



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



Année 2017

Thèse N° 114/17

**ASPECT ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DE
LA TUBERCULOSE EXTRA PULMONAIRE**
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE DE L'HOPITAL
MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES (A PROPOS DE 16 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/05/2017

PAR

Mme. AITOUSLIMANE YASMINE

Née le 30 Novembre 1989 à Laâyoune

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tuberculose extrapulmonaire – Ganglionnaire – Pleurale – Péritonéale

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED	PRESIDENT
Professeur agrégé de Médecine Interne	
M. MOUDEN MOHAMED KARIM.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine Interne	
M. OUARSSANI AZIZ.....	JUGES
Professeur de Pneumo-Phtisiologie	
M. EL KARTOUTI ABDESLAM.....	
Professeur de Pharmacie clinique	

LISTE DES ABREVIATIONS

AEG	: altération de l'état général.
AT	: Antécédents de tuberculose
BAAR	: Bacille Acido-Alcool-résistant
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
BK	: Bacille de Koch
BKc	: Recherche de BK dans les crachats
CD4	: Cluster Différenciation 4
ECBU	: Examens cyto bactériologiques des urines
EMB	: Ethambutol
ID	: immunodépression
IDR	: Intradermoréaction
IFN	: Interféron Gamma
INH	: Isoniazide
ITBL	: Infection tuberculeuse latente
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
LDH	: Lactico déshydrogénase
NFS	: Numération Formule Sanguine
NC	: Notion de contagio tuberculeux
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction IRM
PO	: Per-os
PZA	: Pyrazinamide
RAU	: Rétention Aigue D'urines
RMP	: Rifampicine

TDM	: Tomodensitométrie
TOA	: Tuberculose ostéoarticulaire
TTT	: Traitement
UCR	: urétrocystographie rétrograde
UPA	: uretéropyélographie antérograde
UPR	: uretéropyélographie rétrograde
VIH	: Virus d'immuno-déficience Humaine
VS	: Vitesse de sédimentation

PLAN

PREMIERE PARTIE	8
INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	11
EPIDEMIOLOGIE	13
PHYSIOPATHOLOGIE	18
I. Déroulement de l'infection	19
II. La tuberculose pulmonaire	20
III. La tuberculose extra-pulmonaire	21
DIAGNOSTIC POSITIF	22
I. Clinique	23
1. Facteurs favorisants	23
2. Signes généraux	24
3. Signes cliniques respiratoires	24
4. Signes cliniques extra-respiratoires	25
II. Para clinique	37
1. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)	37
2. Biologie.....	41
3. Bactériologie	42
4. Histologie	44
5. Techniques récentes	45
6. Imagerie.....	48
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	51
1. Autres mycobactérioses	52
2. Infections bactériennes ou apparentées.....	52

3. Mycoses: Candidose, Cryptococcose et Pneumocystose	53
4. Parasitoses	54
5. Viroses	54
TRAITEMENT	56
I. Traitement curatif	57
1. But thérapeutique	57
2. Règles générales	57
3. Bilan pré thérapeutique	58
4. Moyens thérapeutiques	59
5. Conduite de traitement	69
6. Régimes de traitement des nouveau cas de tuberculose	70
7. Les pathologies associées	71
8. Surveillance thérapeutique	73
II. Traitement préventif.....	75
1. Prévention primaire (vaccination)	75
2. Prévention secondaire	76
LA DEUXIEME PARTIE	78
OBSERVATIONS	79
MATERIELS ET METHODES	82
I. Objectifs	83
II. Matériels et Méthodes	83
RESULTATS	90
I. Aspects épidémiologiques	91
1. Sexe.....	91

2. âge	92
3. Notion de contagement tuberculeux	93
4. Répartition en fonction du statut vaccinal.....	93
5. Les antécédents de tuberculose	93
6. Le Terrain	94
II. Aspects Cliniques	95
1. Le délai de diagnostic	95
2. Répartition selon les signes cliniques	95
3. Les localisations de la tuberculose extra-pulmonaire	97
III. Aspects paracliniques.....	100
1. L IDR à la tuberculine	100
2. Biologie	100
3. La confirmation diagnostique	101
4. Bilan radiologique	105
IV. Aspects thérapeutiques et évolutifs	105
1. Traitement et évolution	105
DISCUSSION.....	107
I. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE	108
1. Répartition selon le sexe	108
2. Répartition selon l'Age	109
3. Notion de contagement tuberculeux	110
4. Répartition en fonction du statut vaccinal au BCG	111
5. Répartition selon les ATCD de la tuberculose	111
6. Le Terrain	112

II. Aspects Cliniques	116
1. Le délai diagnostique	116
2. Répartition selon les signes cliniques	116
3. Répartition selon la localisation de la tuberculose extra-pulmonaire	117
III. L'Aspect paraclinique	123
1. L'IDR a la tuberculine	123
2. Biologie	124
3. La confirmation diagnostique	125
4. L'imagerie	129
IV. Aspects thérapeutiques et évolutifs	130
1. Traitement	130
2. L'évolution	131
Conclusion	134
Résumés.....	136
BIBLIOGRAPHIE	140

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse due à *Mycobacterium tuberculosis* encore appelé Bacille de Koch du nom du professeur Robert Koch qui l'a isolé en 1882. La tuberculose constitue un problème majeur de santé publique dans le monde et au Maroc.

La tuberculose extra pulmonaire (TEP) est définie par l'atteinte d'un site extra pulmonaire associée ou non à une atteinte pulmonaire.

Elle est surtout l'apanage des sujets immunodéprimés principalement infectés par le VIH. Toutefois, la TEP peut survenir chez des patients immunocompétents comme c'est le cas dans notre série.

La TEP est caractérisée par son aspect multiple qui est souvent trompeur pouvant égarer le diagnostic, c'est pourquoi nous nous sommes intéressés à ce sujet en prenant la TEP comme une entité clinique globale avec ses différentes localisations ayant fait l'objet isolément de nombreux articles dans la littérature.

Nous rapportons une étude rétrospective portant sur 16 cas de TEP isolée ou associée à une atteinte pulmonaire. Colligés au service de Médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 10 ans (avril 2006 – janvier 2016). Tout en soulignant le profil épidémiologique, l'aspect clinique de cette maladie, ainsi que les difficultés du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique.

HISTORIQUE

La tuberculose a été isolée des autres maladies pulmonaire par Laennec en 1819 par la suite le médecin allemand Schonlein donne à la maladie son nom définitif en 1839.

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

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

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

EPIDÉMIOLOGIE

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

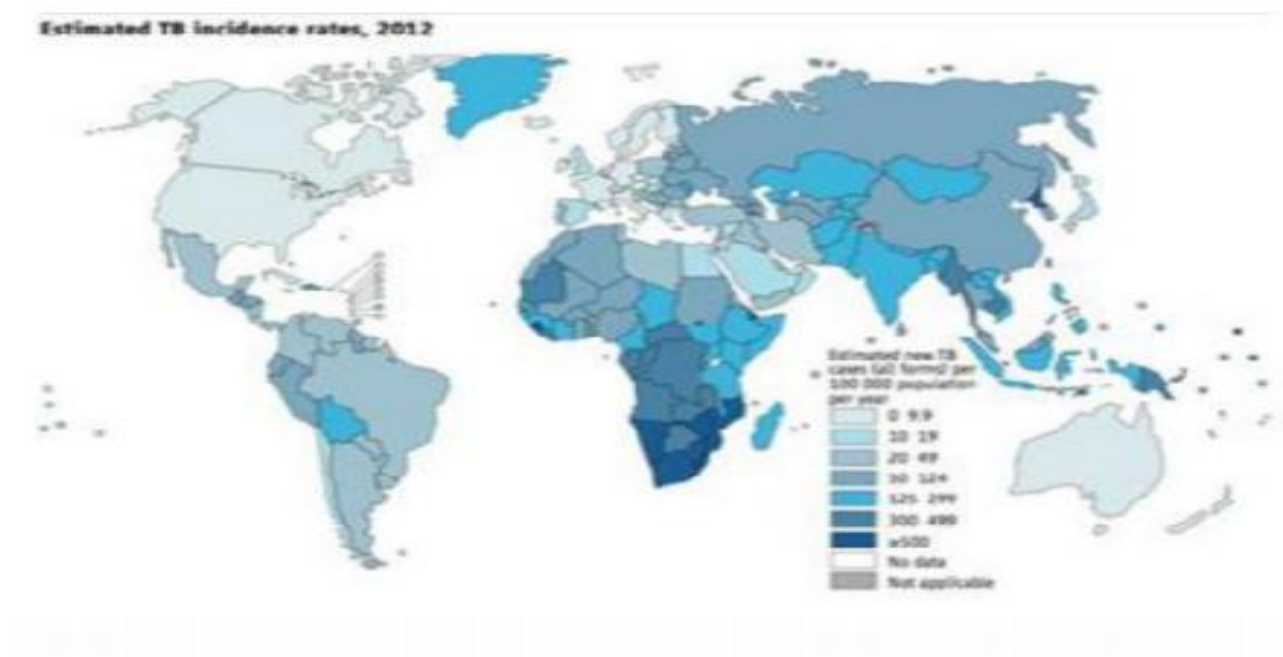


Figure1: Répartition de la tuberculose dans le monde 2012

Au Maroc, 26 000 à 27 000 nouveaux cas de tuberculose toutes formes sont dépistés annuellement depuis quelques années. L'incidence cumulée de la tuberculose toutes formes était toujours supérieure à 100 cas pour 100000 habitants. Ce n'est qu'à partir de 2000 que cette incidence est inférieure à 100 cas pour 100000 habitants. L'incidence cumulée la plus élevée a été enregistrée dans les régions du grand Casablanca (127) nouveaux cas pour 100000 habitants, de Tanger Tétouan (120), de Rabat-Salé-Azemmour-Zaër (111) et de Fès-Boulemane (105) [2, 3].

En 2012, un total de 27437 nouveaux cas de tuberculose toutes formes confondues a été notifié au Maroc, soit une incidence de 83 nouveau cas par 100000 habitants et 35 nouveau cas de TPM+ par 100000 habitants. La forme la plus fréquente est la tuberculose extra pulmonaire avec 13122 cas (47,8%) contre 11572 cas (42,2%) de TPM+, 2343 (8,5%) TPM - et 400 cas (1,5%) de PIT [10].

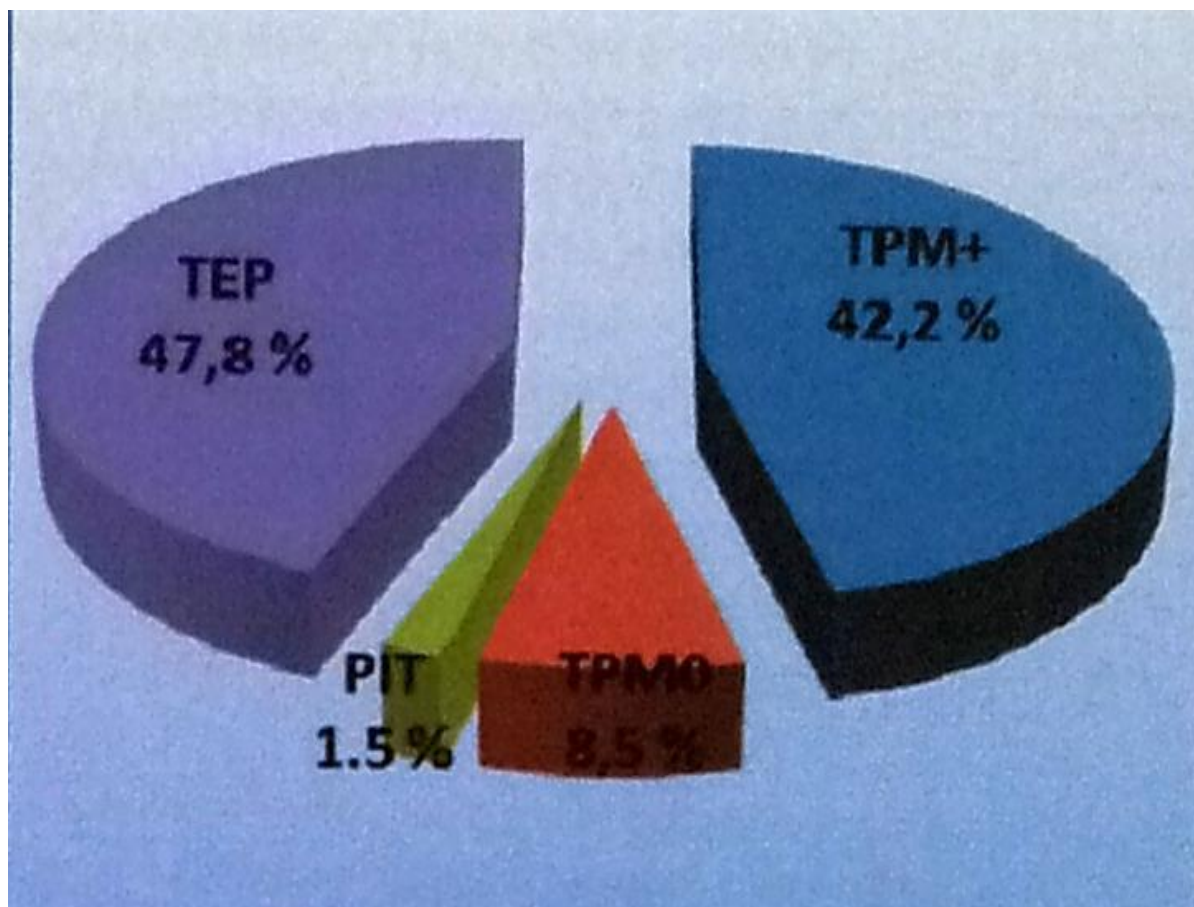


Figure2 : Répartition des cas de tuberculose par formes, Maroc 2012 [10]

Répartition des TEP par forme

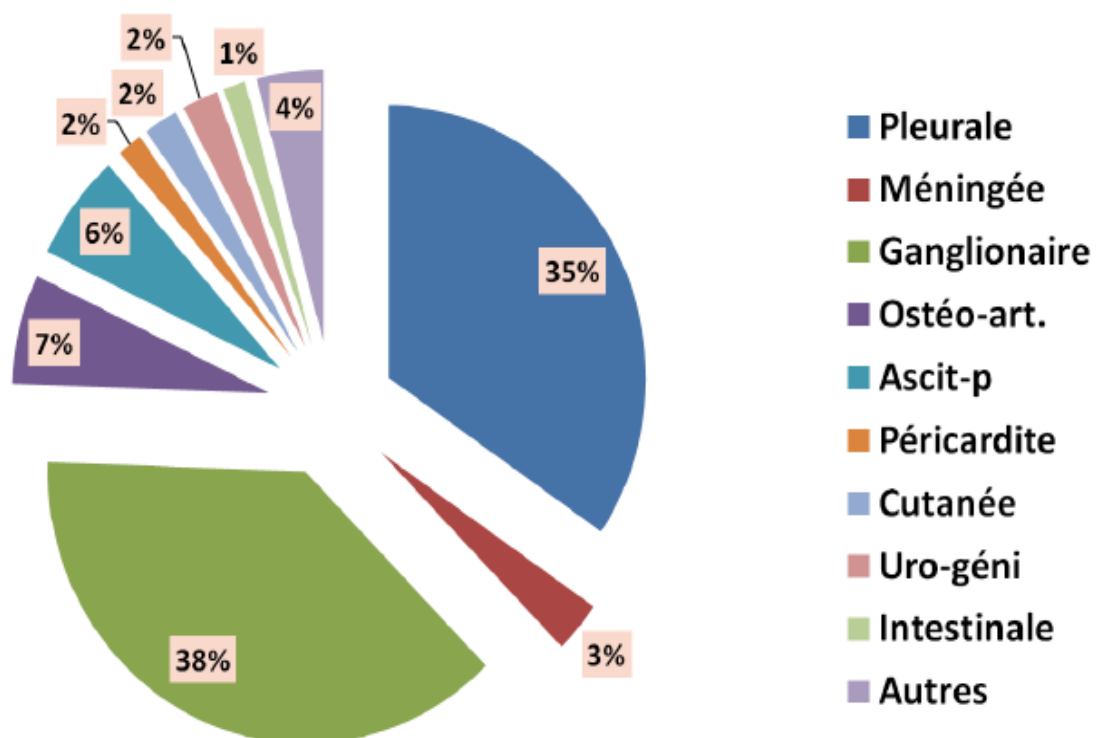


Figure3 : Rapport annuel sur l'épidémiologie de la TB au Maroc, 2015, DECM [10]

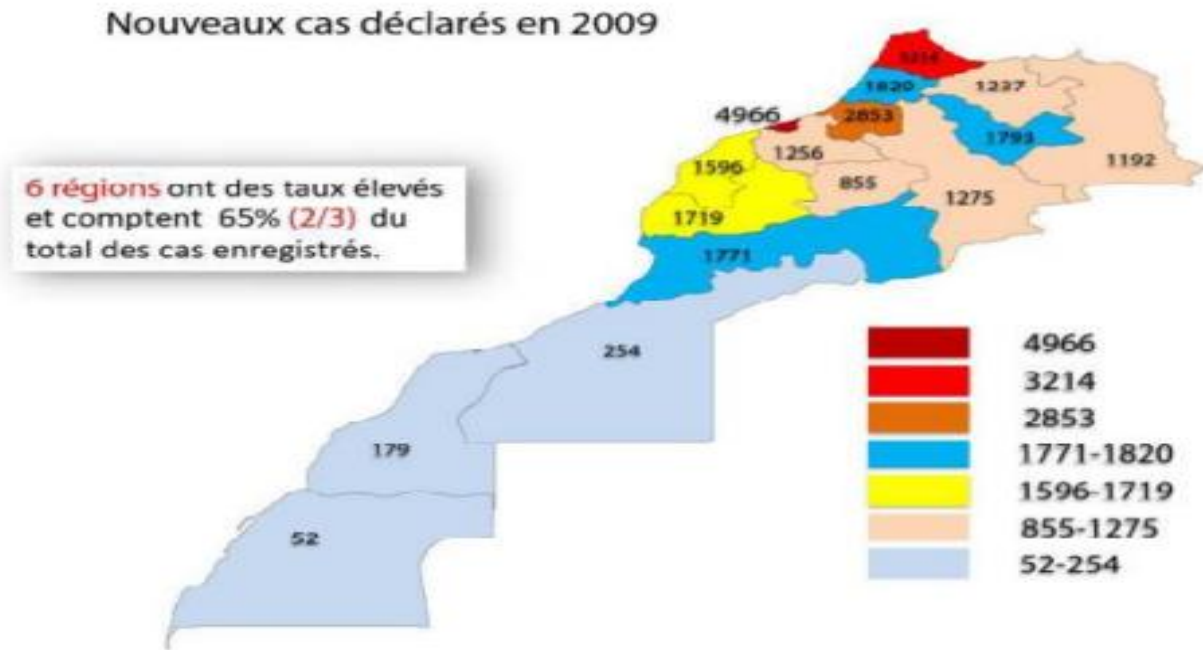


Figure 4: Nouveaux cas de tuberculose déclarés, Maroc 2009 [2]

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

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

PHYSIOPATHOLOGIE

La tuberculose est une maladie infectieuse qui peut atteindre tous les organes, dont l'agent causal est le *Mycobacérium Tuberculosis* ou Bacille de Koch (BK). Il existe 3 types: *hominis*, le plus fréquent, *bovis* et *africanum*. Ce bacille est découvert en 1882 par Rober Koch.

I. Déroulement de l'infection [5]

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

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

II. La tuberculose pulmonaire [5]

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

Elle peut survenir à tout âge, dans les pays à haute prévalence, les adultes de 20 à 35 ans constituent la tranche d'âge la plus affectée.

Une toux persistante associée à d'autres signes: fièvre, sueurs nocturnes, asthénie, anorexie, perte de poids et hémoptysie, constituent le tableau clinique classique. Ces symptômes inquiètent habituellement le patient et ses proches. La rapidité du diagnostic dépend de l'accessibilité des services de santé à la population et les moyens de diagnostic disponibles.

