

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

INTRODUCTION

GENERALITES SUR LA TUBERCULOSE

I.1- Définition

I.2- Historique [19, 47, 38,93]

I.3- Epidémiologie

I.4- Bactériologie

I.4.1- L'agent pathogène [57,97]

I.4.2 Source de transmission de la maladie

I.4.3- Facteurs favorisants

I.4.4- Les différentes populations de bacilles

I.5- Pathogénie [90, 94]

I.5.1- Primo-infection

I.5.2- La tuberculose maladie

- **LA MILIAIRE TUBERCULEUSE [26]**

II.1- Pathogénie : 3 Mécanismes

II.2- Anatomopathologie:

II.3- Etude clinique:

II.3.1-Type de description : la miliaire pulmonaire aigue typique ou typhoïde d'Empis de l'adulte jeune.

II.3.1.1- Circonstances de découverte

II.3.1.2- Début

II.3.1.3- Phase d'état

II.3.1.4- Evolution:

II.3.2- Formes cliniques

II.3.2.1- Formes symptomatique

II.3.2.2- Formes extra-pulmonaires

II.3.2.3- Formes selon le terrain

II.4- Diagnostic

II.4.1- Diagnostic positif

II.4.2- Diagnostic différentiel:

II.4.3- Diagnostic Etiologique

- PARTICULARITES DE LA TUBERCULOSE AU COURS DE L'INFECTION A VIH.

III.1- Epidémiologie de la co-infection [90]

III.1.1- Infection par le VIH et risque de tuberculose

III.1.2- Développement de la tuberculose au cours de l'infection par le VIH

III.2- Conséquences de la co-infection VIH et tuberculose

III.3- Particularités cliniques et paracliniques [4].

III.3.1- Aspects cliniques

III.3.2- Aspects radiologiques

III.3.3- Aspects biologiques

- TRAITEMENT DE LA MALADIE TUBERCULEUSE [24, 26, 33, 41,52]

IV.1- Traitement curatif

IV.1.1- Principes [45,52]

IV.1.2- Buts [52]

IV.1.3- Moyens [52]

IV.1.3.1- Moyens Etiologiques

IV.1.3.2- Moyens Adjuvants

IV.1.4- Indications

IV.1.5- La conduite du traitement [52]:

IV.1.6- Surveillance de la chimiothérapie [21,51]

IV.1.7- Particularités thérapeutiques de la co-infection VIH-Tuberculose

IV.2- Traitement préventif

IV.2.1- L'amélioration du niveau de vie et de l'éducation sanitaire (I.E.C)

IV.2.2- Le dépistage et le traitement des cas

IV.2.3- La vaccination par le BCG [7]

IV.2.4- La chimioprophylaxie antituberculeuse

- CADRE D'ETUDE : Le Service des Maladies Infectieuses du CHU de FANN(DAKAR)

I.1- Description des lieux

1.2- Personnel médical

- MALADES ET METHODES

II.1- Malades

II.1.1- Critères d'inclusion

II.1.2- Critères d'exclusion

II.2- Méthode

II.2.1- Type d'études et collecte de données

II.2.2- Exploitation des données

II.2.3 Contraintes

II.3- ETUDES DESCRIPTIFS

II. 3.1 Epidémiologie

II.3.1.1 Répartition des malades selon le sexe

II.3.1.2- Répartition selon l'âge

- 3.1.3- Répartition selon le statut socio économique

II.3.1.4- Répartition selon la notion de contagion

II.3.1.5- Répartition selon les récurrences

II.3.1.6- Répartition des patients selon les tares

II.3.2- ASPECTS CLINIQUES

II. 3.2.1 Répartition de la population selon les signes cliniques

II.3.3 ASPECTS PARACLINIQUES

II.3.3.1- Répartition des malades selon les résultats de l'intradermo réaction

II.3.3.2- Répartition des cas de selon les signes biologiques

II.3.3.3- Répartition de la population d'étude selon la Numération formule sanguine

II.3.3.4- Répartition des patients selon les résultats de l'examen bactériologique des crachats

II.3.3.5- Répartition de la population d'étude selon le

nombre de lymphocyte CD4

- ASPECTS EVOLUTIFS

- Répartition des malades selon le type d'évolution

II.4- ETUDE ANALYTIQUE : Tuberculose miliaire au cours de l'infection à VIH
et aspects évolutifs

II.4.1- Facteurs épidémiologiques

II.4.1.1- Evolution selon le sexe

II.4.1.2- Evolution selon l'âge

II. 4.1.3 Evolution selon le statut professionnel.

II.4.1.4- Evolution selon la notion de contagé.

II.4.1.5- Evolution selon les nouveaux cas

II.4.1.6- Evolution selon la vaccination BCG.

II.4.1.7- Evolution selon la présence de tare.

II.4.2- FACTEURS CLINIQUES

II.4.2.1 Evolution selon les signes cliniques

II.4.3- FACTEURS BIO IMMUNOLOGIQUES

II.4.3.4- Evolution selon les résultats de l'intradermo
Réaction

II.4.3.5- Evolution selon l'hémogramme.

II.4.3.6- Evolution selon les résultats de l'examen
bactériologique des crachats

II.4.3.7- Evolution selon le nombre des lymphocytes CD4

DISCUSSION

CONCLUSION ETRECOMMANDATION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABREVIATIONS

AMP :	Ampoule
ARV :	Antirétroviraux
BK :	Bacille de KOCK
BCG :	Bacille de Calmette et Guérin
BAAR :	Bacille Acido- Alcoolo Résistant
CP ou comp :	Comprimé
DDB :	Dilatation des Bronches
DOTS :	Traitement Directement Observé
IDRt :	Intradermo-Réaction à la Tuberculine
IEC :	Informar, Eduquer et Communiquer
IM :	Intramusculaire
IV :	Intraveineuse
LBA :	Lavage Broncho Alvéolaire
LCR :	Liquide Céphalo Rachidien
MA :	Macrophage Alvéolaire
NFS :	Numération Formule Sanguin
OMD :	Objectifs Millénaires pour le Développement
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PIT :	Primo-infection tuberculose
PNT :	Programme National de lutte contre la Tuberculose
PO :	Per Os

PVVIH :	Personne Vivant avec le VIH
SIDA :	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TB:	Tuberculose
TBP:	Tuberculose Pulmonaire
TB-MR:	Tuberculose Multi Résistant
TEP:	Tuberculose Extra Pulmonaire
TPM+:	Tuberculose Pulmonaire à Microscopie Positive
TPM- :	Tuberculose Pulmonaire à Microscopie Négative
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS :	Vitesse de Sédimentation

LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau I**: Les médicaments antituberculeux d'usage courant.
- **Tableau II** : Principaux régimes antituberculeux [52]
- **Tableau III**: Répartition selon le sexe
- **Tableau IV** : Répartition selon le statut socio économique
- **Tableau V**: Répartition selon les tares
- **Tableau VI**: Répartition de la population d'étude selon l'hémogramme
- **Tableau VII** : Répartition des patients selon type d'évolution
- **Tableau VIII** : Evolution selon le sexe
- **Tableau IX** : Evolution selon l'âge
- **Tableau X**: Evolution selon le statut socio économique
- **Tableau XI**: Evolution selon la notion de contag
- **Tableau XII** : Evolution selon les récives
- **Tableau XIII** : Evolution selon la vaccination BCG
- **Tableau XIV** : Evolution selon la présence de tare
- **Tableau XV** : Evolution selon les signes cliniques
- **Tableau XVI** : Evolution selon les résultats de l'intradermo réaction
- **Tableau XVII**: Evolution selon la numération formule sanguine
- **Tableau XVIII** : Evolution selon la bacilloscopie
- **Tableau XIX** : Evolution selon le nombre de lymphocytesCD4

LISTE DES FIGURES

- **Figure 1 :** Taille approximative des lésions miliaires
- **Figure 2 :** Colonies de *Mycobacterium tuberculosis*
- **Figure 3 :** Image des bacilles tuberculeux à la microscopie
- **Figure 4 :** Radiographie thoracique d'une miliaire tuberculeuse
- **Figure 5 :** Répartition selon l'âge
- **Figure 6 :** Répartition selon la notion de contagé
- **Figure 7 :** Répartition selon les récurrences
- **Figure 8 :** Répartition selon les signes cliniques
- **Figure 9 :** Répartition des patients selon IDRT
- **Figure 10 :** Répartition des malades

INTRODUCTION

Classée urgence mondiale en 1993 par l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), la tuberculose pose encore un problème de santé publique à l'échelle planétaire. En effet c'est la première cause de mortalité infectieuse dans le monde avec 3 millions de décès par an. On estime qu'un tiers de la population mondiale est infecté, avec plus de 8 millions de nouveaux cas de tuberculose active par an **[36, 90, 94,98]**.

Pourtant, à partir de 1952, avec l'apparition d'une chimiothérapie efficace, le déclin de la tuberculose était réel. Il était au maximum de 3% en Afrique sub-saharienne et en Asie du sud-est, du même ordre que le taux de croissance démographique. Cependant en 1986, on a assisté à une recrudescence de la tuberculose dans le monde, et le rôle de l'infection à VIH est apparu très vraisemblable dans cette résurgence. En Afrique et en Asie du sud-est, l'importance de l'endémie tuberculeuse et la prévalence élevée de l'infection à VIH ont rendu cette situation plus fréquente qu'ailleurs**(94)**. La co-infection VIH-tuberculose dans les pays où l'endémie tuberculeuse coïncide avec l'expansion du VIH est en moyenne de 38%.

En 2010, les personnes vivants avec le VIH (PVVIH) représentaient 13% des nouveaux cas de tuberculose dans le monde et 360 000 personnes étaient décédées des suites de tuberculose liées au VIH **[7]YAMA**. La tuberculose et l'infection à VIH forment ainsi une association meurtrière (couple maudit). Au Sénégal, la tuberculose sévit toujours de manière endémique et constitue la plus fréquente des affections opportunistes au cours de l'avènement du VIH.

La tuberculose pulmonaire (TBP) reste la forme la plus courante de tuberculose même chez les sujets infectés par le VIH. Cependant avec la pandémie du Sida, d'autres formes cliniques et radiologiques sont de plus en

plus fréquentes, parmi lesquelles la miliaire tuberculeuse [90]. La miliaire tuberculeuse est une forme aigüe grave de tuberculose maladie mettant en jeu le pronostic vital. Elle se définit comme une septicémie à bacilles de Koch se traduisant par une dissémination en un ou plusieurs points de l'organisme et surtout aux poumons d'éléments nodulaires de petite taille (comparés à des grains de mil) d'origine tuberculeuse. Elle représente moins de **2%** des tuberculoses selon les auteurs [20] et environ **10 %** des tuberculoses extra-pulmonaires [89].

Le diagnostic de la miliaire est le plus souvent radiologique, ceci du fait de la rareté de la positivité des bacilloscopies et de l'urgence thérapeutique. Cependant elle connaît encore des difficultés de confirmation du diagnostic même dans les pays développés, conduisant parfois à des retards à la mise en route du traitement, et compromettant ainsi le pronostic vital [23, 53,40].

C'est dans ce contexte que nous avons mené cette étude à la clinique des Maladies Infectieuses Ibrahima DIOP Mar du CHU de Fann avec comme objectifs de:

- déterminer les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et évolutifs de la miliaire tuberculeuse au cours de l'infection à VIH.
- formuler des recommandations en termes de santé Publique

Pour atteindre ces objectifs notre étude s'articulera autour du plan suivant :

- dans la première partie, nous procéderons à la revue de la littérature ;
- la deuxième partie sera consacrée à la présentation de notre méthodologie, l'exposé et le commentaire des résultats obtenus ;
- Nous terminerons par une conclusion et des recommandations.

I.GENERALITES SUR LA TUBERCULEUSE

I.1Définition

L'OMS a proposé une définition codifiée de la tuberculose :

Pour ce qui concerne la forme pulmonaire, elle est fonction du frottis d'expectoration.

- cas à frottis positif :

Au moins deux frottis d'expectations positif pour le BAAR associées à des anomalies à la radiographie thoracique compatibles avec une tuberculose pulmonaire évolutive.

- cas à frottis négatif

Au moins deux (et de préférence trois) frottis d'expectations négatifs pour le BAAR et des anomalies à la radiographie thoracique compatibles avec une tuberculose pulmonaire évolutive.

La tuberculose disséminée comprend la tuberculose miliaire, la tuberculose avec isolement dans le sang de bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis* et la tuberculose touchant plus de deux organes. Si le parenchyme pulmonaire est l'une de ces localisations, le cas devra être classé à la fois comme tuberculose pulmonaire et disséminée. La tuberculose miliaire est classée à la fois comme pulmonaire et disséminée.

I.2 Historique [19, 33, 68]

La tuberculose est une affection très ancienne. Les échantillons de tissus prélevés des tombes confirment aussi bien par la morphologie que par les analyses d'ADN, l'existence de tuberculose humaine il y a plus de 5400 ans. Le séquençage des fragments d'ADN de colonne vertébrale déformées sur les momies égyptiennes, s'est avéré être spécifique de *Mycobacterium* du complexe *Mycobacterium tuberculosis* de nos jours.

En 460 avant J-C., Hippocrate identifiait « phtisies », mot grec signifiant dégénérescence ou tuberculose comme étant la maladie la plus répandue en ces temps.

C'est à partir du XVIème siècle que des publications sur la tuberculose furent faites dans la littérature médicale européenne. En 1546, Girolamo Tracastoro était le premier à expliquer dans son livre « De Morbis Contagiosis » que la tuberculose était contagieuse.

A la fin du 19 ieme siècle, on l'appelait aussi la « peste blanche » ou le « commandant des hommes de la mort » en raison du nombre important de morts (15 à 20%) qu'il entraînait dans le monde industrialisé en l'absence de tout traitement.

