS, Voorneveld CR, Krishnan N. Tuberculous infection of skeletal muscle in a case of dermatomyositis. *Muscle & nerve*. 1994;17(7):730-2.
- [219]. Huang KL, Chang DM, Lu JJ. Tuberculosis of skeletal muscle in a case of polymyositis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1999;28(6):380-2.
- [220]. Yoshida Y, Nakayama J, Furue M, Matsuda T. Dermatomyositis with tuberculous fasciitis. *European journal of dermatology : EJD*. 2004;14(2):123-4.
- [221]. Liu CH, Liu WC, Chen LW, Chen JS. Tuberculous myofasciitis in dermatomyositis. *Clinical rheumatology*. 2008;27 Suppl 1:S7-9.
- [222]. Marie I. Infections au cours des polymyosites et des dermatomyosites. *La Presse Médicale*. 2009;38(2):303-16.

[223]. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2016;42(1):157-76, ix-x.

[224]. Fauci AS. Mechanisms of the immunosuppressive and anti-inflammatory effects of glucocorticosteroids. *Journal of immunopharmacology*. 1978;1(1):1-25.

[225]. Dussauze H, Bourgault I, Doleris LM, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. [Systemic corticosteroid treatment and risk of infectious diseases]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2007;28(12):841-51.

[226]. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(1):19-26.

[227]. Bogas M, Machado P, Mourao AF, Costa L, Santos MJ, Fonseca JE, et al. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: management in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systematic literature review. *Clinical rheumatology*. 2010;29(6):629-35.

[228]. Clerc S, Camus P. Complications pulmonaires des traitements des maladies systémiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2015;7(2):126-9

[229]. Lioté H. Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs : évolution des stratégies de prévention. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2008;25(10):1237-49.

[230]. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(3):522-8.

[231]. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2006;10(10):1127-32.

[232]. Baldin B, Dozol A, Spreux A, Chichmanian RM. [Tuberculosis and infliximab treatment. National surveillance from January 1, 2000, through June 30, 2003]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2005;34(5):353-7.

[233]. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(9):1261-5.

[234]. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(6):1766-72.

[235]. Garcia Vidal C, Rodriguez Fernandez S, Martinez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodriguez Carballeira M, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(5):756-9.

[236]. Rivoisy C, Tubach F, Roy C, Nicolas N, Mariette X, Salmon D, et al. Paradoxical anti-TNF-associated TB worsening: Frequency and factors associated with IRIS. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2016;83(2):173-8.

[237]. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and*

Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis.
American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;167(4):603-62.

[238]. Darras-Joly C, Wechsler B, Blétry O, Du LTH, Raguin G, Godeau P, et al.
Tuberculose maladie et maladies systémiques. À propos de 16 cas. La Revue de
Médecine Interne. 1998;19(2):91-7.

[239]. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin
reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. British medical journal
(Clinical research ed). 1983;286(6369):923-5.

[240]. Rubin RL. Drug-induced lupus. Expert opinion on drug safety.
2015;14(3):361-78.

[241]. Rothfield NF, Bierer WF, Garfield JW. Isoniazid induction of antinuclear
antibodies. A prospective study. Annals of internal medicine. 1978;88(5):650-2.

[242]. Salpeter SR, Sanders GD, Salpeter EE, Owens DK. Monitored isoniazid
prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 years of age: a risk-
benefit and cost-effectiveness analysis. Annals of internal medicine.
1997;127(12):1051-61.

[243]. MacIntyre CR, Ansari MZ, Carnie J, Hart WG. No evidence for multiple-drug prophylaxis for tuberculosis compared with isoniazid alone in Southeast Asian refugees and migrants: completion and compliance are major determinants of effectiveness. *Preventive medicine*. 2000;30(5):425-32.

[244]. Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Mayanja H, Mutuluza Kityo C, Nsubuga P, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS (London, England)*. 2001;15(16):2137-47.

[245]. Gaitonde S, Pathan E, Sule A, Mittal G, Joshi VR. Efficacy of isoniazid prophylaxis in patients with systemic lupus erythematosus receiving long term steroid treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(3):251-3.

[246]. Ma L, Lin B, Wang L, Wang D, Li G, Wang G. [Preventive therapy for iatrogenic active tuberculosis in systemic lupus erythematosus patients]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014;94(45):3579-82.

[247]. Hernandez-Cruz B, Ponce-de-Leon-Rosales S, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon-Garduno A, Diaz-Jouanen E. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study. *Clinical and experimental rheumatology*. 1999;17(1):81-7.

[248]. Diagnostic et traitement de la tuberculose, FARES. Available at:

<http://www.fares.be/static/upload/1/2/2010->

[Recommandations_diagnostic_et_traitement_TBC.pdf](#)

[249]. LA TUBERCULOSE : ÉPIDÉMIOLOGIE, ASPECT CLINIQUE ET TRAITEMENT. J.C. Yombi, U.N. Olinga. Médecine interne générale. Available at:

http://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/yombijc_dec2015_0.pdf

[250]. Orth T, Filippi R, Schadmand-Fischer S, Wanitschke R, Mayet WJ, Karl H, et al. Severe tuberculous meningoencephalitis in a 30-year old woman with active systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 1997;3(4):230-3.

[251]. Baizabal-Carvallo JF, Delgadillo-Marquez G, Estanol B, Garcia-Ramos G. Clinical characteristics and outcomes of the meningitides in systemic lupus erythematosus. *European neurology*. 2009;61(3):143-8.

[252]. Moosazadeh M, Nezammahalleh A, Movahednia M, Movahednia N, Khanjani N, Afshari M. Predictive factors of death in patients with tuberculosis: a

nested case-control study. Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit. 2015;21(4):287-92.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 335

سنة: 2016

السل والأمراض المجموعية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيد: نوفل بنلشكار

المزاد في: 02 يونيو 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السل - الأمراض المجموعية - الذئبة الحمامية المجموعية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: محمد العدناوي

أستاذ في الطب الباطني

السيد: هشام هرموش

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة: زبيدة التازي المزعك

أستاذة في الطب الباطني

السيد: خالد النيببي

أستاذ في الطب الباطني