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

III. La tuberculose extra-pulmonaire [5]

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

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

- Miliaire tuberculeuse disséminée.
- Méningite tuberculeuse.

D'autres mettent en jeu le pronostic fonctionnel :

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

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

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

L'atteinte multifocale peut résider dans le fait que les patients sont soumis à une infestation massive (intensité de la transmission) ou à un retard au diagnostic qui permettait à la maladie de disséminer aux différents organes [6].

DIAGNOSTIC POSITIF

I. Clinique:

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

1. Facteurs favorisants :

- Facteurs liés à l'environnement :

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

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

- Facteurs liés à l'individu :

L'altération des défenses immunitaires facilite l'expression de la tuberculose.

- Situations de précarité :

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

- Age :

Avec l'âge, les capacités de réponse immunitaire sont diminuées. Cette baisse progressive de l'immunité naturelle favorise la réactivation endogène de la tuberculose. [7]

- Coïnfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

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

- Traitements immunosuppresseurs :

Le rôle d'une corticothérapie, d'une chimiothérapie anticancéreuse ou de tout autre traitement immunosuppresseur dans la réactivation clinique d'une tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire est bien connu. [8]

2. Signes généraux :

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

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

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

3. Signes cliniques respiratoires:

La tuberculose extra pulmonaire peut être associé ou non à une atteinte pulmonaire.

Les signes respiratoires fonctionnels sont dominés par :

- **la toux** qui devient de plus en plus fréquente au cours des semaines et ne cède pas aux traitements symptomatiques. Elle peut être productive ou non productive.
- **Les hémoptysies** ne surviennent que dans 10 % des cas, mais inquiètent le malade et orientent rapidement vers le diagnostic.
- **La dyspnée** traduit une forme évoluée de la maladie.
- **Les douleurs thoraciques** sont peu fréquentes.

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

4. Signes cliniques extra-respiratoires:

Un examen clinique approfondi est nécessaire, à la recherche de localisations extra pulmonaires. Ces signes sont très nombreux et dépendent de la localisation de la maladie

a. Tuberculose ganglionnaire [9, 10, 11] :

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

Elle touche aussi bien les ganglions périphériques que profonds de manière unilatérale ou bilatérale. Les aires ganglionnaires périphériques les plus fréquemment atteintes sont les aires cervicales, supra claviculaires, sous-mandibulaires et axillaires.

Au début les adénopathies prennent souvent l'aspect de masse de consistance dure, non mobile, douloureuse et inflammatoire. Elles évoluent vers la fistulisation spontanée à la peau, laissant sourdre un pus blanchâtre (Le caséum). Cette fistulisation guérit difficilement, expliquant la cicatrice en écrouelles.

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

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

L'échographie abdominale et le scanner thoraco-abdomino-pelvien peuvent servir au bilan d'extension de la tuberculose notamment au niveau des ganglions profonds en montrant des nécroses caséeuses caractérisées par des zones centrales hypo échogènes, hypo denses [12,13].

b. Tuberculose pleurale [14, 15, 16] :

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

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

L'examen physique retrouve:

- Une abolition des vibrations vocales à la palpation.
- Une matité franche hydrique à la percussion.
- Une abolition ou diminution du murmure vésiculaire sur toute la hauteur de l'épanchement à l'auscultation

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

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

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

c. Tuberculose urogénitale [17, 18,19] :

Les atteintes génito-urinaires représentent 16% des tuberculoses extra-pulmonaires [4]. Le BK atteint les reins par voie hématogène le plus souvent à partir d'un foyer pulmonaire.

Les bacilles se logent au niveau de la jonction cortico-médullaire et forment des granulomes, qui peuvent rester stables pendant plusieurs années et se réactiver par la suite et occasionner une papillite.

Au stade initial le malade est asymptomatique. Avec la progression de la maladie, il peut se produire une nécrose papillaire avec formation de cavités, destruction du parenchyme rénal et extension au système collecteur. L'atteinte urétérale peut induire une hydronéphrose. C'est surtout avec l'atteinte de la vessie que le malade devient symptomatique avec pollakiurie, douleur mictionnelles et/ou hématurie. La pyurie avec ECBU stérile est caractéristique.

L'atteinte génitale chez l'homme se manifeste par une masse au niveau d'un testicule. Il s'agit en fait d'une lésion épидидymaire qui augmente de volume et devient dur et sensible à la palpation. Mais l'aspect est plus évocateur en cas de lésion bipolaire, voire de lésion de tout l'épididyme donnant l'aspect en «< cimier de casque >». Le canal déférent peut être en masse. Le toucher rectal recherchera des lésions génitales profondes: noyaux prostatiques irréguliers, vésicules séminales tendues.

Chez la femme la tuberculose génitale est souvent asymptomatique et découverte le plus souvent lors des investigations gynécologiques liées à une infertilité.

Elle peut atteindre l'endomètre et les trompes de Fallope. La patiente présente des douleurs pelviennes, des troubles menstruels, une dyspareunie et des leucorrhées. Le diagnostic repose sur l'hystérosalpingographie et la biopsie de l'endomètre.

Le diagnostic de la maladie tuberculeuse urogénitale repose sur [19,110] :

- Le bilan biologique comporte un examen cytbactériologique des urines (Réalisé trois jours de suite à la recherche d'une bacillurie ou d'une leucocyturie aseptique ou à germe banal) et une évaluation de la fonction rénale (urémie, créatinémie).
- Le bilan radiologique comporte au moins une urographie intraveineuse (UIV) et une échographie. Une tomodensitométrie (TDM) voir une imagerie par résonance magnétique (IRM), sont demandées selon le siège des lésions et les difficultés diagnostiques rencontrées. Parfois une urétrocystographie rétrograde (UCR) ou une uretéropyélographie antérograde (UPA) ou rétrograde (UPR) sont nécessaires pour faire l'inventaire du bilan lésionnel.

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

d. Tuberculose ostéo-articulaire [20,21] :

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

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

L'infection touche l'os spongieux hautement vascularisé, puis s'étend vers le disque intervertébral, et la vertèbre adjacente [18]. Les symptômes initiaux associent la présence d'une douleur rachidienne localisée et reproductible à la palpation. Elle est exacerbée par la toux irradiant parfois selon les racines à type de névralgie cervico-brachiale, de cruralgie ou de sciatalgie. Ces douleurs sont évocatrices par leur début insidieux et progressif, et leur caractère mécanique.

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

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

Elles sont mal limitées, parfois en miroir, et peuvent aboutir à un tassement corporel cunéiforme antérieur respectant généralement le mur postérieur [21]. Le scanner avec injection de produit de contraste montre une hypodensité discale très évocatrice.

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

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

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

e. Tuberculose du système nerveux central :

L'atteinte du système nerveux est une expression la plus sévère de la tuberculose, elle représente 8%++ des atteintes extra-respiratoires [4].

Elle reste une cause majeure de morbidité et de mortalité dans les pays en voie de développement, elle représente 10 à 30 % des lésions expansives intracrâniennes [22]. Son mauvais pronostic impose la mise en œuvre de tous les moyens permettant d'avoir un diagnostic précoce afin de débiter rapidement un traitement spécifique.

La tuberculose neuro-méningée est une affection extrêmement hétérogène dans sa présentation clinique et radiologique, de ce fait le diagnostic est assez souvent porté avec beaucoup de retard et les erreurs de diagnostic ne sont pas rares.

Les signes cliniques observés sont : fièvre au long cours, altération de l'état général, syndrome méningé, troubles de la conscience, paralysie des nerfs crâniens, signes d'atteinte basilaire, convulsion, hémiplégie et autres déficits neurologiques, syndrome d'hypertension intracrânienne, douleurs radiculaires, troubles sphinctériens...

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

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

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

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

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

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

Seul un diagnostic précoce et un traitement initié suffisamment tôt sont garants d'un bon pronostic. De ces faits, en cas de présomption de tuberculose du SNC, un traitement d'épreuve est démarré rapidement en attendant que le diagnostic soit confirmé ou infirmé par l'examen (culture de BK, PCR) du LCR ou de tous autres prélèvements biologiques.

f. Tuberculose digestive [27, 28, 29].

Elle représente environ 6% des tuberculoses extra pulmonaire [7], elle est péritonéale devant les atteintes intestinales, hépatique et splénique.

❖ La tuberculose péritonéale:

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

❖ La tuberculose intestinale:

Concerne principalement la région iléo caecale et le colon ascendant. Elle se manifeste par des douleurs abdominales variables ou un véritable syndrome de Koenig (douleurs abdominales autour de l'ombilic, d'intensité croissante, cèdent après une débâcle de selles et de Gaz), associés à des diarrhées liquidiennes ou pâteuses ou une constipation entrecoupée de débâcles diarrhéiques.

La coloscopie observe des ulcérations, des nodules ou des sténoses.

❖ La tuberculose hépatique:

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

❖ La tuberculose splénique:

Est rarement isolée et survient en général en cas d'atteinte multiviscérale. La symptomatologie est dominée par une fièvre, des sueurs nocturnes et l'altération de l'état général. La splénomégalie est inconstante. L'échographie met en évidence des formations hypo-échogènes de taille variable plus ou moins disséminés, un abcès de la rate. Le diagnostic repose sur l'histologie après ponction biopsie écho-guidée par la mise en évidence de granulomes tuberculoïdes avec nécrose caséeuse.

g. Tuberculose cutanée :

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

Le diagnostic de la tuberculose cutanée repose sur un faisceau d'arguments épidémiologique, clinique, histologique et confirmé par l'isolement de bacille. Parfois, l'épreuve thérapeutique qui entraîne la disparition des lésions en quelques semaines affirme l'origine tuberculeuse de la maladie.

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

❖ Tuberculoses vraies :

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

❖ Tuberculides :

- Tuberculides papilleuses et papillonécrotiques.
- Lichen scrofulosorum

h. Tuberculose péricardique [18] :

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

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

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

i. Tuberculose oculaire [33, 34] :

Les atteintes oculaires représentent 1 à 2% des atteintes extra-pulmonaire. Toutes les structures de l'œil, à l'exception du cristallin, peuvent être concernées.

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

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

j. Autres formes rares:

❖ La tuberculose laryngée : [120]

Il s'agit le plus souvent d'une localisation secondaire à la dissémination hématogène. Elle se manifeste cliniquement par une dysphonie traînante intermittente. La laryngoscopie montre des lésions variant du simple érythème à l'ulcération éventuellement accompagnée de masses ressemblant à un carcinome. Une hypertrophie des cordes vocales avec des ulcérations.

❖ La tuberculose thyroïdienne :

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

II. Para clinique :

1. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) [35,36, 37]

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

- ❖ Pour réaliser un test tuberculinique, on utilise le plus souvent :
 - La tuberculine PPD-RT 23 additionnée de Tween 80 et présentée en solution à conserver au froid, dont l'injection intradermique de 0,1 ml de la solution correspond à 2 unités internationales de tuberculine RT 23.
 - La tuberculine de l'institut pasteur IP48, livrée en boîtes contenant des flacons de tuberculine purifiée lyophilisée et des ampoules de 1 ml de solvant.
- ❖ La technique d'injection est simple, mais doit être rigoureusement respectée. Le test tuberculinique est pratiqué au niveau de la face antérieure de l'avant-bras au niveau du tiers moyen de sa ligne médiane.
- ❖ On procède à la lecture du test tuberculinique 72 heures après l'injection, la technique de la lecture consiste à :
 - Observer d'abord, au point d'injection, l'aspect et la couleur de la peau, celle-ci peut être normale ou surélevée par une papule plus ou moins rouge en son centre. Cette papule peut être entourée d'une grande aréole rouge qui est surmontée, parfois, de quelques phlyctènes.
 - Pour mesurer le résultat du test, on ne s'occupe que d'un seul aspect de la réaction qui est l'induration.

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

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

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

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

La sensibilité et la spécificité du test tuberculinique sont peu satisfaisantes [36].

❖ Le test tuberculinique peut apparaitre faussement positif sans qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse en cas de [37,38, 39] :

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

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

- une erreur technique (tuberculine altéré, injection trop profonde, lecture très tardive, diamètre d'induration sous-estimé).

- La réalisation du test pendant la phase pré-allergique d'une tuberculose

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

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

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



Figure 5 : Technique d'injection intradermique

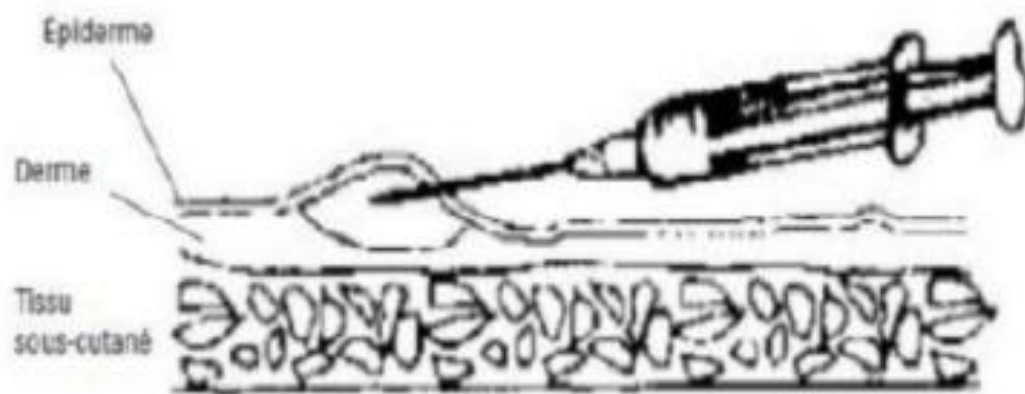


Figure 6 : Technique d'injection intradermique [35]



Figure 7 : Technique d'interprétation d'une intradermoréaction à la tuberculine

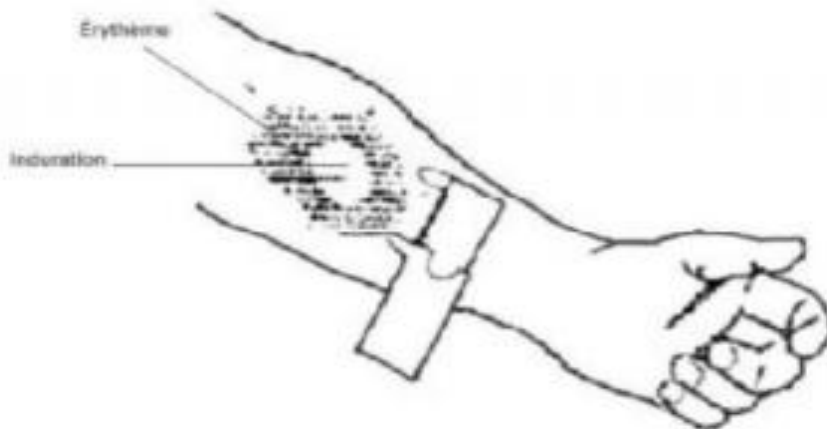


Figure 8: Schéma de lecture d'une intradermoréaction [35]

2. Biologie [40] :

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

3. Bactériologie :

a. l'examen direct [41] :

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

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

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

b. La culture [41] :

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

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

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

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

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

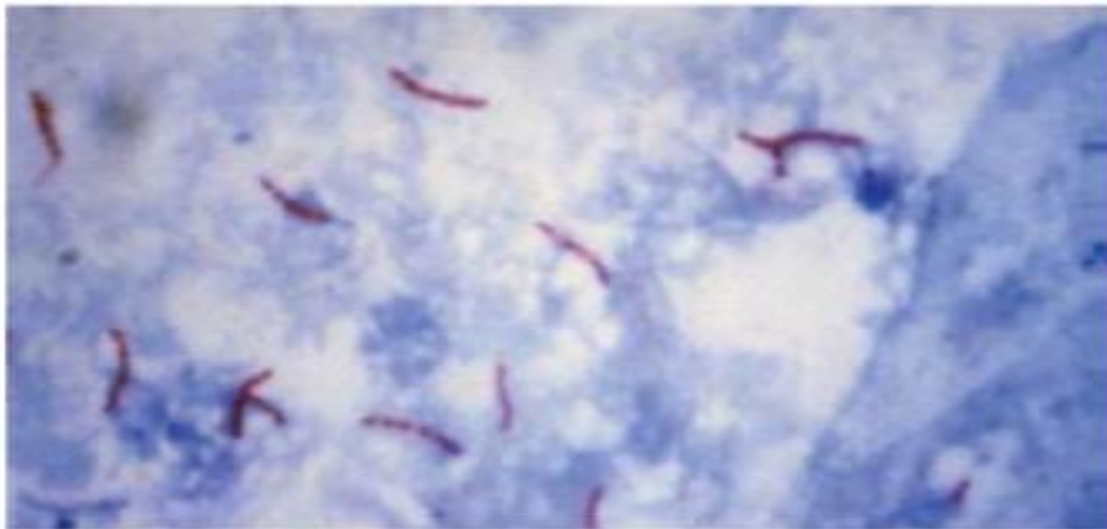


Figure 9 : examen direct : cette photomicrographie montre des bacilles de *M.tuberculosis* repérés par la méthode de coloration de ziehl-Nelson (grossissement 1000*)

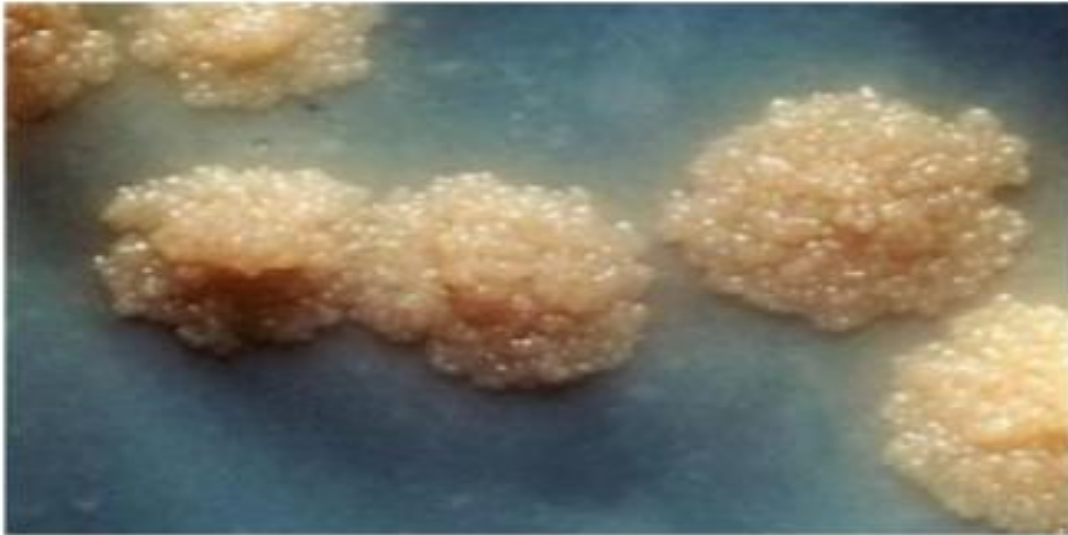


Figure 10: culture de mycobacterium tuberculosis : colonie en 'chou-fleur'

4. Histologie : [42,43]

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

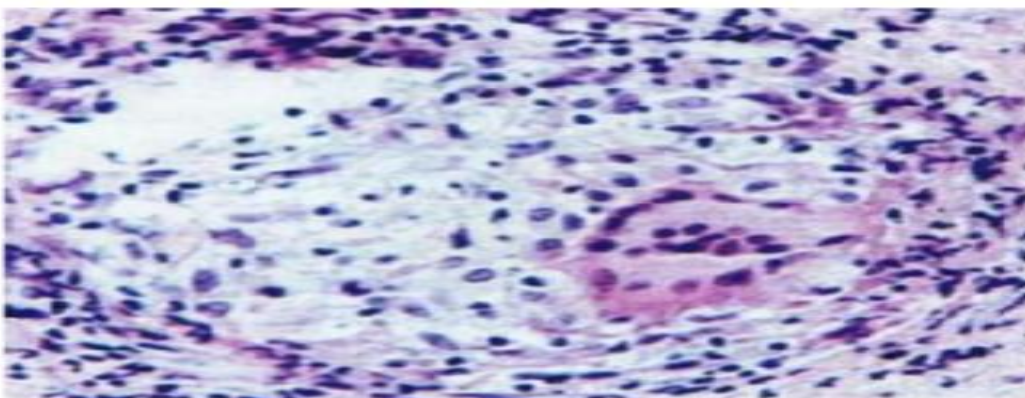


Figure 11: Inflammation granulomateuse avec cellules épithélioïdes, cellules géantes et nécrose caséuse.