En 1700 JOHN JACOB MANGET a inventé le terme de la tuberculose miliaire (dérivé du mot latin *miliarius*, qui signifie liées aux semences de mil) pour décrire la ressemblance des résultats pathologiques macroscopiques à celle des innombrables graines de mil dans la taille et l'apparence [64, 23].

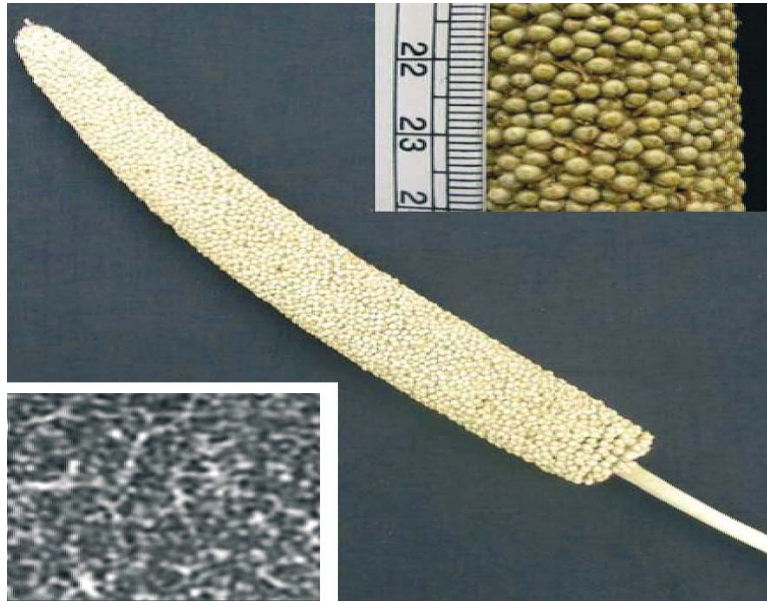


Figure 1: Taille approximative des lésions miliaires sur la tomographie à haute résolution de numérisation calculée de la poitrine (en médaillon, en bas à gauche) comparée à des graines de mil (en médaillon, en haut à droite, de diamètre moyen <2 mm). [64].

Entre 1774 et 1816, BAYLE décrit le granulome miliaire et les aspects anatomiques de la phtisie.

En 1819, LAENNEC démontra que la tuberculose peut atteindre d'autres organes que le poumon.

En 1854, RILLET et BARHEZ publient 27 cas de fistules bronchiques liés à la maladie.

En France, VILLEMIN, démontra par des expériences sur le lapin, la contagiosité de la maladie en 1868.

Le bacille tuberculeux fut découvert par ROBERT KOCH en 1882 et sa culture sur sérum coagulé permit ainsi de faire le diagnostic bactériologique de « certitude ». SMITH quant à lui, fit la différenciation entre le bacille humain et bovin en 1868.

La découverte du BCG par CALMETTE et GUERIN EN 1922 a révolutionné la prise en charge de la maladie.

A partir de 1944, les médicaments qui constituent le traitement actuel de la tuberculose ont été découverts progressivement.

L'introduction du traitement de courte durée en association à partir de 1972 par FOX et MITCHISON fut le tournant décisif car apportant une guérison en même temps que le blocage rapide de la chaîne de transmission.

En 1986-1987 l'Union Internationale de lutte contre la Tuberculose (UICT) démontra que l'application correcte du traitement court de la tuberculose au sein d'un système organisé de diagnostic, d'enregistrement des cas et d'encadrement des traitements permettaient d'obtenir des taux de guérison à l'échelle nationale, de 75 à 80% quelque soient les circonstances extérieures (pauvreté, nomadisme, guerre).

I.3- Épidémiologie

Malgré, les importantes mesures de lutte engagées par l'OMS, la tuberculose demeure un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. En 2010, le nombre de personnes qui ont contracté la tuberculose est passée à 8,8 millions, après un pic de 9 millions en 2005 .

La répartition des cas de tuberculose dans le monde est inégale. Plus de 95% des cas et 98% des décès par tuberculose sont notifiés dans les pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine. Le nombre de décès diminue lentement du fait de l'amélioration des mesures de santé qui tendent à maintenir les malades en vie plus longtemps. Cette persistance de la tuberculose est liée principalement à la pauvreté, à la croissance démographique et à l'infection par le VIH qui a complètement bouleversé son épidémiologie, spécialement en Afrique subsaharienne. La tuberculose est une maladie des personnes âgées dans les pays développés alors que dans les pays en développement, la majorité des cas se situe dans la tranche d'âge active (80% âgés de 15 à 49 ans) [57], ce qui

entraîne une baisse de la productivité, avec un impact important sur le développement socioéconomique de ces pays.

Au Sénégal, la tuberculose sévit de manière endémique et constitue l'affection opportuniste la plus fréquente au cours de l'infection à VIH [51]. Depuis l'avènement du SIDA, on a constaté une tendance à la hausse de son incidence .

I.4- Bactériologie

I.4.1 L'agent pathogène [43]

Le bacille de Koch appartient à la famille au genre *Mycobacterium* et au complexe tuberculosis. Il est BAAR, sous forme de bâtonnets de 2 à 4 micromètres de long, 0,3 micromètre de large. Les caractéristiques biochimiques et culturales permettent de distinguer, parmi les espèces qui forment le complexe tuberculeusis :

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Mycobacterium bovis*
- *Mycobacterium africanum*

❖ *Mycobacterium tuberculosis*

C'est l'espèce responsable de la tuberculose humaine. Elle se multiplie très lentement, son temps de dédoublement étant de 13 à 20 heures ; sa coloration est acido alcool résistante. Sa culture, sur milieu de Lowenstein-Jensen, donne en 21-28 jours, de grosses colonies en « chou-fleur », de teinte crème beige, à surface sèche et rugueuse.

Les caractéristiques biochimiques du bacille :

- naturellement sensible à l'isoniazide ;
- aérobie stricte ;
- catalase réductase positive ;
- peroxydase positive ;
- niacine positif, par production d'une quantité importante d'acide nicotique ou niacine ;
- il résiste à l'hydrazide de l'acide thiophène carboxylique(TCH), au froid et à la dessiccation ;
- Sensible à la chaleur, aux rayons ultraviolets et à de nombreux antiseptiques (eau de javel, soude, acide, détergent, alcool à 90°).

❖ *Mycobacterium bovis*

C'est l'espèce responsable de la tuberculose bovine, également pathogène pour l'homme. Elle est micro aérophile et donne de petites colonies pigmentées lisses et brillantes qui ne dépassent pas la tête d'épingle sauf si le milieu de Lôwenstein-Jensen est enrichi de 0,2 à 0,3 % de pyruvate de sodium. Elles n'apparaissent jamais avant un mois d'isolement. Mais après repiquage, la croissance peut être plus rapide et les colonies peuvent devenir rugueuses et développées.