5. Techniques récentes:

a. Tests sanguins (tests IFN-γ) :

❖ Principe des tests :

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

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

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

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

- QuantiFERON-TB® Gold, mesure par E IFN produite en réponse à ces mêmes antigènes auxquels est ajouté un antigène supplémentaire des *Mycobacterium tuberculosis* le TB7, 7.

❖ **Interprétation des tests :**

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

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

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

b. La détection radiologique en milieu liquide :

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

c. Sondes nucléiques [40]

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

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

d. Méthodes d'amplification génique GeneXpert® [5] :

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

Ce système a apporté la preuve qu'il pouvait détecter la tuberculose dans la majorité des échantillons à frottis négatif et dépister la résistance à la rifampicine en 90 minutes.

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

e. Sérologie :

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

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

6. Imagerie [55, 56]

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

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

a. Tuberculose pulmonaire:

L'atteinte pulmonaire lors de la tuberculose extra pulmonaire est facilement diagnostiquée par la radiographie thoracique, qui montre des images typiques associant des opacités nodulaires plus ou moins confluentes, des infiltrations péri-broncho-vasculaires et des cavitations.

Les lésions touchent avec une grande prédilection le segment postérieur du lobe supérieur ou le segment apical du lobe inférieur. Une rétraction des lobes supérieurs témoigne de l'ancienneté de l'infection. Les calcifications ne sont observées que sur les lésions anciennes. Chez les personnes âgées, les tuberculoses lobaires inférieures sont plus fréquentes, d'autres aspects radiologiques peuvent être observés.

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

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

Les formes pneumoniques de tuberculose sont des formes graves. Dans les formes atypiques, c'est la non-régression des signes qui avaient initialement fait évoquer une infection respiratoire banale qui attirera l'attention. La récupération de clichés anciens et l'analyse évolutive des lésions est un élément important du diagnostic de ces formes.

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

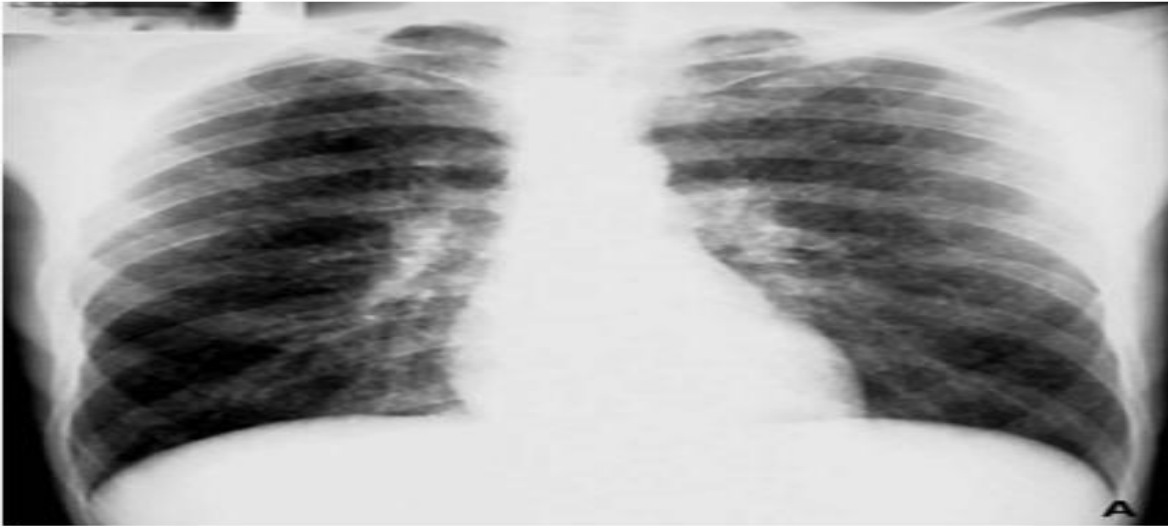


Figure 12 : Radiographie du thorax face : Tuberculose pulmonaire (TP) miliaire. Aspect typique de nodules diffus multiples



Figure 13: radio de thorax de face : pleurésie de moyenne abondance à droite

b. Tuberculose extra pulmonaire :**❖ Tuberculose pleurale :**

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

❖ Tuberculose péricardique :

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

❖ Tuberculose ganglionnaire médiastinale:

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

❖ Tuberculose osseuse :

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

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

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

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

Les infections responsables de réactions granulomateuses sont nombreuses:

1. Autres mycobactérioses:

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

2. Infections bactériennes ou apparentées:

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

a. Listeria:

L'infection à *Listeria monocytogenes* se fait par le biais d'aliments contaminés.

Le diagnostic se fait par l'examen direct et surtout par la culture des prélèvements (hémocultures, LCR, selles).

b. Typhoïde et autres salmonelloses:

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

c. Yersinioses:

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

d. Syphilis:

L'élimination des tréponèmes fait intervenir macrophages et lymphocytes T. Les atteintes peuvent être granulomateuses, notamment tardivement (forme tertiaire avec gommes). Le diagnostic repose surtout sur la sérologie, toujours positive à 15 jours de la contamination [59].

e. Maladie de Whipple:

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

f. Maladie de Lyme:

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

g. Maladie des griffes du chat:

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

3. Mycoses: Candidose, Cryptococcose et Pneumocystose:

Elles peuvent être responsable d'atteinte granulomateuses localisées ou diffuses.

4. Parasitoses:

a. Schistosomoses (Bilharziose):

Elles sont essentiellement responsables d'atteintes hépato-digestives et génito-urinaires [63].

b. Protozoaires:

❖ Leishmanioses:

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

❖ Toxoplasmose:

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

5. Viroses:

a. Hépatites virales:

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

b. Le virus d'Epstein -Barr EBV:

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

c. CMV:

Des atteintes granulomateuses sont décrites dans le foie (granulomes avec anneau fibrinoïde et inclusions virales) [66,68] ou disséminées chez les sujets immunodéprimés.

d. VIH:

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

TRAITEMENT

I. Traitement curatif :

Le traitement de la tuberculose multifocale repose sur une poly-chimiothérapie antituberculeuse, dont la durée est variable pouvant aller de 6 à 12 mois [69].

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

1. But thérapeutique :

Le but du traitement est de :

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

2. Règles générales :

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

- Supervision directe effective de la prise de tous les médicaments pendant la Phase initiale du traitement.

- Association appropriée de plusieurs antituberculeux, pour éviter l'apparition de résistance.
- Prise unique à jeun le matin de tous les antibacillaires prescrits une heure avant les repas.
- Prise de médicaments pendant une durée suffisamment longue (pour prévenir les résistances post thérapeutiques).
- Les médicaments doivent être administrés à doses adéquates.
- Adaptation des posologies aux fonctions rénale et hépatique.
- Savoir et prendre en charge les effets secondaires liés aux antituberculeux.
- Surveillance régulière : clinique, biologique, radiologique et bactériologique.

3. Bilan pré thérapeutique :

Un bilan pré thérapeutique est nécessaire avant de débiter le traitement.

Il s'agit :

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

4. Moyens thérapeutiques:

4.1. Les antituberculeux :

a. Les antituberculeux de première ligne :

❖ Isoniazide (INH):

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

❖ Rifampicine (R) :

C'est Antibiotique semi synthétique, bactéricide et stérilisant, il agit en inhibant la synthèse de l'acide ribonucléique dans les micro-organismes. Elle est bien absorbée par voie digestive, le pic plasmatique est atteint en une à deux heures, la demi-vie plasmatique est de deux à quatre heures.

Elle est métabolisée rapidement par le foie en désacéthyl rifampicine et est excrétée dans la bile et les urines. Elle diffuse dans le LCR, surtout en cas de méningite, traverse la barrière fœto-placentaire et passe dans le lait maternel.

❖ Pyrazinamide (PZA) :

C'est un dérivé de la nicotamide, il a une action bactéricide sur le bacille tuberculeux. Il possède une activité essentielle sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement.

La résistance secondaire se développe rapidement mais la résistance primaire et croisée avec d'autre antituberculeux est rare. Il est bien absorbé par voie digestive, le pic sérique est atteint en deux heures, sa demi-vie plasmatique est de neuf à dix heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale).

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

❖ **Ethambutol (E) :**

Il a une action bactériostatique sur les mycobactéries. Il agit par interférence avec l'Acide Ribonucléique (ARN) pendant la multiplication du bacille tuberculeux. Son absorption est rapide par voie digestive et le pic sérique est de 5 microgrammes/ml deux à quatre heures après son ingestion. Sa demi-vie plasmatique est de six à huit heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale).

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

❖ **Streptomycine (S) :**

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

❖ Présentation et dosage :✓ Présentations simples :

Tableau 1: Présentations des antituberculeux de première ligne

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

✓ Les présentations combinées :

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

Tableau 2: Les formes combinées des antituberculeux de première ligne

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

❖ Posologie :**Tableau 3:** Posologie des antituberculeux de première ligne

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

❖ Effets secondaires des antituberculeux :

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

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

Tableau 4: Effets secondaires des antituberculeux [5]

Médicament	Fréquents	Occasionnels	Rares
Isoniazide	-	- Hépatite - Réaction cutanée d'hypersensibilité - Neuropathie Périphérique	-Vertiges -Convulsion -Névrite optique -Troubles mentaux -Anémie hémolytique - Agranulocytose - Réaction lupique - Arthralgie - Gynécomastie
Rifampicine	-	- Hépatite - Réaction cutanée - Trouble digestifs - Thrombopénie - Purpura - Etat fébrile - Syndrome grippal	- Dyspnée - Anémie Hémolytique -Insuffisance Rénale
Pyrazinamide	- anorexie - flush - Nausées	- Hépatite - Vomissement - Arthralgie - Hyperuricémie - Réaction cutanée	-Goutte -Photosensibilisation
Ethambutol	-	- Névrite rétrobulbaire - Arthralgie	- Hépatite - Réaction cutanée - Neuropathie Périphérique
Streptomycine	-	- Ototoxicité - Néphrotoxicité	-Réactions cutanées

❖ Interactions médicamenteuses des antituberculeux.

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

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

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

Tableau 5 : interactions médicamenteuses des antituberculeux

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

❖ Les contre-indications des antituberculeux :

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

Tableau 6: Les contre-indications des antituberculeux.

Médicaments	Contre-indications
Isoniazide	- Insuffisance hépatique sévère. - Psychose maniaco-dépressive. - hypersensibilité à l'INH
Rifampicine	- Insuffisance hépatique sévère: obstruction des voies biliaires. - ATCD d'accident immuno-allergique majeurs (choc, purpura, anémie). - Porphyrisme.
Pyrazinamide	- Insuffisance hépatique sévère - Porphyrisme. - Hypersensibilité préexistante
Streptomycine	- Insuffisance rénale. - Grossesse. - Myasthénie. - Atteinte auditive préexistante. - Allergie aux aminosides.
Ethambutol	- Insuffisance rénale importante (clairance de la créatinine <50mg/ml). - névrite optique préexistence, quelle que soit l'étiologie. - hypersensibilité à l'Ethambutol.

b. Les anti-tuberculeux de seconde ligne :

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

Tableau 7: Les antituberculeux de seconde ligne

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

4.2. Moyens adjuvants:

a. La corticothérapie [71]

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

b. Vitaminothérapie B6 :

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

c. Chirurgie et traitements locaux :

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

5. Conduite de traitement[6] :

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

Elle tiendra compte:

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

6. Régimes de traitement des nouveau cas de tuberculose [105]

Tableau 10: Traitement des nouveau cas de tuberculose selon les différentes localisations

<i>Type de tuberculose</i>		<i>Régime</i>
Nouveaux cas	- Les TPM+. - TPMo, TPMoc+, - PI - TEP	2RHZE/4RH
	- La tuberculose neuro-méningée - La tuberculose ostéo-articulaire (y compris le Mal de Pott) - Les formes disséminées et graves de la tuberculose	2RHZE/7RH

Le régime de traitement comporte deux phases :

- Phase initiale : Association de 4 antibacillaires (RHZE) : 6 jours sur 7 pendant 2 mois
- Phase de continuation: Association de 2 antibacillaires (RH) : 6 jours sur 7 pendant une durée allant de 4 à 7 mois selon les formes de tuberculose. (Tableau)

7. Les pathologies associées:

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

a. VIH [2, 72]

Le test rapide du VIH doit être demandé systématiquement en cas de tuberculose. En cas de coïnfection Tuberculose-VIH, la Rifabutine est préférée à la rifampicine.

Le traitement antirétroviral du Sida-maladie par l'association de 3 antivaux :

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

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

L'association antibacillaires-antirétroviraux pose des problèmes particuliers :

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

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

b. Malade ayant une insuffisance hépatique [2] :

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

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

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

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

c. Malade ayant une insuffisance rénale [2]:

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

d. Malade ayant un diabète [2] :

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

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

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

8. Surveillance thérapeutique :

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

La surveillance thérapeutique passe par:

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

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

II. Traitement préventif: [8]

1. Prévention primaire (vaccination) :

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

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

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

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

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

b. Les nouveaux vaccins vivants :

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

2. Prévention secondaire:

a. Chimio prophylaxie [2]

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

Les indications de la chimio prophylaxie antituberculeuse :

- Nouveau-né sans signes cliniques et ou radiologiques évocateurs de tuberculose, et dont la mère présente :
 - Tuberculose pulmonaire contagieuse ou
 - Tuberculose pulmonaire récente (moins de 3 mois) ou
 - Tuberculose pulmonaire aigue ou
 - Tuberculose utérine en fin de grossesse.
- Nourrisson de mère tuberculeuse, avec IDR positive et absence de signes cliniques et ou radiologiques évocateurs de tuberculose.
- sujet atteint d'une maladie chronique sous corticoïde ou Immunosuppresseurs.
- Sujet avec maladie sous anti TNF a.

b. Autres mesures préventives:

- Amélioration du niveau de vie et éducation sanitaire :

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

- Dépistage et traitement des cas :

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

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS

	AGE	Sexe	ATCD: NC/AT	Les signes fonctionnels	IDR	TBKc	Localisation	Confirmation	Terrain	TTT anti-bacillaire	Autre TTT	Evolution
P 1	29 ans	H	NC- / AT-	-F°, Asthénie, AEG -poly ADP	positif	négatif	ganglionnaire	histologie	–	2RHZ/4RH 6mois	–	Favorable
P 2	14 ans	F	NC- / AT-	-F°, Asthénie, AEG -poly ADP	positif	négatif	ganglionnaire	histologie	–	2RHZE/4RH 6mois	–	Favorable
P 3	33 ans	F	NC+ / AT-	-F°, AMG, ADP, AEG, ascite -trouble de transit -toux	négatif	négatif	péritonéale+ digestive+ pleurale	histologie	–	2SRHZ/7RH 9mois	–	Favorable
P 4	50ans	H	NC+ / AT+	-F°, Ascite, AMG, AEG -douleur abdominale, toux -trouble de transit	positif	négatif	Péritonéale	Histologie	IRC	2RHZE/7RH 9mois	Hémodialyse Corticothérapie	Favorable
P 5	27 ans	H	NC+ / AT-	-F°, Ascite, AMG, AEG, toux	positif	négatif	Péritonéale	Histologie	–	2RHZE/7RH 9mois	–	Favorable
P 6	42 ans	H	NC- / AT-	-F°, AEG, AMG, Asthénie -dyspnée, toux -hémoptysie	positif	positif	pleurale+miliaire	Histologie	–	2RHZE/10RH 12mois	corticothérapie	décès après 7 mois de TTT
P 7	58 ans	H	NC+ / AT+	-F°, AMG, hémoptysie, -dyspnée, toux, AEG -Dlr basithoracique	positif	positif	pleurale+ pulmonaire	Histologie	IRC	2RHZE/7RH 9mois	Hémodialyse	Favorable
P 8	33 ans	H	NC- / AT-	-AEG, F° -Lésion cutanée au niveau du Genou	positif	négatif	cutanée	histologie	–	2RHZE/4RH 6mois	–	Favorable

	AGE	Sexe	ATCD: NC/AT	Les signes fonctionnels	IDR	TBKc	Localisation	Confir- mati on	Terrain	TTT anti- bacillaire	Autre TTT	Evolution
P 9	30 ans	H	NC- / AT-	-Fièvre, AEG -dlr testiculaire -ADP	positif	négatif	uro-génitale	ex.bacterio	diabète	2RHZE/7RH 9mois	insulinothérapie	favorable
P 10	17 ans	F	NC-/ AT-	-polyADP, F° toux -AEG	positif	négatif	ganglionnaire	histologie	–	2RHZ/4RH 6mois	–	Favorable
P 11	38 ans	H	NC- / AT-	-F°,ADP, AMG, AEG -Dlr abdo, toux	positif	négatif	digestive (hépatique+ iléo- caecal)	histologie	–	2RHZE/7RH 9mois	–	Favorable
P 12	36 ans	H	NC- / AT-	-AMG, F°, ADP, -AEG, toux	positif	négatif	ganglionnaire	histologie	VIH	2RHZE/4RH 6mois	TTT anti-viral	décès
P 13	40 ans	H	NC- / AT-	-poly ADP -F°,AMG,AEG	négatif	négatif	ganglionnaire	histologie	VIH	2RHZE/4RH 6mois	TTT anti-viral	Favorable
P 14	38 ans	H	NC- / AT-	-F°, orchite, -hématurie, AEG	négatif	négatif	uro-génitale	ex.bacterio	VIH	2RHZE/7RH 9mois	TTT anti-viral	Favorable
P 15	63 ans	H	NC- / AT-	-Asthénie, F° -AMG, AEG, toux -poly ADP	négatif	négatif	ganglionnaire	ex.bacterio	VIH, trouble psychiq ue	2RHZE/7RH 9mois	TTT anti-viral, TTT antidépresseur	échec
P 16	32 ans	F	NC+ /AT-	-F°, poly ADP, -AMG, toux -Asthénie, AEG	positif	négatif	ganglionnaire	ex.bacterio	VIH	2RHZE/4RH 6mois	TTT anti-viral	Favorable

MATERIELS ET METHODES

I.Objectifs :

Les objectifs de notre étude sont:

- Réaliser une étude descriptive de la tuberculose extrapulmonaire en tant qu'entité.
- Analyser l'aspect épidémiologique, et clinique de la tuberculose extrapulmonaire en fonction de la localisation.

II.Matériels et Méthodes :

Type de l'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 16 cas de tuberculoses extrapulmonaires, colligées au service de Médecine interne de l'Hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès sur une période de 10 ans (avril 2006 – Janvier 2016).

Critères d'inclusion :

Tous les patients atteints de la tuberculose extrapulmonaire hospitalisés au service de médecine interne de l'Hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès sur la période étudiée dont le diagnostic a été confirmé par une preuve histologique ou bactériologique.

Critères d'exclusion :

Les patients hospitalisés pour suspicion de tuberculose, mais dont le diagnostic a été écarté pendant l'hospitalisation ont été exclu.

Les patients dont le diagnostic a été jugé probable en l'absence des arguments histologiques ou bactériologiques de confirmation ont aussi été exclu.