Cette espèce est:

- Sensible à l'acide thiophène carboxylique ou TCH ;

- ne possède pas de nitrate réductase et, n'accumule pas suffisamment de niacine pour donner un niacine test positif [35] ;

❖ *Mycobacterium africanum*

C'est une espèce intermédiaire entre *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis*. Elle donne des colonies dysgoniques de petites tailles qui se développent mieux en présence de pyruvate de sodium. Elles sont plates avec un bourgeon central, rugueux et de teinte mâtée. L'aspect des colonies et les caractères biochimiques de *Mycobacterium africanum* diffèrent selon l'origine géographiques de la souche isolée .

❖ Le Bacille de Calmette et Guérin ou BCG

C'est un mutant non virulent de *Mycobacterium bovis*. Il peut être isolé à partir d'abcès ou d'adénites consécutives à la vaccination. Les colonies ressemblent beaucoup à celle de *Mycobacterium tuberculosis*.

Mais comme celle de *Mycobacterium bovis* : elles n'ont pas d'activité nitrate réductase, n'accumulent pas de niacine et sont sensibles au thiophène carboxylique [36].



Figure 4 : Colonies de *Mycobacterium tuberculosis* en « chou-fleur » dans un milieu de Löwenstein Jensen [35].



Figure 5 : Image des bacilles tuberculeux à la microscopie Electronique [35].

I.4.2 Source de transmission de la maladie

La transmission de Mycobactéries est interhumaine et se fait lors du contact répété avec une source infectante importante à rechercher dans l'environnement immédiat du sujet contaminé [27,67].

La source est essentiellement constituée par les malades porteurs de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+), parce' ils infectent 10 à 20 fois plus de gens dans l'entourage que les autres formes de tuberculose [46]. Depuis la quasi-éradication du bacille tuberculeux bovin, la transmission du bacille de Koch se produit essentiellement par voie aérienne. Elle est dépendante de l'intensité des signes cliniques qui conditionnent la dispersion des gouttelettes de Pflügge, à savoir la toux et l'éternuement [46]. L' étroitesse dans l'air respiré, la durée d'exposition [24] et la densité des particules dans l'air respiré sont d'autres éléments exogènes déterminants. Les voies de pénétration sont nombreuses mais la voies aériennes est la plus commune. Les voies digestive, conjonctivale, pharyngée, amygdalienne, génitale et cutanée sont possible mais rares.

I.4.3- Facteurs favorisants

Deux facteurs essentiels conditionnent de nos jours la diffusion rapide de la tuberculose : d'une part, l'existence des conditions d'un surpeuplement facilitant la transmission aérienne de l'infection et d'autre part, la faible résistance des sujets exposés au risque.

Quatre facteurs principaux ont été identifiés par la banque mondiale :

- la pauvreté et la marginalisation sociale,
- la démographie galopante,
- les négligences des programmes de lutte antituberculeuse,
- l'infection à VIH et SIDA.

Parmi ces facteurs cités, la pauvreté et la promiscuité jouent un rôle prépondérant.

Le VIH/SIDA a considérablement modifié l'histoire naturelle de la tuberculose et ont entraîné sa recrudescence. Le VIH selon CAMARA [19] et SARR [84] constitue un facteur de risque majeur de tuberculose.

L'infection à VIH affaiblit le système immunitaire et multiplie le risque de développer la maladie chez les personnes infectées par le bacille tuberculeux. En effet, la tuberculose est souvent la première infection endogène qui se réalise au cours de l'immunodépression induite par le SIDA [33]. Le risque de passage de la tuberculose infection à la maladie, est d'environ 6 fois plus grande chez les sujets séropositifs pour le VIH que chez les sujets séronégatifs. Il est actuellement estimé à 30% [20,30].

En dehors de l'infection à VIH, on peut citer d'autres facteurs d'immunodépression :

- l'alcoolisme démontré par les études de WIESNER [100], de RHODE [81], de KUABAN [56] ;
- la malnutrition quelle qu'en soit la cause surtout chez l'enfant et les chez gastrectomies ;
- la silicose étudiée par RIEDER [82] ;
- un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, anticancéreux) surtout chez les sujets âgés ;
- le diabète ;
- l'insuffisance rénale chronique [47,65].

En plus de ces deux groupes de facteurs, l'âge et l'absence de vaccination avec le BCG jouent un rôle également important dans la progression de la tuberculeuse et la survenue de formes graves telles que la miliaire et la méningite tuberculeuse

I.4 .4- Les différentes populations de bacilles

Il existe 4 populations de bacillaires :

- les bacilles intra cavitaires : ce sont des bacilles à multiplication active se développent dans le caséum ramolli à pH neutre ;
- les bacilles intra cellulaires phagocytés par les macrophages, à multiplication lente, presque nulle en milieu acide. Leur réactivation se fait par poussée ;

- les bacilles extracellulaires : ils persistent dans le caséum semi solide leur croissance est lente et intermittente, du fait d'un environnement métabolique défavorable (mauvaise oxygénation) ;
- les bacilles dormants (quiescents) : ils sont activés à la faveur d'une immunodépression.

I.5-Pathogénie [90, 94]

I.5.1- Primo-infection

Elle se produit lors de la première exposition aux bacilles tuberculeux. Les noyaux infectieux des particules inspirées sont si petits qu'ils passent au travers des défenses mucociliaires des bronches et vont se loger dans les alvéoles pulmonaires. L'infection débute par la multiplication des bacilles dans les poumons où ils provoquent une lésion appelée "**chancre d'inoculation**". C'est une lésion exsudative inflammatoire non spécifique comprenant congestion, œdème, mobilisation cellulaire.

La lymphe entraîne ensuite le bacille vers les ganglions hilaires. Le chancre d'inoculation et l'adénopathie hilaire constituent le **complexe primaire**. A partir de ce complexe, le bacille peut ensuite se répandre par voie sanguine dans tout le corps. La réaction immunitaire d'hypersensibilité retardée et à médiation cellulaire se développe en 4 à 6 semaines après la primo-infection. Le chancre d'inoculation peut ensuite être le siège d'une nécrose caséuse spécifique de la tuberculose. On observe un remaniement folliculaire avec des groupements cellulaires composés de lymphocytes, de cellules épithélioïdes et des cellules géantes ; **c'est la lésion granulomateuse folliculaire** caractéristique de la tuberculose mais non spécifique.

La quantité de bacilles contaminant et la vigueur de la réaction immunitaire déterminent la suite des événements. Dans la plupart des cas le système

immunitaire arrête la multiplication des bacilles; néanmoins quelques bacilles quiescents persistent.

Seule l'intradermoréaction positive à la tuberculine met en évidence l'infection **chez 90% des cas**. Dans de rares cas, la réponse immunitaire ne suffit pas à empêcher la multiplication des bacilles et la maladie survient en quelques mois **(10%)**.

I.5.2- La tuberculose maladie

Elle survient après une période de latence de plusieurs mois ou années après la primo-infection et se produit par réactivation ou par réinfection.

La réactivation signifie que les bacilles restés inactifs dans les tissus pendant des mois ou des années après la primo-infection recommencent à se multiplier. L'affaiblissement du système immunitaire est l'un des facteurs qui provoque cette multiplication.

La réinfection signifie qu'une personne ayant déjà fait une primo-infection est contaminée une nouvelle fois.