Recueil des données

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

Fiche d'exploitation

I. Identité :

-N° IP :	Date d'hospitalisation
-Nom et Prénom :	
-Age :	-Sexe : ☐ Homme ☐ Femme
-Origine ethnique :	-Milieu de vie : ☐ Rural ☐ Urbain
-Etat civil: ☐ Célibataire ☐ Marié ☐ Veuf ☐ Divorcé	
-Profession :	
-Statut vaccinal :	-Niveau socio-économique :

II. Les Antécédents :

1- Personnels :	
-Tuberculeux : -☐Notion de traitement antibacillaire antérieur pour : ☐Tuberculose pulmonaire ☐ Extra pulmonaire si oui, Localisation : -☐Notion de contagé tuberculeux récent (moins de 2ans)	-VIH : ☐ Non ☐ Oui : ☐ Sous traitement -Diabète : ☐ Non ☐ Oui : ☐ Sous traitement -☐ Insuffisance rénale chronique -☐ Néoplasie associée : -Traitement : Antérieur Immunosuppresseur ☐ ☐ Corticothérapie ☐ ☐ Autre
C- Toxicomanie ☐ Tabac ☐ Alcool ☐ Autre ☐	
2-Familiaux : ☐ Tuberculose pulmonaire ☐ tuberculose extra-pulmonaire	

III. Circonstance de détection de la tuberculose

- ☐ Les symptômes de la maladie
- ☐ Découverte fortuite lors d'un bilan
- ☐ Dépistage autour d'un sujet contact

IV. Diagnostic :

- ☐ Confirmé ☐ Probable

-Localisation :**A. Clinique****Signes généraux :**

- ☐ Fièvre ☐ frisson ☐ sueurs nocturnes
- ☐ Asthénie ☐ anorexie
- ☐ Amaigrissement chiffré à :
- Etat général : ☐ bon ☐ ABEG ☐ MEG
- Autre :

Signes fonctionnelle

- ☐ Toux ☐ dyspnée ☐ hémoptysie
- ☐ Douleur thoracique ☐ expectoration
- ☐ dysphonie
- ☐ Adénopathie si oui localisation
- Signes uro-génital :
- ☐ Pollakiurie ☐ hématurie ☐ brulure mictionnelle ☐ pyurie
- ☐ Douleur pelvienne chronique ☐ trouble menstruel ☐ dyspareunie
- signes neurologiques :
- ☐ Déficit neurologique en foyer ☐ Convulsion
- ☐ Syndrome d'hypertension intracrânien ☐ Autre :.....
- ☐ Trouble de la conscience
- signes d'atteinte articulaire :
- ☐ Douleur rachidienne localisée
- ☐ Déformation vertébrale
- ☐ Arthralgie localisée
- ☐ Gonflement articulaires : localisé diffuse

-signes digestifs :

☐ Trouble de transit ☐ douleur abdominale

-signes cutanés ☐ , si oui siège :

- Autre :

Signes physiques :

Poids : Taille : IMC : FC : FR : TA :

Température : ☐ fébrile ☐ subfébrile ☐ apyrétique

-examen pleuro-pulmonaire :

☐ Syndrome d'épanchement pleural ☐ autre :

-examen cardiovasculaire :

☐ Souffle cardiaque ☐ autre :

-Adénopathie ☐ non ☐ oui

Si oui, Localisation :diamètre :

. ☐ Mobile . ☐ Fixe . ☐ Inflammatoire

. Consistance : ☐ dure ☐ mou

-examen uro-génital :

☐ Masse au niveau testiculaire

☐ Masse palpable au toucher rectale

☐ Masse palpable au toucher vaginale

☐ Autre :

-examen ostéo-articulaire :

☐ Douleur rachidienne localisée à la palpation

☐ Reflexes ostéo-tendineux : ☐ symétrique ☐ asymétrique ☐ absent

☐ Douleur articulaire à la palpation

☐ Raideur articulaire : si oui ☐ localisée ☐ diffuse

-examen neurologique :

☐ Raideur de la nuque

☐ Déficit neurologique

☐ Autre :.....

-examen digestif :

☐ Sensibilité abdominale

☐ Hépatomégalie

☐ Splénomégalie

☐ ascite

-Autre :

B. Paradinique :

-biologie :

*NFS : Hb :..... VGM :..... CCMH :..... GB :..... LYMPH :..... PLAQ :.....

*VS :..... CRP :..... Fébrinogène :.....

*Protidémie :

*transaminase : ASAT :..... ALAT :.....

*Urée :..... * Créatinémie :..... *glycémie

*Ionogramme sanguin : Na+ :..... k+ :..... Cl :.....

Ca+ :..... phosphore :..... Mg+ :.....

*Ionogramme urinaire : Na+ :..... k+ :.....

*bilan martial : fer sérique :..... ferritine

*sérologie : HIV :..... Autre

-IDR (intradermoréaction à la tuberculine) :

☐ Positive

☐ négative

☐ faiblement négative

-bactériologie : BK :

Culture :

- ☐ Quantiféron

- ☐ PCR

-histologie : site de biopsie :

Résultat :

-imagerie :

*radiographie thoracique: effectuée ☐ Non ☐ Oui

Si oui, les signes radiologiques de tuberculose : ☐ Oui ☐ Non

I *radiographie du rachis : ☐ non ☐ oui

Si Oui, résultat :

*Echographie abdominale : effectuée ☐ Non ☐ Oui

Si oui résultat :

*échographie testiculaire : effectuée ☐ Non ☐ Oui

*TDM/IRM :

. Cérébrale :

. Thoracique:

. Abdominale:

*Autre :

V. Traitements :

A- Traitement anti-bacillaire

-Traitement prescrit :

-La durée du traitement :

-Date de début traitement : - date de fin de traitement :

-Observance : ☐ bonne ☐ mauvaise ☐ inconnue

-Evolution :

☐ Guérison ☐ Échec ☐ Décès

☐ Abandon du traitement ☐ Traitement en cours

☐ Résultat inconnu

B- Autre traitement associée :

- ☐ traitement antirétroviral (HIV) :
- ☐ insulinothérapie :
- ☐ les Anti diabétique Oraux :
- ☐ corticothérapie :
- ☐ immunosuppresseur :
- Autre :

Exploitation des données

Les données étaient recueillies sur des fiches d'exploitations préalablement imprimées, puis saisies sur un fichier Microsoft office Excel 2013 qui regroupait l'ensemble des paramètres.

L'analyse statistique rétrospective a consisté en une étude analytique des cas de tuberculoses extra pulmonaires selon les paramètres suivants :

- Le sexe.
- La tranche d'âge.
- Le terrain : contage tuberculeux, statut vaccinal, les antécédents personnels de tuberculose ou autres maladies (statut sérologique rétroviral, diabète, IRC...)
- Les aspects cliniques et paracliniques.
- Localisations de la tuberculose.
- Les aspects thérapeutiques et évolutifs.

RESULTATS

I. Aspects épidémiologiques :

1. Sexe:

Tableau 8: répartition des patients selon le sexe

sexe	Nombre	Fréquence
Masculin	12	75%
Féminin	4	25%
Total	16	100%

Dans notre série, on note une prédominance masculine avec une incidence de 75 %, alors que seulement 25% des cas sont de sexe féminin, avec un sexratio de 3.

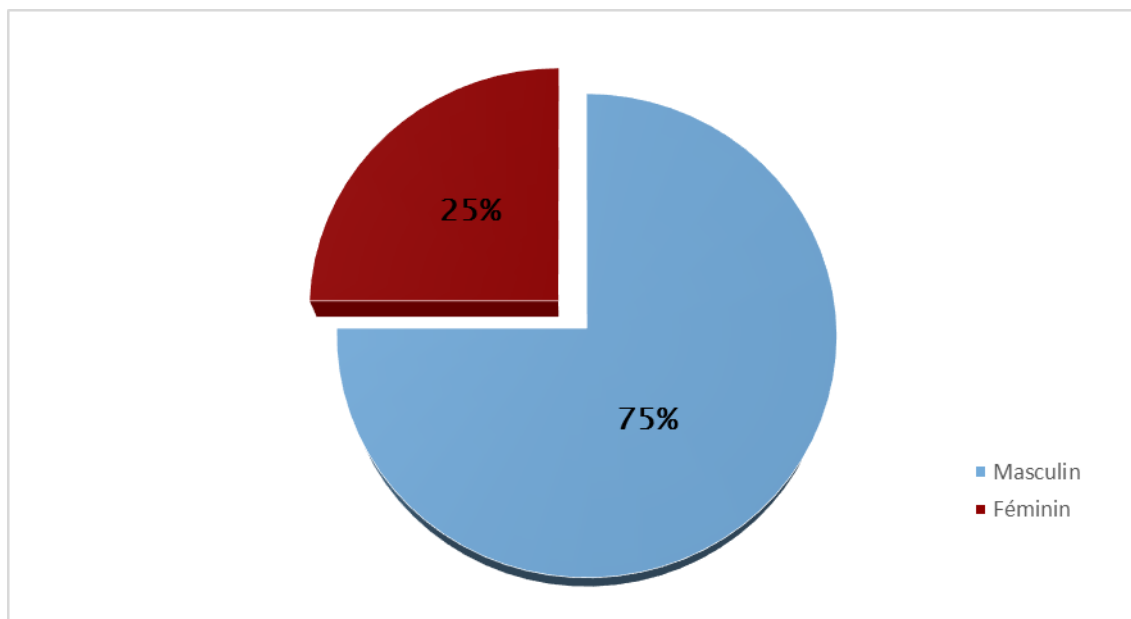


Figure 14 : répartition des malades selon le sexe

2. âge:

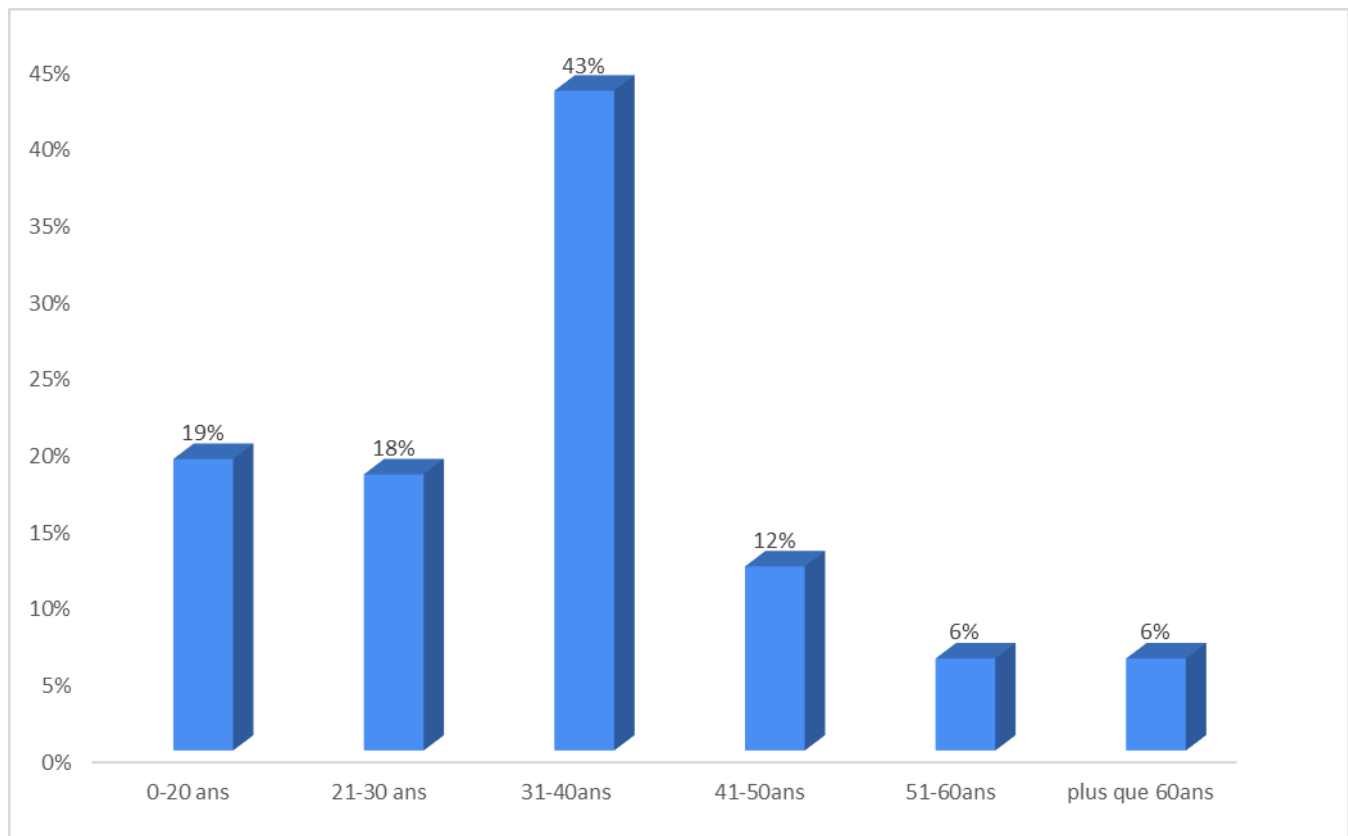


Figure 15: répartition des cas selon la tranche d'âge

La tuberculose est une maladie de l'adulte jeune, dans notre étude 62,5 % des patients se situent dans la tranche d'âge de 14-40 ans. L'âge moyen était de 38 ans avec des extrêmes allant de 14 à 63 ans.

3. Notion de contage tuberculeux :

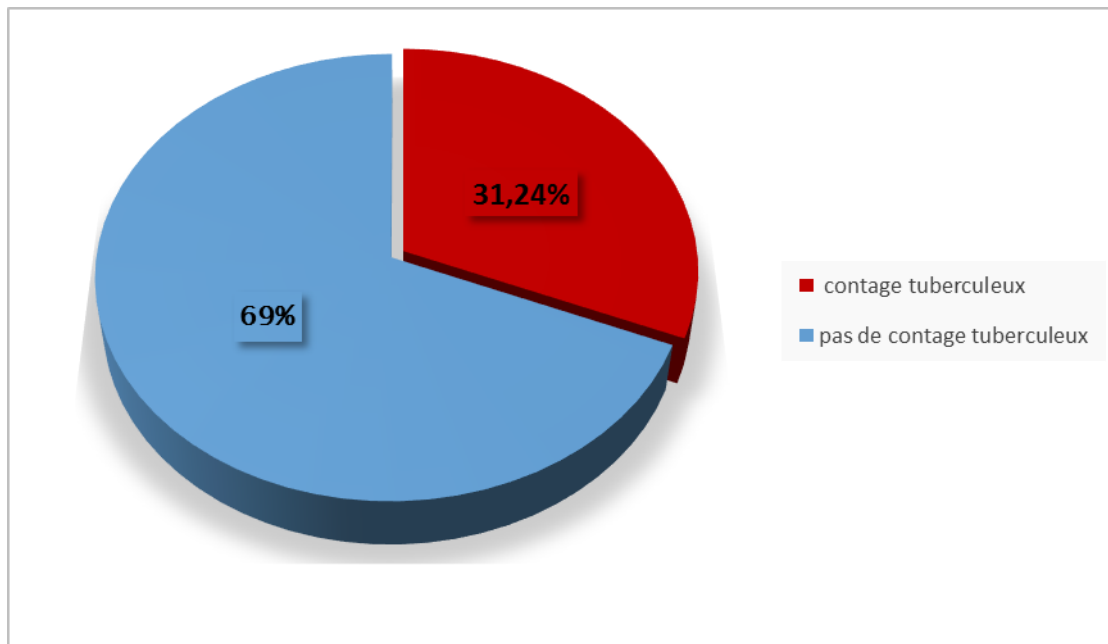


Figure 16 : Répartition des patients selon le contage tuberculeux

Dans notre étude la notion de contage tuberculeux a été retrouvée chez 5 patients, soit une fréquence de 31,24%.

4. Répartition en fonction du statut vaccinal

Dans notre étude 13 patients portaient la cicatrice vaccinale du BCG soit une fréquence de 81,25%.

5. Les antécédents de tuberculose :

La notion de prise de médicaments antituberculeux doit être systématiquement recherchée dans les antécédents personnels de tout patient tuberculeux. Dans notre étude 2 patients avaient un antécédent de tuberculose soit 12,5%.

6. Le Terrain :

- 2 patients hémodialysé soit une incidence de 12,5 %, ont développé une tuberculose extra pulmonaire.
- 5 malades étaient séropositifs au VIH soit une incidence de 31,25%.
- 1 cas de diabète insulino-dépendant soit une incidence de 6,25%.
- 2 patients étaient sous corticothérapie au long cours soit 12,5%.