La réaction immunitaire du patient entraîne la formation d'une lésion pathologique, en général bien localisée avec souvent des destructions tissulaires étendues et la formation de cavités.

La TB post-primaire touche habituellement les poumons mais peut concerner n'importe quelle partie de l'organisme. Ses caractéristiques sont les suivantes: destruction étendue des poumons avec présence de cavités, frottis positif, atteinte du lobe supérieur, habituellement pas d'adénopathies intrathoraciques. Ce sont ces sujets qui constituent la principale source d'infection dans la collectivité.

II - LA MILIAIRE TUBERCULEUSE [26]

II .1- Pathogénie : 3 Mécanismes

- **Dissémination Hématogène**

- Elle est la plus fréquente et elle explique la diffusion externe des lésions.
- Elle se fait habituellement à partir d'un foyer caséux préexistant, d'où les bacilles pénètrent par effraction dans un vaisseau et vont ensemençer les différents organes.

- **Dissémination Bronchogène :**

Elle se fait:

- soit par ouverture d'une caverne
 - soit par fistulisation ganglionnaire dans une grosse bronche, habituellement, unilatérale et même localisée à un secteur.
- #### - **Dissémination Lymphatique:** elle est rare.

II . 2 - Anatomopathologie:

- **Macroscopie:**

- ✓ tous les viscères peuvent être atteints par d'innombrables granulations (Méninges, Rétine, Cerveau, foie, Rate, Rein, Tube Digestif, Moelle Osseuse,...)
- ✓ l'atteinte des plèvres et des poumons est rigoureusement constante.
- ✓ les granulations forment des points jaunâtres légèrement saillants.

- **Microscopie : 3 aspects.**

- ✓ **Nodule exsudatif d'aschoff:** petit foyer d'alvéolite avec caséification centrale.

✓ **Nodule folliculaire:** Zone centrale de caséification entourée d'une couronne de cellules épithélioïdes avec cellules géantes, une zone périphérique lymphocytaire et fibroblastique.

✓ **Nodule fibreux:** le collagène envahit ou enkyste le centre caséux.

II . 3 - Etude clinique:

II.3.1- Type de description : la miliaire pulmonaire aigue typique ou typhoïde d'Empis de l'adulte jeune.

II.3.1.1 Circonstances de découverte

Dans la pratique, le diagnostic se pose:

Soit devant des formes aiguës généralisées, avec un contexte d'altération de l'état générale : fièvre élevée et manifestations fonctionnelles marquées avec dyspnée et cyanose.

Soit devant des formes subaigües ou chroniques découvertes à l'occasion d'un examen systématique vrai ou motivé par une dyspnée d'effort sans phénomènes généraux.

II.3.1.2- Début

Elle se caractérise par un début le plus souvent insidieux avec asthénie, amaigrissement, céphalées et fièvre.

II.3.1.3-Phase d'état

Ces formes se traduisent par des manifestations générales et des signes pulmonaires :

➤ Les signes généraux :

En une ou deux semaines, elle devient proche de celui de la typhoïde avec asthénie intense, agitation ou somnolence, température en plateau 40°C, généralement bien supportée, une note digestive complète parfois la clinique.

Cependant, la fièvre est plus souvent irrégulière, le pouls n'est pas dissocié et la langue est propre de plus : les hémocultures et le sérodiagnostic systématiquement pratiqués devant ce tableau fébrile reviendront négatifs et l'hémogramme révèle une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile. Ces signes généraux ne sont pas toujours aussi typiques et peuvent réaliser soit un tableau d'embarras gastrique fébrile avec nausées diarrhée, baisse de l'état général, état subfébrile, soit un état pyohémique avec prédominance des signes infectieux: frissons, sueurs, température oscillante, collapsus.

➤ **Les signes pulmonaires:**

Peuvent être d'intensité variable, attirant d'emblée l'attention sur l'appareil respiratoire ou passant au contraire volontier inaperçus.

On décrit classiquement:

○ **La forme asphyxique:**

Avec des signes généraux importants associés à une dyspnée extrême compliquée de cyanose, la gazométrie montre une hypoxie sans hypercapnie.

L'état général est rapidement altéré.

Il est surprenant de constater le plus souvent des signes d'examen pulmonaires très discrets: quelques râles fins disséminés dans les deux champs pulmonaires.

○ **La forme catarrhale :**

Comporte une expectoration abondante et la présence de râles bronchiques importants et correspond habituellement à des lésions cavitaires associées aux lésions miliaires.

○ **La forme hémoptoïque:**

Elle est rare, en rapport également avec des lésions excavées, son existence doit cependant rendre prudent dans l'interprétation du " granité posthémoptoïque".

○ **La forme pleurale:**

Elle associe à l'atteinte parenchymateuse, un épanchement souvent modéré. L'intensité de la dyspnée contraste avec le volume de l'épanchement.

Cette atteinte pleurale est souvent associée à une atteinte des autres séreuses.

II.3.1.4- Evolution:

Elle est suivie sur :

- les courbes de température, poids, vitesse de sédimentation,
- les clichés thoraciques,
- les recherches de B.K,
- les éléments propres à chaque localisation extra pulmonaire éventuelle.

➤ Dans l'immédiat.

En dehors des formes vues tard avec atteinte méningo-encephalitique, des formes à B.K. multi-résistant, exceptionnelles et des formes survenant sur terrain débilité.

L'évolution est le plus souvent favorable :

- la fièvre se normalise,
- l'état général s'améliore,
- les bacilloscopies se négatives, dans les quelques cas ou elles étaient positives,
- le nettoyage radiologique s'effectue plus lentement.

➤ Ultérieurement:

La surveillance doit être poursuivie. Des séquelles pulmonaires sont possibles, mais rares: calcifications de micronodules, formation de bulles d'emphysème, menaçant la plèvre et fibrose pulmonaire.

➤ II ne faut pas oublier que les localisations extra pulmonaires peuvent être responsables de complications propres, précoces ou tardives:

- L'atteinte méningée nécessite une surveillance étroite, en raison du risque de blocage par arachnoïdite.
- L'atteinte péricardique comporte le risque :

- immédiat de tamponnade.
- et ultérieur de constriction.
- L'atteinte péritonéale est responsable d'adhérences qui exposent au risque de volvulus du grêle.
- L'atteinte urinaire nécessite une surveillance urographique régulière en raison de la fréquence des lésions sténosantes cicatricielles, responsables de néphrite interstitielle chronique et d'insuffisance rénale.
- L'atteinte génitale, enfin, expose chez la femme à la stérilité et à la grossesse extra-utérine.

II.3.2-Formes cliniques

II.3.2.1 -Formes symptomatique

- Les miliaires subaiguës ou chroniques:

Ces formes se définissent comme la découverte radiologique d'une image de miliaire chez un sujet présentant un tableau clinique batard (miliaire subaigüe) avec fébricule, petite altération de l'état général, dyspnée d'effort, ou chez un sujet n'ayant aucun trouble clinique (miliaire froide).

- les miliaires bronchogènes :

Elles sont rares. Elles se traduisent sur les clichés par des images à prédominance unilatérale, parfois macronodulaires, et alors difficiles à différencier de celles d'une bronchopneumonie tuberculeuse.

Si théoriquement, elles ne s'accompagnent pas de dissémination extra pulmonaire, elles impliquent néanmoins la même attitude thérapeutique.

II.3.2.2 -Formes extra-pulmonaires

La localisation pulmonaire qui révèle la maladie, expliquant la diversité des signes d'appel :

➤ **La forme méningée:**

Devenue de plus en plus rare depuis le B.C.G, elle représente une forme grave associée ou non à des signes généraux. Elle se traduit par les signes méningés classiques: raideur de la nuque, céphalée.

En fait, soit elle constitue le début de la maladie et le syndrome méningé est inaugural soit elle complique une tuberculose miliaire pulmonaire.

➤ **Dysphonie et dysphagie:**

Traduisant des granulations miliaires sur les amygdales et le larynx

➤ **Troubles hématologiques :**

Polyglobulie, Thrombopénie, leucopénie, réaction leucémioïde, rarement aplasie médullaire.

➤ **Atteinte des séreuses :** péritonite, péricardite.

II.3.2.3 -Formes selon le terrain

Nous avons vu dans la description clinique combien les aspects symptomatiques pouvaient être nombreux et variés ; ils peuvent être influencés par le terrain.

○ **Chez le nourrisson:**

La miliaire est post-primaire, précoce avec gravité de l'atteinte de l'état général (anorexie, amaigrissement), troubles digestifs avec vomissements et risque de déshydratation.

La complication majeure est représentée par la diffusion méningée favorisée par l'absence de vaccination post-natale par le B.C.G, la notion de contagé familial permet d'évoquer le diagnostic confirmé par le cliché thoracique.

○ **Chez l'enfant:**

Le tableau clinique est proche de celui de l'adulte.

Les contrôles radioscopiques et tuberculiniques scolaires en permettent parfois un diagnostic précoce. Le cliché thoracique peut mettre en évidence outre l'image de miliaire, les adénopathies de la primo-infection.

- **Chez le vieillard:**

La miliaire est le plus souvent secondaire à une tuberculose ancienne, elle est exceptionnellement aigüe, il s'agit plus volontier de formes subaigües avec un minimum de signes cliniques aboutissant à un état cachectique.

- **Chez les tuberculeux connus:**

La survenue d'une miliaire tuberculeuse correspond soit à une diminution de la résistance immunitaire du sujet (viroses, hémopathies) soit à une agression chirurgicale, soit à une exposition au soleil.

II.4- Diagnostic

II.4.1-Diagnostic positif

❖ Radiographie du thorax :

Affirme seul le diagnostic de miliaire. Elle doit être répétée au moindre doute car les signes radiologiques sont parfois en retard sur la clinique.

Les différents aspects possibles sont:

- **L'aspect typique:** est un semis de fines opacités de la taille d'un grain de mil (2mm de diamètre ou moins), de densité faible, régulières et régulièrement réparties dans la totalité des deux champs pulmonaires.

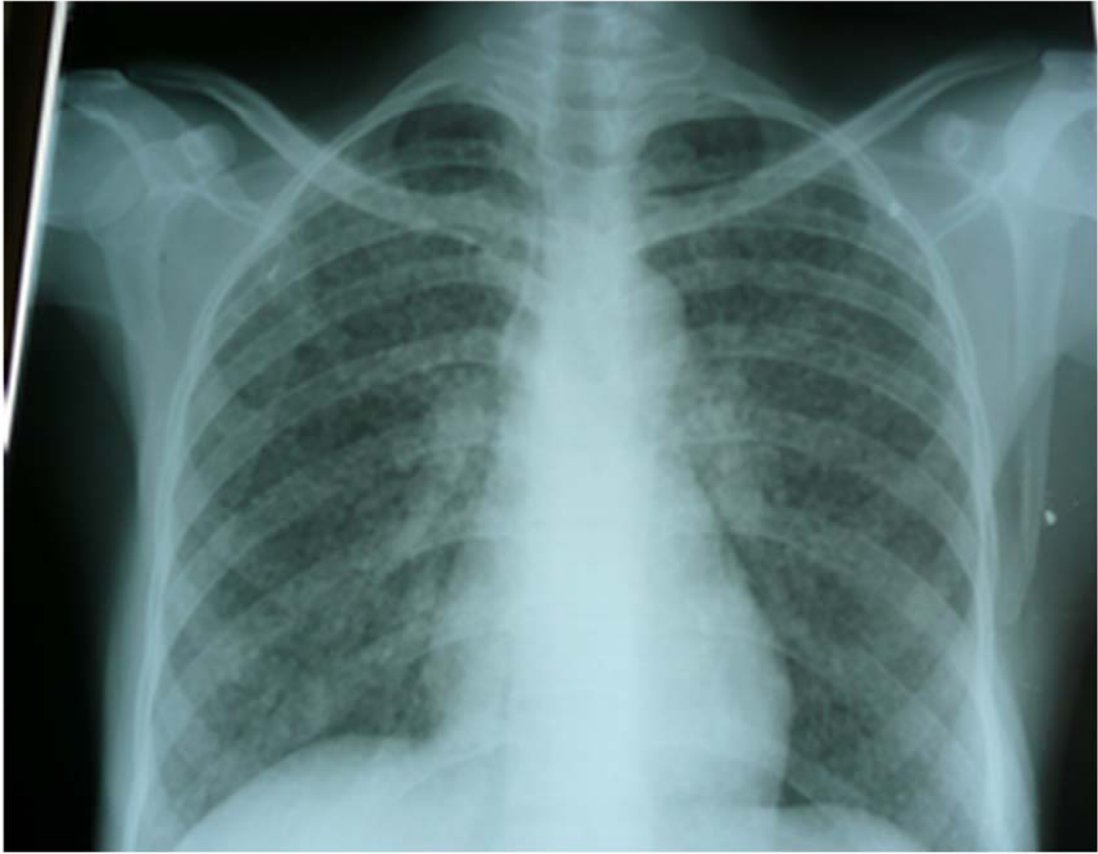


Figure 6 : Radiographie thoracique d'une miliaire tuberculeuse avec semis de fines opacités.

- **Aspects atypiques :**

Ils donnent des micronodules plus volumineux, moins réguliers, des images réticulo-micronodulaires. La répartition des grains est inégale et prédomine au niveau apical ou basal.

- **Des images associées :**

- Images propres à la primo-infection : de grande valeur étiologique, notamment les adénopathies dont la mise en évidence, parfois difficile, peut imposer le recours aux tomographies standards.

- Images de péricardite, ou de pleurésie.

L'image de miliaire étant reconnue, ou simplement suspectée, une double enquête s'impose, visant :

- d'une part, à faire la preuve de la maladie tuberculeuse,
- d'autre part, faire le bilan de la dissémination.