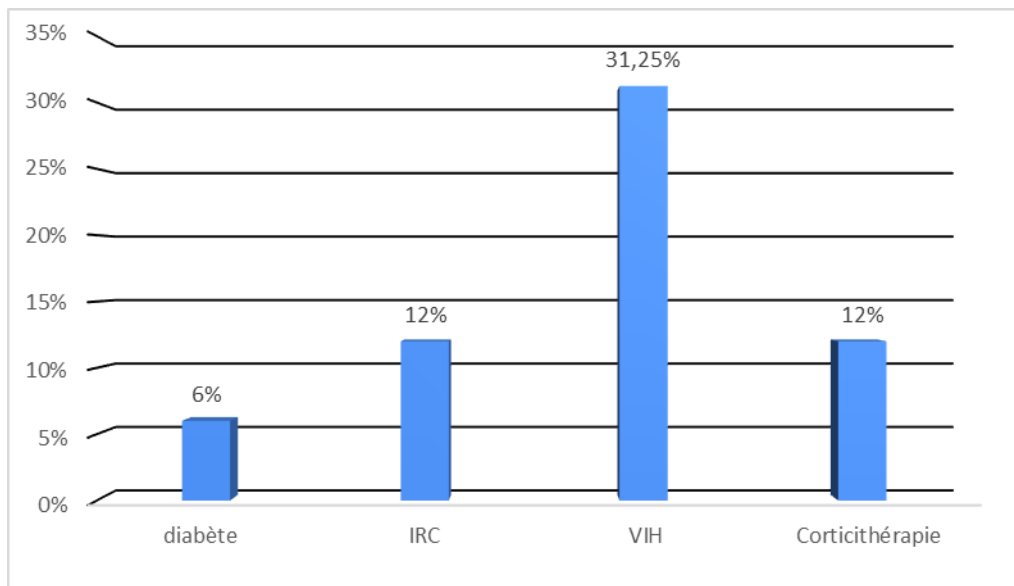


Figure 15 : Répartition des patients selon le terrain

II. Aspects Cliniques :

1. Le délai de diagnostic :

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

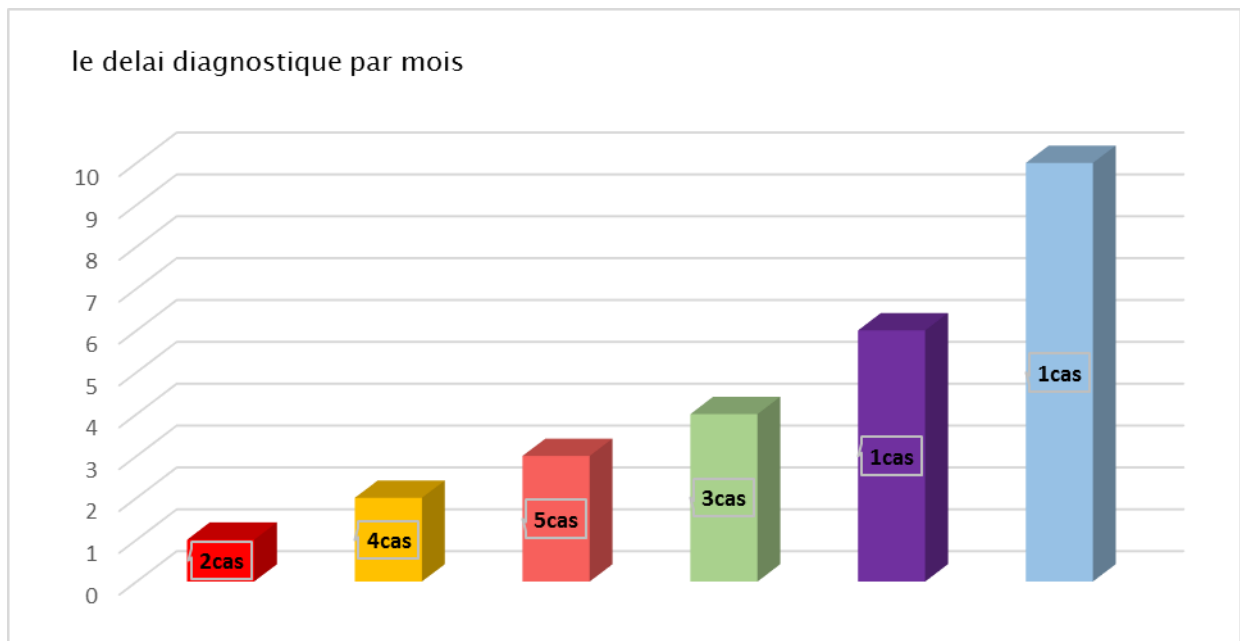


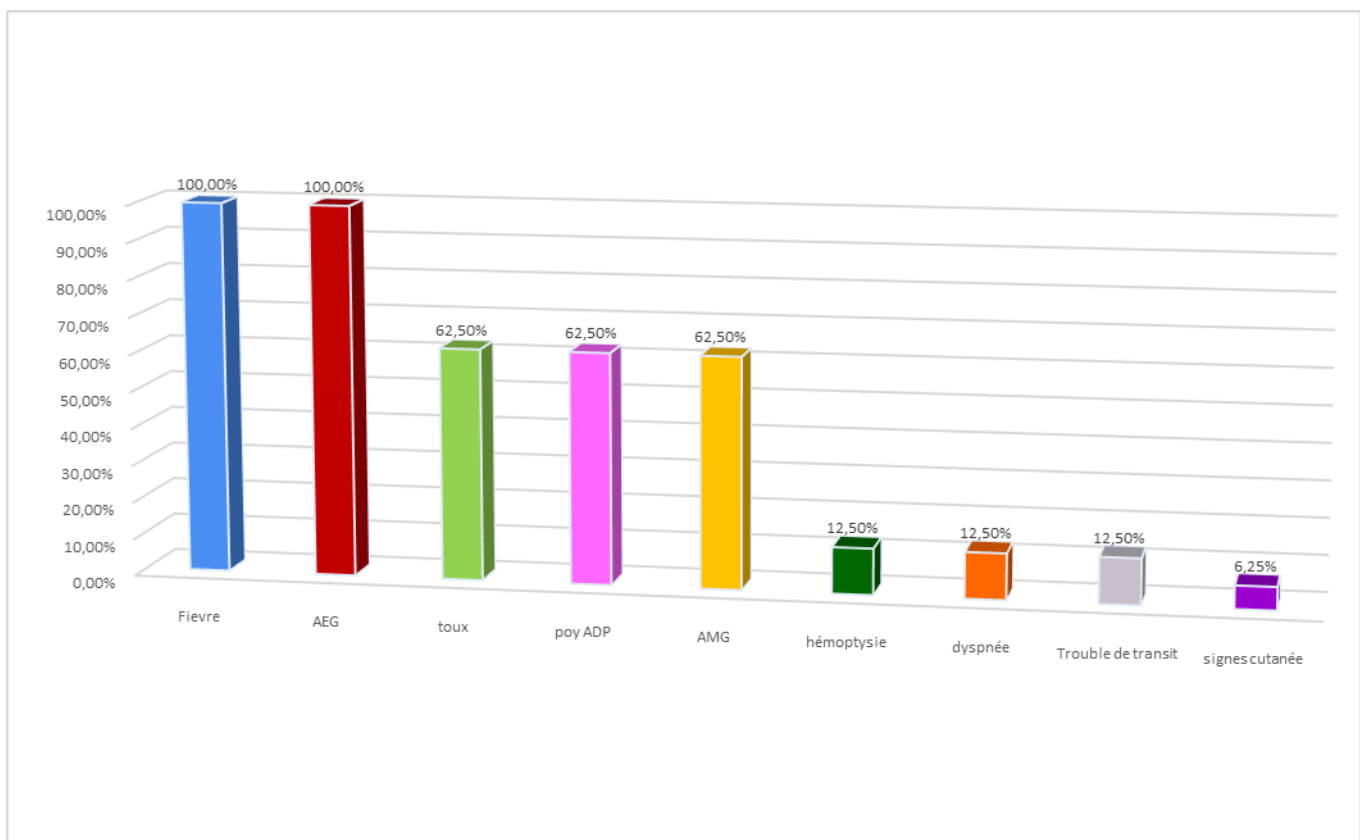
Figure 16 : Répartition des patients selon le délai diagnostique

2. Répartition selon les signes cliniques :

La fièvre et l'altération de l'état général étaient retrouvées chez tous nos patients. La toux, l'amaigrissement et les Poly-adénopathies ont été rapportées chez 62,50% des cas, avec des épisodes d'hémoptyxies, de dyspnées et troubles de transit chez 12,5 % de nos malades, et les signes cutanés chez un seul cas.

Tableau 9 : répartition selon les signes cliniques

Les signes cliniques	Nombre	pourcentage
Fièvre	16	100%
AEG	16	100%
TOUX	10	62,50%
Poly-ADP	10	62,50%
AMG	10	62,50%
Hémoptysie	2	12,50%
dyspnée	2	12,50%
Trouble de transit	2	12,50%
Signes cutanés	1	6,25%

**Figure 17: Répartition des cas selon les signes cliniques**

3. Les localisations de la tuberculose extra-pulmonaire :

a. Différentes localisations de la TEP :

Tableau 10 : Répartition des patients selon les différentes localisations

Localisation	Nombre	Fréquence
ganglionnaire	7	44,75%
péritonéale	3	18,75%
pleurale	3	18,75%
digestive	2	12,50%
pulmonaire	2	12,50%
uro-Génitale	2	12,50%
cutanée	1	6,25%

Les localisations de la tuberculose extrapulmonaire retrouvées dans notre étude étaient :

- 7 cas de tuberculose ganglionnaire soit une incidence de 44 ,75%.
- l'atteinte péritonéale était observée chez 3 cas, soit une fréquence de 18,75%.
- L'atteinte pleurale était objectivée chez 3 patients soit une incidence de 18,75%, et associée à une atteinte pulmonaire dans 2 cas, soit une incidence de 12,50% des cas.
- L'atteinte urogénitale était observée chez 2 cas, soit une incidence de de 12,50%.
- L'atteinte digestive (hépatique, iléo-caecal) a été observée chez 2 cas, soit une fréquence de 12.50 %.
- L'atteinte cutanée était observée chez 1 seul patient, soit une fréquence de 6,25% des cas.

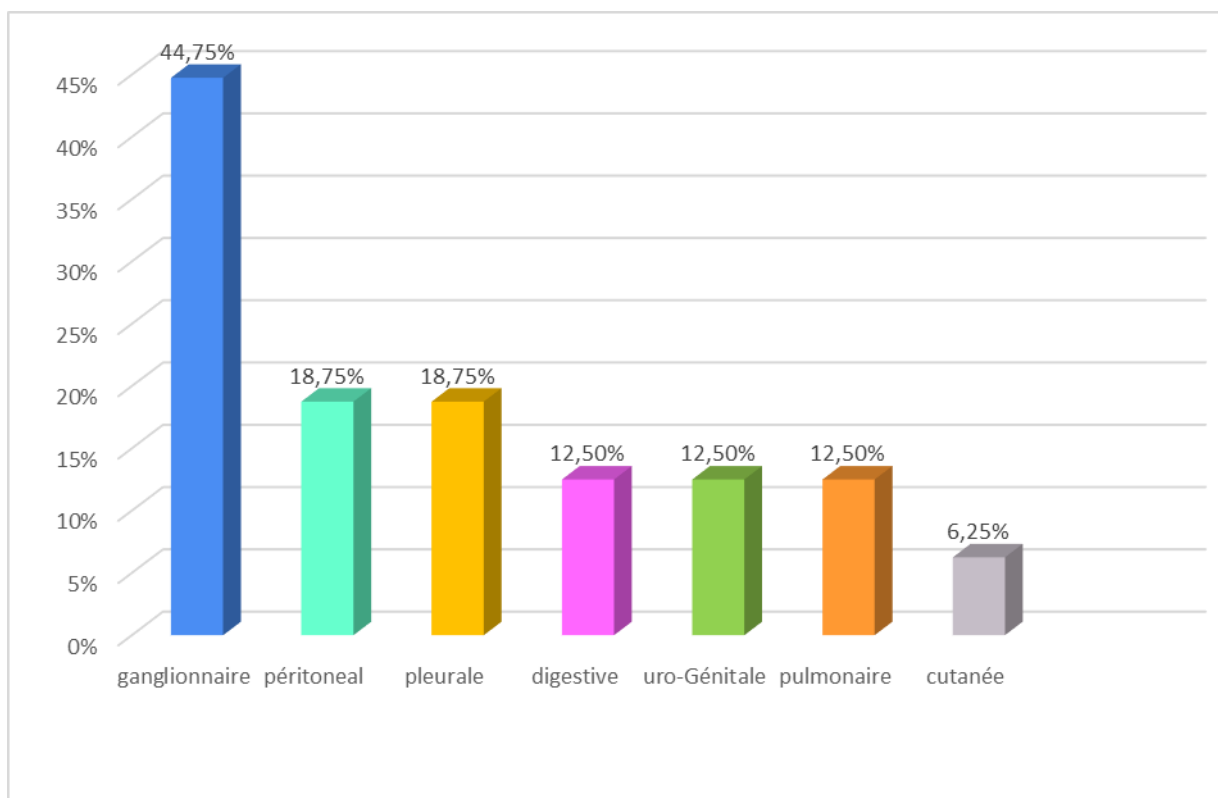
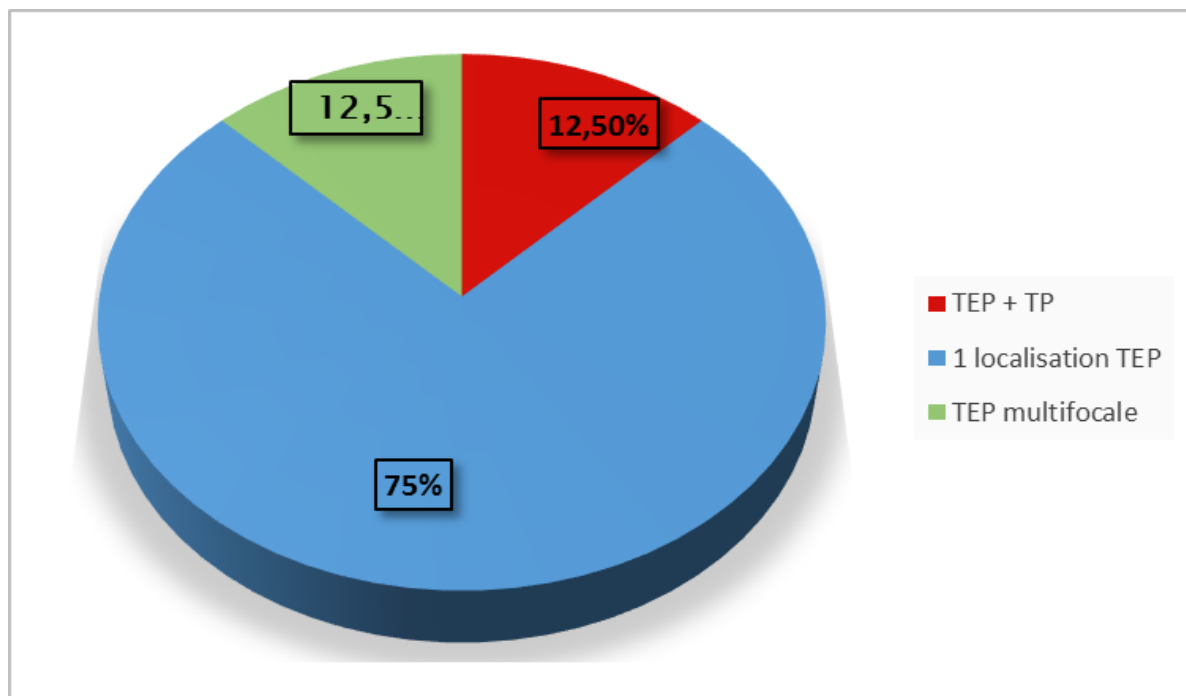


Figure 18: Répartition des patients selon les différentes localisations

b. Répartition selon le nombre des localisations:**Tableau 11: Répartition selon le nombre des localisations**

<u>Localisations</u>	<u>Nombre</u>	<u>Fréquence</u>
TEP + TP	2	12,5%
1 Localisation TEP	12	75%
TEP multifocale	2	12,5%

- Dans notre étude la TEP isolée a été observée chez 14 cas, soit une incidence de 75% des cas, 12,50% des malades avaient une TEP multifocale.
- L'association de l'atteinte pulmonaire et extra pulmonaire a été observée chez 2 patients soit une incidence de 12,50% des cas.

**Figure 19: Répartition selon le nombre de localisations**

III. Aspects paracliniques:

1. L IDR à la tuberculine :

Tableau12: Répartition selon les résultats de l'IDR a la tuberculine

IDR	Nombre	Fréquence
Positive	12	75%
Négative	4	25%
Total	16	100%

Dans notre série, l'intradermoréaction a été réalisée chez tous nos patients revenant positive chez 12 cas soit une fréquence de 75%.

2. Biologie :

a. La numération et formule sanguine (NFS) :

Elle a été demandée chez tous les patients, elle a révélé une hyperleucocytose, associée à une anémie inflammatoire dans 75% des cas.

b. La vitesse de sédimentation (VS) :

Elle est faite chez tous les patients, elle était très élevée à 70,5 mm à la première heure (avec des extrêmes allant de 25 à 125 mm) chez 10 patients soit une incidence de 62,5%.

c. La protéine C réactive :

Le taux de la protéine C réactive (CRP) était très élevé à 76 mg/l (avec des extrêmes allant de 12 à 220 mg/L) dans 62,5% des cas.

3. La confirmation diagnostique:

Dans notre étude, le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire a été confirmé chez tous les patients, histologiquement dans 75% des cas (granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséreuse) et bactériologiquement dans 25% des cas.

- Le diagnostic de certitude de la tuberculose **pleurale** dans notre étude était histologique chez tous les patients, par biopsie pleurale qui mettait en évidence un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséreuse.
- La confirmation de la tuberculose **ganglionnaire**, dans notre série était histologique chez 5 patients soit une incidence de 71,4% des cas, et par examen bactériologique chez 2 patients soit une incidence de 28,5% des cas.



Figure 20 : A. Adénite tuberculeuse chez une jeune patiente. B et C. Ponction de l'adénopathie à but diagnostique et évacuation de matériel caséeux. D. Fistulisation spontanée de l'adénopathie [106]

Dans notre étude le diagnostic de la tuberculose **péritonéale** a été posé par l'aspect macroscopique typique lors d'une laparoscopie ou laparotomie exploratrice et confirmé histologiquement après biopsie des granulations péritonéales mettant en évidence des granulomes tuberculeux avec nécrose caséuse.



Figure 21: A. Tuberculose péritonéale chez une patiente de 37 ans. Les lésions blanchâtres sur le péritoine correspondant à des lésions granulomateuses diffuses.

- Le diagnostic de la tuberculose digestive a été confirmé histologiquement chez tous les patients.
- L'atteinte uro-génitale a été confirmée par l'examen bactériologique des urines qui permet l'isolement du BK dans les urines, prélevées plusieurs jours de suite.

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



Figure 22: Lésion suintante au niveau du Genou Droit



Figure 23: Cicatrisation de lésion sous traitement

4. Bilan radiologique :

- **Radiographie pulmonaire :**

Faite chez tous nos malades et revenant pathologique chez 3 patients soit une fréquence de 31,25%. (2 patients avaient des excavations, épanchement pleural chez 3, et 1 cas de miliaire).

- **TDM :**

La TDM a été réalisée devant des cas de miliaires, de tuberculoses multifocales, ou des localisations particulières.

IV. Aspects thérapeutiques et évolutifs:

1. Traitement et évolution :

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

Le régime RHZE a été instauré dans notre série chez 13 patients soit une fréquence 81,25%, suivi de RH pendant 4 mois chez 5 patients, pendant 7 mois chez 7 patients, et pendant 10mois chez 1 patient atteint de la tuberculose pleurale associée à une miliaire tuberculeuse.

2 patients atteints de la tuberculose ganglionnaire ont bénéficié d'un traitement antituberculeux à base de RHZ pendant 2mois suivi de 4 mois de RH, soit une fréquence de 12,5% des cas. Le régime 2SRHZ/7RH a été instauré une seule fois chez un patient atteint de la tuberculose multifocale (atteinte péritonéale, digestive, et pleurale).

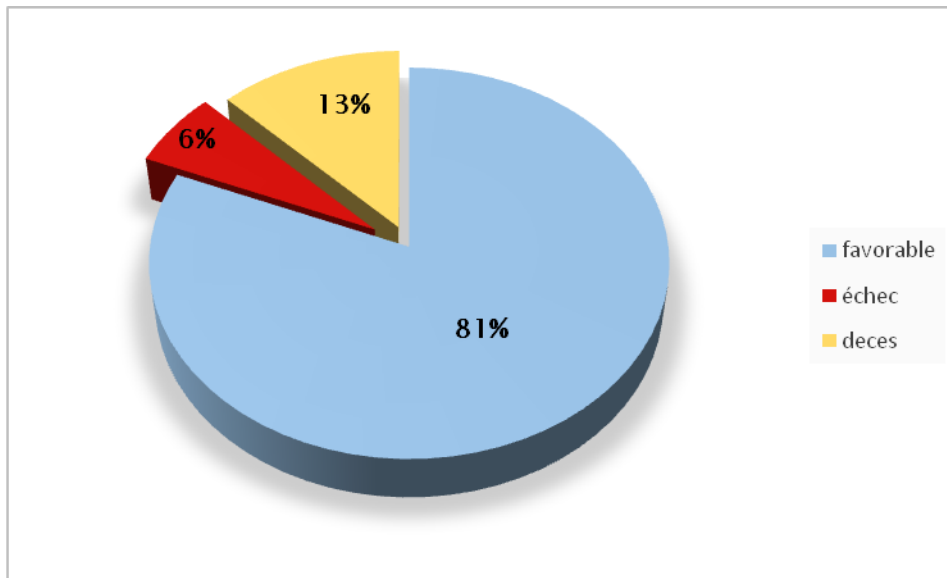


Fig 24: répartition des malades selon l'évolution

L'évolution a été globalement favorable chez la majorité de nos patients 81,25%.

Un cas d'échec thérapeutique a été constaté soit une incidence de 6,25% des cas.

Aucun cas de rechute tuberculeuse n'a été enregistré dans notre série.

Dans notre étude nous avons noté 2 cas de décès soit un taux de mortalité de 12,50% :

- Le premier patient suivi pour tuberculose pleurale associée à une miliaire tuberculeuse (il a été mis sous traitement antibacillaire à base de 2RHZE/10RH), est décédé après 7 mois du traitement dans un tableau de méningite lymphocytaire.
- le deuxième patient suivi pour tuberculose ganglionnaire associée au VIH (sous un traitement antirétroviral pendant 4 mois) est décédé d'une hépatite médicamenteuse 2 semaines du début du traitement antibacillaire (2RHZE/4RH).

DISCUSSION

I. Aspect épidémiologique :

Avec neuf millions de nouveaux cas et deux millions de morts chaque année, la TB est une des maladies infectieuses les plus répandues dans le monde et constitue un problème de santé publique majeur, surtout dans les pays en voie de développement. En 2012 Selon le service des maladies respiratoires, la forme la plus fréquente est la tuberculose extra pulmonaire avec 13122 cas (47,8%) contre 11572 cas (42,2%) de TPM+, 2343 (8,5%) TPM – et 400 cas (1,5%) de PIT. [10]

1. Répartition selon le sexe :

Tableau 13: répartition des cas selon le sexe dans différentes études

série	Région	homme	femme	Sex-ratio
N.GATER [79]	ALGERIE	41%	58,9%	0,6
N.HARIECHE [100]	ALGERIE	50,5%	49,5%	1,2
W.HACHFI [81]	TUNISIE	52,3%	47,7%	1,09
R.AZZEDDINE [75]	MEKNES	58,8%	41%	1,42
M.ZYANI [85]	MARRAKECH	58,3%	41,6%	1,4
H.JABRI [90]	Casablanca	59%	41%	1,4
F.RAZIK [113]	Algérie	55%	45,	1,2
Notre Série	MEKNES	12	4	3

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

Dans notre série, la prédominance du sexe masculin (75%) avec un sex-ratio de 3 supérieur à celui des autres séries peut être expliqué aussi par le mode de recrutement et la vie en collectivité en milieu militaire.

2. Répartition selon l'Age :

Tableau 14: la Moyenne d'âge selon certaines études

Série	Région	Nombre des cas	L'Age moyen
N.GATER [79]	ALGERIE	151	35 ans
N.HARIECHE [100]	ALGERIE	111	34 ans
S.B.Abdelghafar[120]	TUNISIE	20	40 ans
H.QACIF [82]	MARRAKECH	7	40 ans
S.ALI-Geuchi [83]	ALGERIE	185	33 ans
S.BOUZID [84]	TUNISIE	63	42 ans
F.KERIOU [111]	Algérie	454	54ans
R.AZZEDDINE [75]	MEKNES	17	33 ans
F. Razik [113]	Algérie	287	38ans
M.Y.Tsevi [115]	TOGO	10	37,3ans
NOTRE Série	MEKNES	16	38 ans

Dans notre étude l'âge moyen était de 38 ans avec des extrêmes allant de 14 à 63 ans, Ces résultats concordent avec ceux donnés par les autres études.

Ces résultats prouvent la prédilection de la maladie pour la population d'adultes jeunes, ceci pourrait être dû à une diversité dynamique qui caractérise ce groupe (travail collectif, fréquentation des clubs sportifs....). Cependant, la maladie n'épargne pas les enfants, bien que cette tranche d'âge n'ait pas été étudiée dans notre série ou le plus jeune patient avait 14 ans, et n'épargne non plus les sujets âgés de plus de 60 ans qui représentent 6 % des cas dans notre série.

3. Notion de contage tuberculeux :

Tableau 15 : Répartition des patients selon la notion de contage tuberculeux dans les études.

Séries	Région	Notion de contage en %
H.Lazarak [86]	Casablanca	33,33%
R.AZZEDDINE [75]	Meknès	29,41%
S.BOUZID [84]	Tunisie	29,5%
N.Harieche[100]	Algérie	11,7%
NOTRE Série	Meknès	31,24%

Dans notre étude la notion de contage tuberculeux a été retrouvée chez 5 patients, soit une fréquence de 31,24%. Ces résultats sont comparables avec ceux mentionnés par les études faites, au service de pneumologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès en 2015 (29,41%) [75], au CHU Mongi slim Tunisie en 2015 (29,5%) [84]. et supérieur à celle mentionnée par l'étude faite à l'hôpital de Rouïba, Algérie en 2015 (11,7%).

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

4. Répartition en fonction du statut vaccinal au BCG :

Tableau 16 : Répartition des patients selon le statut vaccinal dans les études.

Série	Région	Cicatrice de vaccinale en %
H.Lazrak [86]	Casablanca	100%
N.GATER [79]	Algérie	83%
R.AZZEDDINE [75]	Meknès	76,48%
N.Harieche [100]	Algérie	69,3%
Notre Série	Meknès	81,25%

Dans notre étude 13 patients portaient la cicatrice vaccinale du BCG soit une fréquence de 81,25%. Nos résultats concordent avec ceux donnés par les autres études. Cette cicatrice au BCG n'est que le reflet de l'allergie à la tuberculose qui n'apparaît que dans 75 à 95% des cas [38].

5. Répartition selon les ATCD de la tuberculose :

La notion de prise des médicaments antituberculeux doit être systématiquement recherchée dans les antécédents personnels de tout patient tuberculeux. La présence d'un traitement antibacillaire antérieur augmente le risque de tuberculose disséminée avec une différence significative [120].

Tableau 17: Répartition des patients selon les antécédents de la tuberculose dans les études

Série	Région	ATCD de Tuberculose en %
H.Qacif [82]	Marrakech	14%
H.Lazrak [86]	Casablanca	0%
S.B.Gassama [87]	DAKAR	6,7%
N.Harieche [100]	Algérie	1,8%
Notre étude	Meknès	12%

Dans notre série 2 patients avaient un antécédent de tuberculose soit 12,5%. Ce résultat est concordant à celui de l'étude faite à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech (14%). Ces chiffres demeurent assez faibles compte tenu de l'endémie de la maladie tuberculeuse au Maroc et aux pays du Nord d'Afrique.

6. Le Terrain :

La tuberculose extra pulmonaire survient chez les patients immunodéprimés comme chez les patients immunocompétents. La mortalité et la morbidité restent élevées, d'autant que le terrain de survenue aggrave souvent le pronostic.

Cette mortalité est surtout décrite au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les maladies chroniques immunosuppressives (diabète, insuffisance rénale chronique...). L'alcoolisme et le traitement immunosuppresseur ont été décrits comme des facteurs favorisant la survenue de la tuberculose extra pulmonaire, mais c'est l'immunodépression antérieure notamment au VIH qui a été la plus étudiée [4, 6].

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

Dans notre étude, les patients ont bénéficié d'un bilan à la recherche d'un terrain débilisé qui a donné les résultats suivants :

➤ **Diabète :**

L'association du diabète à la tuberculose est bien établie, ainsi le terrain diabétique prédispose à des formes de tuberculose plus graves, avec des localisations atypiques et des anomalies radiologiques souvent étendues, suggérant ainsi, un lien entre ces deux maladies. [125]

Dans notre étude un seul patient était diabétique type1 soit une incidence de 6,25%.

Les patients diabétiques constituent un groupe de sujets vulnérables aux infections et notamment à la tuberculose, justifiant l'intérêt d'un dépistage précoce en présence d'un contact tuberculeux ou des signes d'appels [124]

➤ **L'infection par virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :** [113,115, 117, 118, 119]

Dans notre étude 5 malades étaient séropositifs au VIH soit une incidence de 31,25%. L'implication du VIH dans l'aggravation des cas de tuberculose a fait l'objet de plusieurs études. Pour la plus part des auteurs l'association entre les deux infections est significative. Par ailleurs, l'infection VIH a un effet indirect sur l'incidence de la tuberculose en augmentant le taux de transmission de *Mycobacterium tuberculosis*.

Selon une étude récente faite à TOGO en 2017 [115], les principaux résultats ont montré que les formes extra-pulmonaires sont plus fréquentes chez les malades coïnfectés, elle représente plus de la moitié des coïnfections TB/VIH. En plus du polymorphisme clinique et biologique habituel de la TEP, l'immunodépression profonde est souvent à l'origine du retard du diagnostic compliquant ainsi d'avantage sa prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Les patients séropositifs ont un pronostic moins bon par rapport aux tuberculeux séronégatifs lors du traitement antituberculeux.

La mise à disposition des antirétroviraux a permis de diminuer l'incidence et la mortalité de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH.

➤ **insuffisance rénale**

La tuberculose est une maladie infectieuse qui complique, surtout dans les pays d'endémie, de nombreuses maladies immunodéprimantes telles que l'insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse. Cela est dû à un déficit de l'immunité à médiation cellulaire, permettant le développement du BK qui est un germe intracellulaire. En effet, l'incidence de la tuberculose chez les patients hémodialysés est nettement supérieure à celle de la population générale [115].

Dans notre étude 2 patients hémodialysés soit une incidence de 12,5 % ont développé une tuberculose extrapulmonaire. Ces résultats sont conformes à ceux mentionnés par l'étude Togolaise [115], qui montre que la fréquence de la tuberculose chez les patients hémodialysés avoisine 10,9 %, le délai de survenue de la tuberculose après initiation de l'hémodialyse est de 16,8 mois. Cette survenue précoce de la tuberculose serait liée essentiellement à la réactivation probable d'une tuberculose ancienne.

La tuberculose chez les hémodialysés est caractérisée par son développement insidieux et les signes cliniques sont non spécifiques. Les manipulations répétées favorisent l'inoculation de germes et la possibilité de leur portage chronique [115]. La notion d'antécédents de tuberculose est très importante car elle permet de cibler les patients à risque. Le traitement consiste à une poly-chimiothérapie adaptée administrée après la séance de dialyse et à jeun le jour de non-dialyse. L'évolution est généralement favorable dans la majorité des cas avec un taux de guérison supérieur à 80% des cas [115,116].

➤ **Corticothérapie :**

Les corticoïdes affaiblissent les défenses immunitaires et c'est d'ailleurs grâce à cette propriété qu'ils permettent de traiter et de guérir un certain nombre de maladies. Cela entraîne cependant un risque plus important d'infections.

Selon une étude Britannique faite en 2006 [127] a démontré que la corticothérapie orale à la longue cours est bien un facteur de risque de tuberculose, indépendant des autres facteurs. Ce risque persistait 4 à 6 mois après l'arrêt éventuel des corticoïdes.

Le dépistage de la tuberculose chez les patients sous corticothérapie systémique au long cours, est un moyen de minimiser l'impact personnel et social de cette maladie [127].

Dans notre étude 2 patients soit 12,5% des cas étaient sous corticothérapie au long cours pour sarcoïdose dans 1 cas et rhumatisme inflammatoire dans l'autre.

II. Aspects Cliniques :

1. Le délai diagnostique :

Tableau 18 : le délai diagnostique moyen selon les études

Série	Région	Délai de diagnostic
Dennis-delpierre.N [6]	France	58jours
R.Azzedine [75]	Meknès	3mois
W.Hachfi [81]	Tunisie	15jours
F.Rasik [113]	Algérie	3mois
C.Guillet-Caruba[54]	France	47jours
S. Hammi [89]	Rabat	3 mois
Notre Série	Meknès	3mois

La lente évolution des manifestations cliniques fait que le délai diagnostique est parfois très long.

Dans notre série, le délai diagnostique moyen était de 3 mois, avec des extrêmes allant de 1 et 10 mois. Nos résultats concordent avec la plus part des études Maghrébines.

Ce retard diagnostique peut être expliqué aussi par les retards de consultations liés au niveau socio-économique et culturel relativement bas des patients.

2. Répartition selon les signes cliniques :

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

Les signes les plus retrouvés étaient la fièvre et l'altération de l'état général chez tous nos patients (100%). La toux, l'amaigrissement et les Poly-adénopathies ont été rapportés chez 62,50% des cas, avec des épisodes d'hémoptysies, de dyspnées et trouble de transit chez 12,5 % de nos malades.

Ces résultats sont conformes à ceux mentionnés par trois études qui ont objectivé l'existence de la fièvre et l'altération de l'état général dans presque 100% des cas [80–91].

3. Répartition selon la localisation de la tuberculose extra-pulmonaire

a. Différentes localisations de la TEP :

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

- L'atteinte **ganglionnaire** a été observée chez 7 patients soit une fréquence de 44,75% des cas, ces résultats sont conformes à ceux mentionnés par la littérature (tableau19). Les territoires les plus fréquemment affectés étaient les aires cervicales (57 %), supra-claviculaires (28 %), sous-mandibulaires (14%) et axillaires (14%).

Par contre l'atteinte ganglionnaire chez les patients séropositifs est caractérisée par des formes plus disséminées avec atteintes ganglionnaires profondes en particulier abdominales. De même les signes généraux sont plus fréquents et intenses en cas d'infection par le VIH alors qu'ils sont souvent absents chez les sujets séronégatifs.

Dans les pays en voie de développement, *Mycobacterium bovis* est une cause importante d'adénopathies tuberculeuses dans certaines circonstances particulières, principalement dans des zones rurales où les populations vivent à proximité de bovins infectés et boivent de leur lait cru [106].

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

Série	Région	Atteinte ganglionnaire en%
N.Gater [79]	Algérie	47%
W.Hachfi [81]	Tunisie	24%
M.Zyani [85]	Marrakech	33%
S.Bouzid [84]	Tunisie	47,6%
S.Ali-Geuchi [83]	Algérie	25%
F.RAZIK [113]	Algérie	33%
H.JABRI [90]	Casablanca	38%
M.MORGAND [92]	Paris	49%
Notre série	Meknès	44,75%

- La tuberculose pleurale vient après la tuberculose ganglionnaire. Dans une étude américaine la fréquence de la tuberculose pleurale est estimée de 17,7 à 25,8% des TEP, et représente 2 à 5% des cas de tuberculose chez les sujets non infecté par le VIH. [106]. Elle est plus fréquente lors d'infection par le VIH, elle survient classiquement trois à six mois après la primo-infection tuberculeuse ou tardivement, lors d'une réactivation, et dans ce cas-là elles sont souvent satellites d'une atteinte pulmonaire.

La contamination de la plèvre est secondaire à la rupture dans la cavité pleurale d'un foyer caséux pulmonaire ou d'une adénopathie, ou encore à une dissémination hématogène [107].

Tableau 20: répartitions des cas selon l'atteinte pleurale dans différentes études.

Série	Région	Atteinte pleural en%
N.Gater [79]	Algérie	29%
M.Zyani [85]	Marrakech	16%
M.MORGAND [92]	paris	13,9%
F.MOUNAJI [93]	Casa	32%
N.HARIECHE[100]	Algérie	72%
Notre étude	Meknès	18,75%

Dans notre étude l'atteinte pleurale a été observée chez 3 cas, soit une fréquence de 18,75%. Ce résultat est très voisin de celui rapporté par l'étude faite à l'hôpital militaire de Marrakech avec une fréquence de 16% [85].

- La tuberculose **abdominale**, concerne surtout le péritoine et l'intestin. Les atteintes des viscères pleins, foie, rate, pancréas et surrénales, s'observent plutôt au cours des miliaires tuberculeuses. La contamination de l'abdomen peut se faire par l'ingestion des produits laitiers souillés, la déglutition d'expectorations contenant du BK, une dissémination hématogène, ou par contiguïté [106, 107].

Les manifestations cliniques de la tuberculose abdominale sont extrêmement variées et réalisent souvent des tableaux trompeurs responsables de retard diagnostique, ce qui explique la place primordiale des examens complémentaires.

Les différentes localisations abdominales étudiées dans notre série étaient : péritonéale, hépatique, iléo-caecale.

- L'atteinte **péritonéale** est la plus fréquente des localisations abdominales de la tuberculose, Elle est particulièrement fréquente en cas d'insuffisance rénale traitée par dialyse péritonéale [106].

Dans notre étude la tuberculose péritonéale été observée chez 3 cas, soit une fréquence de 18,75%, ce résultat est proche à celui rapporté par certaines études (Tableau 20).

Tableau 21: répartitions des cas selon l'atteinte péritonéale dans différentes études.

Série	Région	Atteinte péritonéale en %
S.Malouak [94]	Casablanca	17%
S.Bouزيد [84]	Tunisie	28%
M.Zyani [85]	Marrakech	29%
Notre Série	Meknès	18,75%

- L'atteinte **digestive** a été observée chez 2 cas soit une fréquence de 12.50 %, (1 cas d'atteinte hépatique, et 1 cas de la tuberculose iléo-caecale), ce qui concorde avec une étude tunisienne faite en 2015 avec un taux de 6,3% pour l'atteinte hépatique et 3,2% pour l'atteinte iléo-caecale [106–109].
- Parmi les formes extra-pulmonaires diagnostiquées en Europe et en Amérique du Nord, la **tuberculose urogénitale** (TBUG) arrive en quatrième position en termes de fréquence, après les atteintes ganglionnaires, pleurales et ostéo-articulaires [17, 106, 110]. La maladie se déclarant habituellement 15 à 20 ans après la primo-infection [106], la symptomatologie urinaire peu spécifique est responsable parfois de ce retard de diagnostic.

Dans notre étude l'atteinte urogénitale a été observée chez 2 cas soit une incidence de 12,5%, ce résultat est identique à celui rapportée par une étude tunisienne faite en 2015 avec une fréquence de 13% [110].

Les hommes sont deux fois plus atteints que les femmes [106]. Dans notre série les deux cas sont de sexe masculin, cette prédominance masculine enregistrée peut-être expliqué d'une part par le mode de recrutement en milieu militaire et d'autre part par la fréquence de l'atteinte génitale concomitante, aisément accessible à l'examen clinique chez l'homme.

- La Tuberculose **cutanée** (TC) est une maladie rare, aussi bien dans les pays à faible qu'à forte endémie de tuberculose. En 2011 en France, Parmi les 4991 cas de tuberculose maladie déclarés en 2011, les tuberculoses extrapulmonaires représentaient 26 % des cas, et la localisation cutanée n'a été renseignée que dans 22 cas, Soit une incidence inférieure à 2 % des cas [31]. Une série rétrospective anglaise trouve 47 cas sur 15 ans [30].

Dans notre étude l'atteinte cutanée été observée chez un patient soit une incidence de 6,25%, siège au niveau du genou.

b. Répartition selon le nombre des localisations:

- La tuberculose disséminée est l'atteinte concomitante de plus d'un organe, liée à la diffusion lymphohématogène de *Mycobacterium tuberculosis*. Les symptômes varient selon les organes atteints et le degré d'inflammation [55].

Dans notre étude la TEP unifocale a été observée chez 14 cas, soit une incidence de 87,5% des cas, et 2 malades avaient une TEP multifocale soit une incidence de 12,50%, ce résultat est proche à celui rapporté par les autres études maghrébines (tableau 21).

Les associations observées dans notre étude étaient deux localisations chez 1 patient (hépatique+ intestinale), et trois localisations chez un autre patient (péritonéale+ digestive+ pleurale),

Tableau 22 : Répartition selon le nombre des localisations dans des études Maghrébine

Série	Région	TEP unifocale	TEP multifocale
F.Razik [113]	Algérie	83%	17%
S.Bouزيد [84]	Tunisie	93%	3%
N.Hariche [100]	Algérie	89%	11%
M.Zyani [85]	Marrakech	81%	18%
Notre Série	Meknès	75%	12,5%

- L'association de l'atteinte pulmonaire et extra pulmonaire a été observée chez 2 patients, soit une incidence de 12,50% des cas, elle était à microscopie positive dans 1 cas et négative dans l'autre.

Tableau 23: Répartition des patients selon l'atteinte pulmonaire dans les études

Série	Région	Atteinte pulmonaire en%
R.Azzeddine [75]	Meknès	17,64%
N.Hariche [100]	Algérie	11,7%
H.Ghorbel [95]	Tunisie	40,42%
S. Hammi [89]	Rabat	82,60%
W.Hachfi [81]	Tunisie	25%
Notre Série	Meknès	12,5%

La miliaire tuberculeuse reste une forme grave, survient souvent sur un terrain de débilité. Sa dissémination hématogène explique la fréquence des localisations multiples compromettant le pronostic vital [96]. Elle a été observée dans notre étude chez 1 patient soit un taux de 6,5%, ce qui est conforme avec les données de la littérature avec une fréquence de 10% [4, 75,85].

III. L'Aspect paraclinique :

1. L'IDR a la tuberculine :

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

- La vaccination BCG peut positiver un test cutané jusqu'à 15 ans après la vaccination [97].
- La tuberculine est un filtrat de culture de bacilles tuberculeux contenant plus de 200 antigènes partagés par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et la plupart des mycobactéries non tuberculeuses ;
- La lecture du test est très liée à l'expérience de l'opérateur.
- Dans notre série, l'intradermoréaction a été réalisée chez tous nos patients revenant positive chez 12 cas soit une fréquence de 75%, était négative dans 25% des cas ce qui rejoint les résultats rapportés par la majorité des études [89, 98, 100, 115].

Tableau 24 : Répartition des cas selon le résultat de l'IDR dans différentes études.

Série	Région	IDR Positive en %
Kaabet et al. [115]	Tunisie	67,5%
S.Hammi [89]	Rabat	67%
N.Hariche [100]	Algérie	54,9%
M.Y.Tsevi [115]	Togo	40%
L.Bouberoui [98]	Algerie	67%
Notre Série	Meknès	75%

Dans notre étude, la négativité de l'IDR à la tuberculine pourrait être expliquée :

- par l'infection au VIH car l'altération de l'immunité à médiation cellulaire diminue les réactions d'hypersensibilité retardée (chez 3 patients).
- la réalisation de l'IDR à la tuberculine pendant la phase pré-allergique d'une tuberculose-infection latente.
- Ou bien elle peut être expliquée par l'âge avancé car la réactivité à la tuberculine diminue avec l'âge.