❖ **Biologie**

➤ **Elément d'orientation**

Elles sont fournies par:

- **L'interrogatoire:** qui recherche
 - ✓ l'absence de vaccination par le BCG ou l'absence de contrôle de celle-ci, une primo-infection récente à tort non traitée, ou insuffisamment traitée.
 - ✓ des antécédents de tuberculose pulmonaire, osseuse, uro-génitale.
 - ✓ un terrain favorisant : transplanté, diabétique, éthylique, malade soumis à une corticothérapie au long cours.
 - ✓ notion de contagé.

▪ **Intradermo-réaction a la tuberculine:**

Souvent positifs chez l'enfant, ayant d'autant plus de valeur que l'on a la notion d'une négativité antérieure, souvent faiblement positive, ou négative chez l'adulte.

▪ **Méthodes immunologiques**

La réponse immunitaire cellulaire est la composante majeure de la réponse immunitaire, à l'égard de *M. tuberculosis*, l'induction d'une réponse protectrice se traduisant par la synthèse de cytokines de type TH1, notamment d'interféron gamma (IFN). Deux tests, QuantiFERON-TB® et le T-SPOT.TB®, permettent de mettre en évidence cette réponse immunitaire protectrice à l'égard de *M. tuberculosis*, et ont récemment été commercialisés. Après stimulation par des protéines mycobactériennes, les lymphocytes T spécifiques de *M. tuberculosis* synthétisent de l'IFN. La détection de l'IFN est la base de ces nouveaux tests. Le test QuantiFERON-TB® est un système de dosage sur sang total, avec détection de l'IFN sécrété par technique ELISA.

Il y a eu trois générations de tests : QuantiFERON tuberculine PPD®, QuantiFERON-TB Gold®, et QuantiFERON-TB Gold in Tube®. Le test T-SPOT.TB® est une technique ELISPOT. Les deux dernières générations du test ELISA et la technique ELISPOT utilisent comme substrat antigénique deux ou trois protéines (ESAT-6, CFP-10 et TB7.7), qui ne croisent pas avec le BCG. Le résultat est qualitatif.

▪ **Autre bilan biologique:**

- **NFS:** normale ou hyper leucocytose avec PN
- **VS:** accélérée
- **hémoculture:** souvent négative.
- **La découverte d'une localisation extra pulmonaire:** d'énorme valeur diagnostique car elle permet :
 - de compléter les recherches bactériologiques.
 - et, éventuellement, de faire une étude histologique.

Il faut insister sur l'intérêt diagnostique de la ponction biopsie hépatique, car l'atteinte histologique du foie est fréquente, contrastant avec la latence habituelle, clinique et même biologique, et la biopsie pleurale en cas de pleurésie.

➤ **Bilan de confirmation**

- **Etude Bactériologique:**

La recherche du BK repose sur son isolement dans les prélèvements (Expectoration, tubages gastriques, LAB) par :

- **Les méthodes classiques dites de référence** qui comprennent trois phases :

- La mise en évidence des BAAR par l'examen direct, l'examen microscopique, souvent négatif, positif dans 1/3 des cas. Plusieurs techniques sont possibles : coloration de Ziehl Nielsen à chaud, coloration de Kinyoun à froid. Les délais de culture dépendent de la richesse en bacilles et son en moyenne respectivement pour les milieux solides et liquides, de trois et une semaine pour les prélèvements positifs à l'examen microscopique et de quatre et deux semaines pour les prélèvements négatifs à l'examen microscopique.

- L'identification des souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* par la morphologie des colonies sur milieu solide (aspect rugueux, en chou- fleur, blanc crème) et des tests biochimiques

- l'antibiogramme selon la méthode des proportions sur milieu

solide de Lowenstein-Jensen, méthode de référence qui permet de déterminer la proportion de mutants résistants à des concentrations critiques d'antibiotiques. Les délais d'obtention des résultats sont habituellement de 3 à 4 semaines.

○ **Nouvelles techniques bactériologiques [99]**

Il existe de nouvelles techniques qui sont actuellement disponibles et dont l'intérêt réside dans leur délai rapide de réponse et dans les formes paucibacillaires. Il s'agit de :

- 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 nécessaire sur milieu solide. Cette méthode permet également la détermination de la sensibilité aux antibiotiques.

- Les sondes nucléiques :

Les techniques d'hybridation avec sondes spécifiques ont démontré leur intérêt pour l'identification des cultures de mycobactéries qui est ainsi réalisée en quelques heures. Cependant elles nécessitent un appareillage coûteux et reste donc réservé à quelques laboratoires hautement spécialisés.

- Méthodes d'amplification génique :

Elle consiste à amplifier et à détecter une séquence nucléique spécifique du complexe *tuberculosis*. Le processus est très puissant (le seuil de sensibilité théorique est d'une molécule d'ADN) et rapide. Les plus répandues utilisent la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR et l'amplification isothermique d'ARN via un intermédiaire ADN.

❖ **Bilan de la dissémination:**

La recherche de localisations extra pulmonaires a un triple intérêt diagnostique, mais aussi pronostique et évolutif, certaines localisations nécessitant une surveillance particulière.

Leur latence fréquente souligne la nécessité de rechercher systématiquement devant toute image de miliaire :

- **une dissémination choroïdienne et méningée :**
 - par l'examen du fond d'œil, à la recherche de tubercules de Bouchut (tache blanchâtre)
 - et par la ponction lombaire (hyper albuminorachie, hypoglycorachie, hypochlorémie) qui doivent être systématiques.
- **une atteinte des séreuses :** pleurale, péritonéale, surtout péricardique, par les examens cliniques, radiologiques et électriques.
- **une localisation urinaire:** par la recherche répétée de B.K. dans les urines à l'examen direct et aux urocultures.
- **une atteinte génitale, osteo-articulaire, laryngo-pharyngée:** (examen ORL systématique).
- **une localisation au névraxe:** par l'examen neurologique et l'électro-encéphalogramme (atteinte possible en dehors de toute atteinte méningée).
- **une atteinte des organes hématopoïétiques:** en cas de modifications de la NFS.

II.4.2 -Diagnostic différentiel:

❖ Sur le plan radiologique

Le diagnostic différentiel ne se discutera qu'après la radiographie.

Il faut tout d'abord éliminer ce qui n'est pas une miliaire :

- **les artefacts radiologiques :** peuvent être le fait de reliquats de produits opaques après bronchographie ou lymphographie.
- **Un aspect pseudo-miliaire:** pourra être rencontré chez les sujets obèses ou chez la femme enceinte, en raison de la mauvaise pénétration des rayons. Il faut ensuite discuter les autres causes de miliaire, elles sont nombreuses.

❖ Sur le plan clinique

➤ Devant une miliaire aigüe :

Outre la tuberculose se, il peut s'agir :

- Les miliaires infectieuses:

l'image de miliaire pouvant être en rapport avec l'atteinte infectieuse proprement dite ou avec l'œdème lésionnel associé:

- **miliaires dues aux pyogènes** : (staphylocoques, brucelles), ou à germes apparentés (Mycoplasmes).
- **miliaires à virus** : grippe par exemple, le tableau clinique est proche de celui de la bacillose avec signes respiratoires.