2. Biologie :

Le syndrome inflammatoire non spécifique d'importance variable s'observe quasi totalement dans la tuberculose. La vitesse de sédimentation est habituellement élevée à plus de 60 mm à la première heure. Le taux de la protéine C réactive peut être modérément augmenté à 30 mg/l, ou peut être très élevé à plus de 60 mg/l. Une anémie inflammatoire parfois accompagnée d'une hyperleucocytose est classique [99].

Dans notre étude, le syndrome inflammatoire était important. La vitesse de sédimentation (VS), était très élevée à 70,5 mm à la première heure (avec des extrêmes allant de 25 à 125 mm) chez 10 patients soit une incidence de 62,5%. Le taux de la protéine C réactive (CRP) était très élevé à 76 mg/l (avec des extrêmes allant de 12 à 220 mg/L) dans 62,5% des cas. La NFS a révélé une hyperleucocytose, associée à une anémie inflammatoire dans 75% des cas.

3. La confirmation diagnostique:

La confirmation du diagnostic des différentes formes de la tuberculose extra pulmonaire nécessite la collaboration étroite presque de tout le corps médical (pneumo-phtisiologue, spécialiste de l'organe ou l'appareil concerné, microbiologiste et l'anatomopathologiste...) [2]. Cette confirmation peut être bactériologique par la mise en évidence du BK, rarement à l'examen direct, le plus souvent par culture des produits pathologiques (pus, urines, exsudats et divers fragments biopsiques), ou histologique au niveau des fragments biopsiques [6]. Il ne faut pas hésiter à multiplier les prélèvements vu les caractéristiques biologiques du BK notamment sa multiplication lente. Dans notre étude, le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire a été confirmé chez tous les patients, histologiquement dans 75% des cas (granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse) et bactériologiquement dans 25% des cas.

Tableau 25 : Répartition selon les moyens du diagnostic de confirmation dans différents études

Série	Région	Histologique	Bactériologique
N.Hariche [100]	Algérie	100%	0%
W.Hachfi [81]	Tunisie	66,5%	33,5%
H.Qacif [82]	Marrakech	71%	28%
S.Bouzid [84]	Tunisie	92%	8%
N.Gater [79]	Algérie	80,6%	19,4%
Notre Série	Meknès	75%	25%

- La confirmation de la tuberculose **ganglionnaire**, dans notre série était histologique chez 5 patients soit une incidence de 71,4% des cas (par biopsie ganglionnaire qui mettait en évidence un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse) et par examen bactériologique chez 2 patients soit une incidence de 28,5% des cas.

La ponction à l'aiguille fine du pôle supérieur de l'adénopathie pour examen bactériologique direct est la technique à utiliser en première intention, le rendement diagnostique de ce geste est plus élevé dans les pays à haute endémie de tuberculose et chez les patients infectés par le VIH, comme c'est le cas de nos 2 malades.

- Le diagnostic de certitude de la tuberculose pleurale dans notre étude était histologique chez tous les patients, par biopsie pleurale qui mettait en évidence un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse.

Les frottis de liquide pleural sont presque toujours négatifs et donc quasiment inutiles chez les sujets immunocompétents. Ils sont par contre rentables en cas d'immunodépression (résultats positifs dans 20 % des cas chez le sujet VIH positif) [106].

La recherche de BK dans les crachats, fréquemment positive, ne doit pas être négligée, même en l'absence d'anomalies parenchymateuses détectables à la radiographie thoracique [107].

- Dans notre étude le diagnostic de la tuberculose **péritonéale** a été posé par l'aspect macroscopique typique (nodules ou plaques blanchâtres au niveau du péritoine) lors d'une laparoscopie ou laparotomie exploratrice et confirmé histologiquement après biopsie péritonéale sur des granulations péritonéales mettant en évidence des granulomes tuberculeux avec nécrose caséeuse.

L'analyse histologique et microbiologique complète les données de l'inspection laparoscopique, mais les auteurs estiment qu'un aspect macroscopique typique est suffisant pour débiter le traitement avant les résultats biologiques [106, 107].

Le rendement de l'examen microscopique direct et de la culture pour la tuberculose péritonéale sont décevants et le pronostic dépend de la rapidité de l'instauration d'un traitement efficace, d'où l'importance d'être agressif dans le diagnostic (biopsie péritonéale par laparoscopie) [107].

- Les différentes localisations **digestives** étudiées dans notre étude étaient la localisation hépatique et intestinale. le diagnostic de la tuberculose **iléo-caecale** est posé par l'aspect typique à la colonoscopie, (présence d'ulcères, polypes inflammatoires, et une déformation de la valve iléocæcale), elle a été confirmée histologiquement après biopsie des lésions sous une colonoscopie mettant en évidence un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséreuse. L'atteinte **hépatique** a été confirmée par la ponction biopsie du foie qui montre des granulomes à cellules géantes avec nécrose caséreuse en histologie.

La tuberculose digestive est une entité quelque peu oubliée, et sous-estimée surtout lorsqu'elle est associée à une autre localisation extrapulmonaire ou pulmonaire, alors que l'atteinte digestive isolée, elle pose des problèmes de diagnostic positif et différentiel [109].

- Dans notre étude les patients atteints de la tuberculose **urogénitale** sont de sexe masculin, dont le diagnostic a été confirmé par l'examen bactériologique des urines qui permet l'isolement du BK dans les urines, prélevées plusieurs jours de suite. Ce résultat est voisin à celui rapporté par une étude faite au centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires à Casablanca en 2017 [126].
- L'atteinte **cutanée** quant à elle a été observée chez un seul patient dans notre étude soit une incidence de 6,25%, dont le diagnostic a été confirmé histologiquement par biopsie des lésions cutanées, mettant en évidence un granulome tuberculoïde avec nécrose caséreuse.

Les cultures sont lentes et rarement positives dans les tuberculoses paucibacillaires, l'hypothèse physiopathologique est celle d'une réaction d'hypersensibilité retardée au bacille tuberculeux [30].

4. L'imagerie :

➤ **Radiographie pulmonaire :**

La radiographie pulmonaire faite chez tous nos malades. Était pathologique chez 3 patients soit une fréquence de 18,55%.

Elle a mis en évidence un épanchement pleural unilatéral chez les 3 malades, des excavations chez 2 malades et 1 cas de miliaire.

La radiographie pulmonaire doit être faite systématiquement (compléter au moindre doute un scanner) et des cultures d'expectorations dans le cadre du bilan d'extension de la Tuberculose extra pulmonaire.

Dans une série espagnole de 254 patients l'épanchement était unilatéral dans 98,4% des cas et bilatéral seulement dans 1,6 % des cas [106].

IV. Aspects thérapeutiques et évolutifs:

1. Traitement :

Le traitement de la tuberculose repose sur une poly-chimiothérapie antituberculeuse à base d'Isoniazide, Rifampicine, Pyrazinamide, Ethambutol, et la Streptomycine. Avant la mise à disposition de ces médicaments efficaces, 50 % des patients atteints de tuberculose active mouraient dans les deux ans. Depuis l'avènement de cette chimiothérapie antituberculeuse, la guérison est généralement obtenue quand les conditions d'une bonne prise en charge sont réunies [121].

Les différentes études de la littérature et les recommandations internationales (notamment celles du centers of disease control and prevention et celles du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France [121], signalent qu'un traitement de six mois est aussi efficace qu'un traitement de plus longue durée au cours de la tuberculose en dehors de la localisation neuroméningée.

Dans notre étude tous nos patients, après confirmation du diagnostic, ont bénéficié d'un traitement médical standardisé par le ministère de la santé, dans le cadre du programme national de lutte antituberculeuse.

Le régime thérapeutique et la durée sont dépendants de la catégorie et de la gravité de l'atteinte, différents régimes ont été prescrits pour nos malades : RHZ, SRHZ, RHZE.

- Le régime RHZE a été instauré pendant 2 mois dans notre série chez 13 patients soit une fréquence 81,25% des cas, suivi de RH pendant 4 mois chez 5 patients, pendant 7 mois chez 7 patients, et pendant 10mois chez 1 patient atteint de la tuberculose pleurale associée à la Miliare tuberculeuse.

- 2 patients atteints de la tuberculose ganglionnaire, soit une incidence de 12,5% des cas, ont bénéficié d'un traitement antituberculeux à base de RHZ pendant 2mois suivi de 4 mois de RH.
- Le régime 2SRHZ/7RH a été instauré une seule fois chez un patient atteint de la tuberculose multifocale (atteinte péritonéale, digestive, et pleurale).

Rappelons que le régime thérapeutique antibacillaire instauré au Maroc, a été modifié depuis 2011, où La streptomycine a été remplacée par l'Ethambutol. Ce dernier est rajouté à la phase initiale du traitement de la tuberculose ganglionnaire.

2. L'évolution :

Tableau 26: Répartition des cas selon l'évolution dans les études

Série	Région	L'évolution favorable en %
F.Razik [113]	Algérie	92,69%
S.Bouزيد [84]	Tunisie	95%
M.Zyani [82]	Marrakech	85%
N.Gater [79]	Algérie	100%
Notre série	Meknès	81,25%

Chez nos patients l'évolution a été favorable dans 81,25% des cas. Un résultat comparable à celui de plusieurs études maghrébines [79, 82, 84, 113], qui ont trouvé que la plupart de leurs malades avaient bien évolué sous traitement spécifique.

Un cas d'échec thérapeutique a été constaté soit une incidence de 6,25% des cas. Il s'agit d'un patient séropositif, aux antécédents de trouble psychiatrique, traiter pour tuberculose ganglionnaire, dont l'évolution a été marquée après 7 mois du traitement antibacillaire par l'apparition d'ADP controlatérales, dont la biopsie avait révélé la présence de granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse.

Il a été adressé à un centre de référence pour une meilleure prise en charge.

Aucun cas de rechute tuberculeuse n'a été enregistré dans notre étude.

Tableau 25: Répartition de taux de mortalité selon certaines études

Série	Région	Taux de Mortalité en %
Dennis-delpierre.N [6]	France	47%
H. Qacif [82]	Marrakech	14,48%
F.Razik [113]	Algérie	7,31%
H. Ghorbel [95]	Tunisie	8,5%
S. Hammi [89]	Rabat	24%
Notre Série	Meknès	12,5%

Le taux de mortalité élevé rapporté par l'étude faite par le groupe d'épidémiologie et de recherche à la Clinique des maladies infectieuses en France qui était de 47%, est survenu surtout chez des patients porteur de VIH [6], et celui rapporté par l'étude faite à l'hôpital Moulay Youssef, Rabat [89] qui était de 24% est survenue chez des sujets âgés et représentent un terrain à haut risque par leur comorbidité.

Dans notre étude nous avons noté 2 cas de décès, soit un taux de mortalité de 12,50%.

- Le premier patient a été suivi pour tuberculose pleurale associée à une miliaire tuberculeuse), après 7 mois du traitement (protocole 2RHZE/10RH), il est décédé dans un tableau de méningite lymphocytaire.

- Le deuxième patient suivi pour une tuberculose ganglionnaire, associée au VIH, a été mis sous traitement antirétroviral et un traitement antibacillaire à base de 2RHZE/4RH. L'évolution a été marquée par l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux à la deuxième semaine du traitement, avec une importante cytolyse hépatique : ASAT : 950 UI/L, ALAT : 880UI/L ; Les sérologies de l'hépatite B et C étaient négatives, et l'origine médicamenteuse de cette hépatite restait la plus probable. Malgré l'arrêt du traitement antibacillaire, le patient est décédé dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire avec encéphalopathie hépatique.

L'hépatite médicamenteuse est une complication majeure des antituberculeux dont le risque est augmenté lors de l'association avec un traitement anti-retroviral, Cela a été le cas pour notre patient. La fréquence de l'hépatotoxité au cours du traitement antibacillaire est estimée de 0,5 à 10% selon les associations médicamenteuses, En effet, les hépatites fulminantes ont été signalées durant toutes les phases du traitement et elles peuvent se développer en l'espace de 72 heures [103]. L'apparition des signes précoces d'insuffisance hépatocellulaire (nausées, vomissements, douleurs abdominales, asthénie) ne doit pas être mise sur le compte d'effets secondaires banals, mais doit faire interrompre le traitement jusqu'à ce qu'un bilan hépatique soit effectué. Les signes les plus évocateurs, tels que l'ictère et l'encéphalopathie sont tardifs, et l'arrêt du traitement à ce stade n'évite généralement pas l'évolution vers l'hépatite fulminante [104].

CONCLUSION

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

La tuberculose pulmonaire reste la plus connue et sur elle que sont axés tous les programmes nationaux de lutte, car restant la forme de dissémination et de contagion de la maladie. Depuis quelques décennies, Les tuberculoses extrapulmonaires connaissent un regain d'intérêt en raison d'une augmentation inexplicquée de leur fréquence relative, surtout dans les pays pauvres où elle pose un sérieux problème de santé publique. En effet, l'incidence de ces formes a augmenté de façon dramatique avec la pandémie du VIH.

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

Le but de ce travail est l'étude descriptive de la tuberculose extra pulmonaire en tant qu'entité, l'analyse de ses aspects épidémiologiques, et cliniques en fonction de ses localisations, au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, à travers une étude rétrospective de 16 cas colligés sur une période de 10 ans, d'Avril 2006 à Janvier 2016. Sont inclus les patients atteints de la tuberculose extra pulmonaire confirmée par une preuve histologique ou bactériologique.

Malgré l'engagement public, la gratuité de la prise en charge des cas de tuberculose aussi bien diagnostique que thérapeutique, l'incidence annuelle demeure élevée, imposant une révision de la stratégie de la prise en charge afin de lutter contre l'émergence de souches multirésistantes qui constitue le problème majeur de la lutte antituberculeuse.

RÉSUMÉS

Résumé

Introduction :

La tuberculose est une maladie infectieuse due au bacille de koch, elle reste au plan mondial une cause importante de morbidité et de mortalité avec de fortes disparités entre les régions et les populations, tous les organes peuvent être touchés avec une prédilection pulmonaire. La tuberculose extrapulmonaire représente 46% des cas de tuberculose au Maroc et elle se définit classiquement par l'atteinte d'un organe autre que les poumons, elle peut être isolée ou associée à une atteinte pulmonaire.

But : Apporter une analyse des aspects épidémiologiques et cliniques de la tuberculose extrapulmonaire

Patients et méthode :

Nous rapportons une étude rétrospective sur une durée de 10 ans (avril 2006 – janvier 2016). Sont inclus tous les patients ayant une T.E.P confirmée isolée ou associée à une atteinte pulmonaire.

Résultats :

16 cas de T.E.P sont colligés, On a noté une nette prédominance du sexe masculin, avec 12 hommes et 04 femmes, sex-ratio 3, d'âge moyen de 38 ans (entre 14ans et 63ans). Les différentes localisations relevées sont : ganglionnaire 7cas (44%), péritonéale 3 cas (18%), pleurale 3cas (18%), uro-génitale: 2cas, (12%), digestive 2 cas (12%), cutanée 1cas (6%). L'atteinte poly-viscérale, atteignant au moins deux organes est notée dans 2 cas. L'atteinte pulmonaire concomitante, active ou séquellaire, est notée dans 2 cas (12%). La confirmation du diagnostic a été histologique chez tous les patients en fonction des localisations, et parfois bactériologique. Un terrain d'immunodépression est noté dans 8cas : diabète : 1cas, insuffisance rénale chronique : 2cas, une coïnfection rétrovirale HIV a été notée dans 5 cas.

Le traitement antibacillaire était instauré chez tous nos patients, Le traitement antibacillaire comporte une trithérapie ou une quadrithérapie pour une durée moyenne de 6 à 12 mois. L'évolution a été favorable dans 80 % des cas, avec 2cas de décès soit une fréquence de 12%.

Conclusion :

La tuberculose extrapulmonaire (TEP) n'est pas rare et sa présentation clinique peut être déroutante Certaines localisations de la T.E.P peuvent engager le pronostic vital. Le bon sens clinique incite parfois à débiter un traitement antibacillaire sans attendre.

Summary

Introduction: Tuberculosis is an infectious disease caused by the koch bacillus, which remains an important cause of morbidity and mortality worldwide, with large disparities between regions and populations, all organs can be affected with pulmonary predilection. Extrapulmonary tuberculosis accounts for 46% of the cases of tuberculosis in Morocco and is defined by a non-lung organ, it can be isolated or associated with pulmonary involvement.

Purpose: Through our study, the purpose of this work is to study the epidemiological and clinical aspects of extrapulmonary tuberculosis

Patients and methods: We report a retrospective study over a period of 10 years (April 2006 – January 2016). Includes all patients with confirmed E.P.T isolated or associated with pulmonary involvement.

Results: 16 cases of E.P.T are collected, It is noticed that men are mostly affected by tuberculosis, having 12 men versus 4 women, The average age of the affected people is 38 years old (between 16years and 60 years). The different locations are: ganglionic 7 cases (44%), peritoneal 3 cases (18%) , pleural 3 cases (18%) , Urogenital: 2 cases, (12%), digestive 2 case (12%), cutaneous 1 case (6%). The polyvisceral involvement, reaching at least two organs is noted in 2 cases. Achieving concomitant pleuropulmonary active or sequelae, is noted in 2 cases (12%). The confirmation of the diagnosis was histologically in all patients and sometimes bacteriological. A ground of immunosuppression is noted in 8 cases: diabetes: 1 case, chronic renal insufficiency: 2 cases, a co retroviral infection HIV was noted in 5 cases. The antituberculous therapy was initiated in all patients. The Anti bacillary treatment includes a triple therapy or a quadritherapy for an average duration of 6 to 12 months. The evolution was favorable in 80 % of the cases, with 2 deaths is a 12 % frequency.

Conclusion: extra-pulmonary tuberculosis (EPT) is not uncommon and its clinical presentation can be confusing Some EPT localizations can be life-threatening. Clinical common sense sometimes prompts an anti-bacillary treatment without waiting.

ملخص

داء السل من الأمراض المعدية وتسببه المتفطرة السلية، ويعد مشكلة رئيسية للصحة العامة خصوصا في البلدان النامية مثل المغرب، ويعد من الامراض التي تنتسبب في الكثير من الوفيات في جميع أنحاء العالم يعرف داء السل خارج الرئة بإصابة عضو خارج الرئة مع أو بدون إصابة هذه الأخيرة، ويمثل 46 في المئة من داء السل في المغرب ويصيب خصوصا حاملي فيروس نقصان المناعة المكتسبة الهدف من عملنا يكمن في دراسة الخصائص الوبائية والسرييرية لهذا المرض، إضافة الى تحليل الصعوبات التي تواجه تشخيصه وعلاجه.

نعرض من خلال دراستنا الرجعية 16 حالة من داء السل خارج الرئة في مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس خلال فترة مدتها 10 سنوات (ما بين 2006 - 2016) يتعلق الأمر ب 12 رجال و 4 نساء، متوسط العمر لديهم 38 سنة (ما بين 14 - 63 سنة)

من بين 16 حالة من داء السل خارج الرئة، كانت إصابة العقد اللمفاوية الاكثر شيوعا حيث شخص لدى 7 مرضى (44 في المئة)، متبوعة بإصابة غشاء الجنب في 18 في المئة من الحالات، صفاق الغشاء المصلي الشفاف في 18 في المئة من الحالات، الجهاز البولي التناسلي في 12 في المئة من الحالات، الجهاز الهضمي في 18 في المئة من الحالات، والإصابة الجلدية في 6 في المئة من الحالات أما السل الرئوي فقد شخص لذي 12 في المئة من الحالات، في حين السل متعدد البؤر فقد سجل في 2 في المئة من الحالات،

لقد تم وصف العلاج المضاد لداء السل لدى جميع المرضى، في حين لوحظ تحسن بنسبة 81% من الحالات، وقد سجلنا حلة واحدة فشل فيها العلاج وحالة وفاة واحدة.

داء السل خارج الرئة ليس مرض نادرًا، وقد يؤدي في حالة تأخر العلاج إلى الوفاة، هنا تكمن اهمية التشخيص المبكر وبدء العلاج المناسب

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C dye. Global epidemiology of tuberculosis, lancet 2006; 367:938–940.
- [2] Guide de la Lutte Anti-tuberculose. direction de l'épidémiologie et de Lutte contre Les Maladies, Ministère de la Santé ROYAUME DU MAROC: Edition Avril 2011.
- [3] World Health Organization. WHO endorses new rapid tuberculosis test: a major milestone for global tuberculosis diagnosis and care, www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/ind
- [4] Y.Aydi, Tuberculose extra-pulmonaire, Rev Med et Mal Infect 2016 ;46 :80.
- [5] WHO REPORT 2007 GLOBAL TUBERCULOSIS CONTRO www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/intro.pdf
- [6] [Denis-Delpierren N, Merriend D, Tuberculose multifocale : à propos de 49 cas. Patho Biology; 46: 375–9.
- [7] L.Baili, Particularités de la tuberculose extra-pulmonaire chez le sujet âgé, Rev Med Intern 2016 ; 37 :185–186.
- [8] T. May, S. Bevilacqua, Aspects cliniques actuels de la tuberculose. EMC–RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE : cardiovasculaire–thoracique–cervicale 2005 : 1–4.
- [9] A.Moustarhfir Elidrissi, La tuberculose ganglionnaire périphérique, Rev Mal resp en 2017, 34 :A239
- [10] [SERVICE DES MALADIES RESPIRATOIRES/DELM] 01 mars 2013.
- [11] C.MARRAKCHI, I.MAALLOUL. Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie. Médecine et maladies infectieuses, 2010 ; 40 : 119–122.
- [12] J.P.Lanoix, Traitement de la TB ganglionnaire : des recommandations à la pratique, Rev Med et Mal Infect en 2011, 41. 87–91.
- [13] M.M.ElHammoumi, Chylothorax spontané bilatéral révélant une tuberculose ganglionnaire médiastinale et abdominale, Rev pneumol clin en 2014, 70 :173–176
- [14] A.Atmane, Adénosine désaminase et tuberculose pleurale, Rev Mal Resp 2017 ; 43 : A244.
- [15] Y.Aydi, Tuberculose pleurale : à propos de 25 cas, Rev Med Mal Infect 2016 ;46 :80.

- [16] A.D.Balkissou, Opacité pleurale résiduelle en fin de traitement pour tuberculose pleurale, Rev Pneumol Clin 2016 ;72 :115-121.
- [17] A.Fillion, Prise en charge diagnostic et thérapeutique de la tuberculose urogénitale, Rev Med Intern en 2014, 35 ;808-814.
- [18] Mazza-Stalder J, Nicod L. La tuberculose extrapulmonaire. Rev Mal Resp. 2012 ; 29 :566-578.
- [19] Mr. Adil AKANOUR, Thèse de Médecine : La tuberculose urogénitale À propos de 52 cas à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat 2009.
- [20] –Kelly A, Extrapulmonary Tuberculosis : Imaging Features Beyond the Chest, Canadian association of Radiologists Journal 2013;64:319-324.
- [21] LOUBES-LACROIX F., GOZLAN A. Imagerie diagnostique de la spondylodiscite infectieuse. EMC- Radiologie, 2004 ; 1 : 293-316.
- [22] S.Semlali, Imagerie de la tuberculose du sytème nerveux central, Journal de Radiologie 2008, 89:15-73.
- [23] Bazin C. Tuberculose du Système nerveux central; EMC-Neurologie 1 (2004) 169-92.
- [24] C.H.Chen, L'elevation des risques à l'issue de l'inarctus cérébral dans la méningite tuberculeuse, Rev Neurol 2014 ;170: 512-519..
- [25] P.Hallouet, INFECTION COMMUNAUTAIRES : tuberculose pulmonaire, méningite, Méga Mémo IFSI 2016 ;955-966..
- [26] A.Benali, Tuberculose du système nerveux centrale de l'immunocompétent: à propos de 27 observations, Rev Neurol 2014, 170 :161-162.
- [27] M.Abdallah, Tuberculose Abdominale : étude rétrospective de 90 cas , Rev Med Intern en 2011, 32 ; 212-217.
- [28] M.Elmghari, La tuberculose péritonéale, Rev Mla Resp 2017 ;34 :244-245..
- [29] RAVOLAMANANA RALISATA L., RABENJAMINA F.R. Les formes extra-thoraciques de la tuberculose en milieu hospitalier à Mahajanga. Arch Inst Pasteur Madagascar 2000 ; 66 (1 et 2) :13-17.

- [30] P.Bilan, Tuberculose cutanée et érythème induré de Brazin : étude rétrospective de 13 cas, *Anna dermatol venerol* en 2015.
- [31] N.H.Razanakoto, Observation d'une tuberculose cutanée disséminée chez un sujet immunocompétent, *Ann Dermatol venerol* en 2016, P415.
- [32] A.Darbi, Tuberculose retinienne et cerebrale, *Rev Radiol* 2004 ;85 :1525.
- [33] Dosage plasmatique de l'interféron gamma comme moyen diagnostique en cas de tuberculose oculaire isolée, *Journal Français d'Ophtalmologie* 2009 ;32 :411–414.
- [34] Semlali S, El-Quassar A. Forme pseudotumorale de la tuberculose choroïdo-sclérale: à propos d'un cas. *J Radiol.* 2004 Feb; 85(2 Pt 1):131–4.
- [35] l'intradermo –réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine: Prévention et prise en charge de la tuberculose en France; *Rev Mal Repir* 2003; 20; 7S27–7S33
- [36] American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and Treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221 S247.
- [37] R.Yahiaoui, Comparaison du QuantiFERON–TB–Gold in–tube et de l'intradermoréaction à la tuberculine dans l'aide au diagnostic, *Rev Mal Resp* 2017 ;34 :241.
- [38] C.Vincelet, Tuberculose et BCG : mise en œuvre de la recommandation vaccinale sur les territoires franciliens, *Rev épidémiol et santé Pub* 2016 ;64 :187.
- [39] Collet E, Krahenbuhl JD. Risk factors for positive tuberculin skin tests among migrant and resident children in Lausanne, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:703 9.
- [40] Prévention et prise en charge de la tuberculose en France, Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 7S34–7S40
- [41] TRUFFOT–PERNOT C., VEZIRIS N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. *Rev Mal Respir.* 2011 ; 28 : 1034–1047.
- [42] MONGUE NGADEU J.F. Place de la bacilloscopie et de la cytologie dans le diagnostic des adénopathies mycobactériennes. *Th D Med*; Bamako, 2002.
- [43] C.Guimond, Description des pratiques en matière de prise en charge de la tuberculose maladie, *Rev Mal Resp* 2016 ;33 :218–224.

- [44] Brock I, Weldingh K. Specific T-cell epitopes for immunoassay- Based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. J Clin Microbiol 2004; 42(6):2379-2387.
- [45] N.M.Burno, Quel dépistage de la tuberculose avant mise sous biothérapie ? Commentaire de l'article intitulé « Place des tests à l'interféron (IGRAs) dans le dépistage de la tuberculose latente (TBL) avant prescription d'agents anti-TNF Rev Rhumat 2011 ;78 :592-593 .
- [46] Lalvani A, Pathan AA. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163 (4):824-828.
- [47] Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174(7):736-742.
- [48] Diel R, Nienhaus A. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. Respir 2006; 7:77-83
- [49] Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR 2005; 54(RR-15):1-48.
- [50] Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR 2005; RR-15:49-56.
- [51] Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. Pediatr Infect Dis J 2006; 25(10):941-942.
- [52] National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, editor 2006. London.
- [53] Connell TG, Curtis N. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax 2006; 61(7):616-620.

- [54] C.G.Caruba, Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie, Rev Med Intern 2014, 35 :794–800.
- [55] A.Chouaib, Tuberculose disséminée avec atteinte pluri viscérale, Rev Med Mal Infect 2011, 41 :440–448.
- [56] A. Bousebha, Thèse de Médecine, Epidémiologie de la tuberculose aux urgences de l'hôpital Avicenne, Faculté de médecine de Créteil, Université Paris Val-de-Marne 2006
- [57] M.Mjid, Epidémiologie de la tuberculose, Rev Pneumol Clin 2015, 71 :67–72..
- [58] M.Onzuka, HmuS from *Yersinia pseudotuberculosis* is a non-canonical heme-degrading enzyme to acquire iron from heme, Biochimica Biochysica Acta 2017.
- [59] Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev 2006;19:29 49
- [60] Fenollar F, Puechal X, Raoult D Whipple's disease. N Engl j Med2007;356:55– 66.
- [61] Jarefors S, Janefjord CK. Decreased upregulation of the interleukin-12Rbeta2-chain and interferon-gamma secretion and increased number of forkhead box P3-expressing cells in patients with a history of chronic Lyme borreliosis compared with asymptomatic Borreliaexposed individuals. Rev Clin Exp Immunol 2007; 147:18 27.
- [62] A.Prost, Inguinal lymphadenopathy of cat-scratch disease mimicking malignant hemopathy on PET/CT, Rev Med Nucléaire 2017.
- [63] M.Develoux, Bilharziose, Rev Mal Infect 2015; 12:1–12.
- [64] Kumar PV, Vasei M, Visceral leishmaniasis : bone marrow biopsy findings. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29:77 80.
- [65] A.Burke, Diagnostic dilemma: Epstein-Barr virus (EBV) infectious mononucleosis with lung involvement or co-infection with Legionnaire's disease, Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care 2016, 45:563–566.
- [66] Tjwa M, De Hertogh G. Hepatic fibrin-ring granulomas in granulomatous hepatitis: report of four cases and review of the literature. Acta Clin Belg2007; 56:341–397.
- [67] C.Amiel, Le virus Epstein Barr: Physiopathogénèse et diagnostic, Rev Francophone des Laboratoires 2013, 456 :47–55..

- [68] E.Masson, principales maladies opportunistes au cours du SIDA, tuberculose, CMV, Toxoplasmose, pneumocytose, Méga Guide STAGES IFSI 2015, 927–931.
- [69] J.Ben omar, Traitement de la tuberculose, Rev pneumol clin 2015 ;71 :122–129.
- [70] J-Perrot, E.Chambonnet: Les effets indésirables de traitement de la Tuberculose et prise en charge ; Rev Mal resp (2011) 28, 542–555.
- [71] D.Le Dû, Raccourcissement de la durée de traitement de la tuberculose, Rev Mal Infect 2015, 17 :99–109.
- [72] F.Natech, Diversité génotypique de souches de mycobactéries isolées de tuberculoses multifocales chez des patients VIH positifs, Rev Med et Mal Infect 2009 ;39 :S28
- [73] LOCHT C., ROUANET C. Nouveaux vaccins antituberculeux. Archives de pédiatrie. 2011 ; 18 : 1023–1027.
- [74] H.Attoch Touré Facteurs de risques de décès des patients tuberculeux en traitement dans cinq centres de prise en charge de la tuberculose dans le Nord de la Cote d'Ivoire, Rev Epidémiologie et Santé publique 2017 ;65 :S92.
- [75] Pr. Ouarssani Aziz, Mme Azzedine Rajae Thèse de médecine : la tuberculose multifocale, expérience du service de pneumologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. thèse N° 104/15.
- [76] Pr. A.Ouarssani, Mr Y.Elbaraka. Thèse de médecine : étude rétrospective de la prise en charge des malades atteints de LA TUBERCULOSE, Expérience du service de pneumologie de l'Hôpital militaire, Moulay Ismail Meknès à propos de 1725 cas. Thèse N° 167 /15.
- [77] H.Attoch Touré, Facteurs de risques de décès des patients tuberculeux en traitement dans cinq centres de prise en charge de la tuberculose dans le Nord de la Cote d'Ivoire, Rev Epidémiologie et Santé publique 2017 ;65 :S92.
- [78] Kapoor R, Clinical presentation and diagnostic approach in cases of genitourinary tuberculosis. Rev Urol 2008; 24:401—5.

- [79] N.Gater, L.Laouar, épidémiologie de la TEP à l'UCTMR d'Alger service Pneumologie CHU Mustapha, Algérie REV Pneumol 2015 ;5 :234-238
- [80] N.Fettal, A.Taleb Service de pneumologie, CHU de Sidi Bel Abbes, Algérie Tuberculose multifocal à propos de 11 cas, Rev Mal Resp 2010 ;27 :41-156
- [81] W.Hachfi, H.Jaziri, thèse en Médecine, Les moyens de diagnostic de TEP à propos de 131 cas Service de Medecine interne, Hôpital Farhat Hached Sousse Tunisie. Rev de Med intern 2009 30S ; S385-S479.
- [82] H. Qacif, A. Ait Badi, La TEP multifocale à propos de 7 cas service de médecine interne, l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech, Maroc. Rev de Med intern 2009 30S ; S385-S479.
- [83] S.Ali-Geuchi, H.Ayed, La TEP en service de médecine interne à propos de 185 cas. Service de médecine interne, CHU Annaba, Algérie. Rev de Med intern 2009 30S ; S385-S479.
- [84] S. Bouzid, TEP dans au service de médecine interne à propos de 63 cas. Revue de médecine interne.vol36.
- [85] M.Zyani, thèse de médecine, La tuberculose extra pulmonaire à-propos de 48 cas, Service de Médecine interne. Hôpital Militaire Avicenne. Marrakech.
- [86] H. Lazraka, H. Azmib, Tuberculose multifocale survenant chez des sujets Immunocompétents. A propos de six cas, service de Rhumatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc : Rev Rhumatol 74 (2007) 1039.1208.
- [87] S.B.Gassama, J.M.Debonne, thèse de médecine, La tuberculose extra pulmonaire, Faculté de médecine et de pharmacie et d'Odontostomatologie, DAKAR, 2004.
- [88] H.Harmouch, W.Amouri, La coïnfection VIH-Tuberculose, Hôpital Ibn Sina Rabat, La revue de médecine interne 30S (2009),

- [89] S. Hammi, I. Idahmed, thèse en médecine, la tuberculose multifocale à propos de 46 cas, Service de pneumologie, hôpital Moulay-Youssef, CHU, Rabat, Maroc 2011.
- [90] H.Jabri, Les moyens diagnostiques de la tuberculose, Rev pneumol clin en 2016, A6
- [91] S. Maâlej, D. Greb, La tuberculose multifocale, Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 1S30–1S108
- [92] M. Morgand, Données épidémiologique sur 10 ans des cas de tuberculose dans un CHU du nord de paris. Rev Méd intern 2014 ; 35S :A96–A200
- [93] F. Mounaji, H. Benjelloun. Profil clinique, radiologique de la tuberculose pulmonaire chez les diabétiques. Rev Mal Respir 2014; A98
- [94] S. Maïouak, thèse en médecine, La tuberculose multifocale (à propos de 47cas), service de pneumologie, CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc
- [95] H. Ghorbel, La tuberculose multifocale : étude de 47 cas, Rev Med et Mal Infect 2008 ; 38 :S184 S185
- [96] S. Hammi , I. Idahmed. La miliaire tuberculeuse à propos de 49 cas, Service de pneumologie, hôpital Moulay-Youssef, CHU, Rabat, Maroc. 2011.
- [97] Wang L. et al. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements Thorax 2002;57:804–9. [88] Revue des maladies respiratoire, avril 2008, n 13 pag138.
- [98] L. Boukeroui, S.Nafti, La tuberculose multifocale chez l'immunocompétent est –elle liée à l'intensité de la transmission dans la collectivité, Rev Mal Resp 2011 ; A205.
- [99] Granier F, Perronne V, Polymorphisme clinique de la tuberculose cutanée : à propos de 5 observations. Rev Méd Mal Infect, 2001; 31: 85–92.
- [100] N.Harieche, Stratégie diagnostic des tuberculoses extrapulmonaire dans un service de pneumologie, Rev pneumol clin 2015, A219.
- [101]N. Ouboulmane, L.Amro Tuberculose multifocale chez le sujet Immunocompétent, FMPM, laboratoire de recherche PCIM, Marrakech, Maroc
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.10.937>
- [102]E.Masson, La tuberculose Laryngée, Rev Med et Mal infect en 2017, 47 :174–178.

- [103] I.Akrout, Hépatite fulminante associée à un traitement anti-bacillaire entité clinique grave mais pas toujours fatale, Rev supp Pneumol Clin 2015.
- [104] H.Kwas, Effet secondaires marjeurs des anti-tuberculeux, Rev Mal Resp 2016 ;33 :A148-149.
- [105] Situation épidémiologique de la tuberculose. DECM. service des maladies respiratoires 2012, ministère de la santé, Royaume du Maroc.
- [106] W.Ketata, La tuberculoses extrapulmonaires, Rev pneumol clin 2014, 449 : 10.
- [107] J.Mazza-Stalder, La tuberculose extrapulmonaire, Rev Mal Resp 2012, 29 ; 566-578.
- [108] J.Charif, Délai diagnostique de la tuberculose pulmonaire et pleurale, Rev Pneumol Clin 2014 ;70 :189-194.
- [109] A.Lhoumeau, Les diférents visage de la tuberculose digestive, Rev Med et Mal infect en 2010, 40 ; 654-656.
- [110] C.Hervé, La tuberculose en 2015, du diagnostic à la détection de la forme résistante, Rev Mal Resp 2015, 32 :784-790.
- [111] F.Kerious, Tuberculose pulmonaire étendue et compliquée à propos de 454 cas, Rev Pneumol Clin 2015, A205
- [112] N.Zemed, Effet indésirable du traitement anti-bacillaire : à propos de 100 cas, Rev pneumol Clin 2015 ; 4 :57-59
- [113] F.Razik, La tuberculose extrapulmonaire et VIH+, Rev Med Intern et Infect 2014, 44 :57-59.
- [114] A.R.Okoko, Tuberculose chez l'adolescent à Brazzaville, Rev pneumol clin en 2017, 4429 :P2
- [115] M.Y.Tsevi, Tuberculose chez les patients hémodialysés chronique au Togo : à propos de 10 observations, Rev Néphrologie et Thérapeutique en 2017, 13 ; 14-17.
- [116] A.Aqqad, La tuberculose chez les patients hémodialysés, Rev Mal Resp 2015, 222 :P706

- [117] P.G.Matondot, Tuberculose pulmonaire à Brazzaville en hospitalisation pneumologique : impact du diagnostic tardif du VIH sur les anomalies radiologiques, Rev Med Mal infect 2017, 27–29
- [118] K.Horo, Diagnostic comparé des pneumopathies bactériennes et de la tuberculose pulmonaire chez les patients VIH+, Rev Mal Resp 2015, 9 : 47–55.
- [119] P.Z.Akilimali, Issues thérapeutiques du traitement antituberculeux dans le contexte de la coinfection VIH–Tuberculose : Cohorte du centre de Kabinda à Kinshasa République démocratique du Congo, Rev d'épidemiologie et de santé publique 2015, 7 :p822.
- [120] H.Ben Abdelghafar, Les facteurs de risques de la TEP, Rev Pneumol Clin 2014, 31 : P314.
- [121] S.Bouchikh, Durée de traitement des TEP : 6 mois ou plus, Rev Med Intern 2012, 33 :665–671.
- [122] W.Dahmeni, Profil de la tuberculose péritonéale dans la région endémique, Rev Med Intern 2016 ; 37 :165.
- [123] S.JAIN, Surveillance of tuberculosis co-infection among HIV infected patients and their CD4+ cell count profile, Asian Pacific Journal of Tropical Disease 2015 ;5: 234–238
- [124] L.Amro, Tuberculose et diabète : à propos de 39 cas, Rev Mal Resp 2013 ;30 :A176.
- [125] H.Ahandar, Tuberculose et diabète, Annal Endocrinol 2015 ;76 :553
- [126] A.M.Elidrissi, Tuberculose Uro–Génitale, Rev Med Resp en 2017 ; 33 :A240
- [127] S.Jick, Un traitement corticoïde oral au long cours est bien un facteur de risque de la tuberculose maladie, Rev Rhumatol 2006 ; 55 :19–26.