La radiographie est souvent faite d'images macronodulaires.

Le nettoyage rapide, l'épidémiologie, permettent souvent un diagnostic qui est parfois confirmé tardivement par la sérologie,

- **miliaires mycosiques ou parasitaires.**
- **les lymphangites carcinomateuses et les hémopathies.**
- **les maladies générales non cancéreuses** : (sarcoïdose dans certaines formes aiguës fébriles, collagénoses, surtout lupus et panarterite noueuse).
- **l'alvéolite allergique extrinsèque**: où la miliaire s'accompagne de crises dyspnéiques asthmatiformes fébriles, survenant 6 à 8 heures après le contact avec « l'allergène », et de râles crépitants.

Le diagnostic de ces affections repose sur le contexte, la bronchoscopie avec biopsie bronchique (pour la lymphangite carcinomateuse et la sarcoïdose) et aspiration (à visée cytologique et bactériologique),

➤ **Devant une miliaire subaigüe ou chronique:**

Outre les miliaires tuberculeuses froides qui sont plus rares qu'elles n'apparaissaient autrefois, depuis que l'on sait reconnaître les autres causes, trois grandes étiologies sont à discuter :

- **les pneumoconioses:**

Il faut fouiller les antécédents professionnels par un interrogatoire précis. La silicose s'observe chez les sableurs, mineurs de roche et céramistes. L'image miliaire est faite de grains de taille variable, en tempête de neige, et peut dans les cas typiques, s'associer à des opacités parenchymateuses pseudo tumorales ou à des calcifications ganglionnaires miliaires en coquilles d'œuf. Ce diagnostic est parfois difficile à affirmer, d'autant qu'il existe des greffes tuberculeuses sur d'authentiques silicoses.

La béryllose est rare, rencontrée chez les utilisateurs de silicate de béryllium (aéronautique, fabrique de tubes d'éclairage fluorescents), elle donne des images micronodulaires et un syndrome d'hypoxie avec trouble du transfert signant un bloc alvéolo-capillaire.

Plus exceptionnellement, l'inhalation de poussières de charbon et de fer pourra entraîner une image reticulo-nodulaire pouvant réaliser un aspect miliaire.

- **La sarcoïdose:**

Étiologie parmi les plus fréquentes de miliaires chroniques, elle réalise classiquement une image de miliaire à grains fins, hilifuge « en ailes de papillon », respectant les bases et les sommets, associée à des adénopathies hilaires et inter bronchiques bilatérales. En fait, il peut y avoir des aspects moins évocateurs de miliaire diffuse sans adénopathies associées.

Le diagnostic repose sur la latence fonctionnelle, la cuti-réaction souvent négative la recherche d'une autre localisation sarcoïdique (œil, peau, os, ganglion), les biopsies systématiques d'un éperon bronchique.

- **les miliaires cancéreuses:**

Si les miliaires néoplasiques peuvent comme nous l'avons signalé s'accompagner de signes cliniques, le plus souvent elles sont asymptomatiques.

Sur le plan radiographique tous les aspects peuvent être réalisés : images micronodulaires, macronodulaires, lymphangite avec pétrification des bronches à la bronchoscopie. Si le diagnostic est évident lors des formes dont le néoplasme primitif est connu, dans les autres cas, il sera évoqué sur la baisse de l'état général, l'absence d'autre étiologie évidente, une biopsie d'éperon bronchique (dans les formes lymphangitiques).

A coté de ces étiologies de miliaires chroniques, il faut mentionner :

- **les miliaires cardiaques:** Observées dans un contexte d'insuffisance ventriculaire gauche.

Elles prédominent aux bases et aux hiles et ont un aspect floconneux.

- **les maladies de système :** leucoses, Hodgkin, histiocytoses, collagénoses, en particulier sclérodermie.
- **les granulomatoses exogènes:** poumon de fermier ou d'éleveurs d'oiseaux: qui après une phase aiguë, qui passe parfois inaperçue, évoluent vers une fibrose qui peut donner un aspect radiologique de miliaire.

II.4 .3-Diagnostic Etiologique

La miliaire tuberculeuse peut survenir à tous les stades du cycle de « **RANKE**».

L'agent causal est le bacille humain parfois le bacille bovin.

- **Stade Primaire : Primo infection tuberculeuse (PIT)**

La miliaire est intimement liée à PI des réactions tuberculiniques. Elle s'observe chez l'enfant.

- **Stade secondaire: Tuberculose extra pulmonaire :**

La miliaire est plus fréquente. Elle survient dans les 2 années qui suivent la PIT et s'accompagne ou suit une tuberculose extra pulmonaire (Os, Rein, ADP, appareil génital...). Elle s'observe chez l'adolescent ou l'adulte Jeune.

- **Stade Tertiaire: Tuberculose pulmonaire(TP) :**

La miliaire est secondaire à un Foyer pulmonaire en évolution ou bien un foyer discret et méconnu. Elle s'observe chez l'adulte.

III- PARTICULARITES DE LA TUBERCULEUSE AU COURS DE L'INFECTION A VIH.

III.1 -Epidémiologie de la co-infection [93]

Dans les années 1950-1960, l'espoir d'une totale éradication mondiale de la tuberculose était fort du fait de l'efficacité des nouvelles molécules antituberculeuses comme la Rifampicine. L'incidence de la tuberculose a chuté régulièrement de 5% par an de 1953 à 1985 et l'éradication semblait possible pour 2015 ou 2020. Or depuis 1986 la courbe s'est inversée [97], du fait de l'infection à VIH qui alimente l'épidémie de TB dans de nombreux pays, notamment en Afrique subsaharienne, en Asie et en Amérique du Sud [97].

En 2000 dans le monde, environ 11,5 millions de personnes infectées par le VIH l'étaient également par *M. tuberculosis*. On estime que 70% des sujets VIH présentent une co-infection en Afrique subsaharienne, 20% en Asie et 4% en Amérique latine et aux Caraïbes .

III.1.1-Infection par le VIH et risque de tuberculose

Le VIH accroît la sensibilité à l'infection par *M. tuberculosis* et chez un sujet présentant une TB latente, le risque d'évolution vers la maladie. En plus du risque, le VIH accroît la vitesse de progression des infections récentes ou latentes vers la TB.

- ✓ Aux Etats-Unis : SHAFER [85] rapporte une séroprévalence de 46% dans une population de tuberculeux à Boston.
- ✓ En France MICHON [68] trouve une séroprévalence de 25% dans une population de tuberculeux.
- ✓ En Afrique la séroprévalence chez les tuberculeux est en rapport avec celle du VIH au niveau de la population générale. Ainsi une séroprévalence entre 4 et 52% a été observée chez les tuberculeux

dans plusieurs régions en Afrique Sub-saharienne avec notamment, 52% chez les tuberculeux de l'hôpital de Bangui (Centre Afrique) [60], 25% en Guinée Bissau [66], 35% à Abidjan (RCI) [17].

III.1.2-Développement de la tuberculose au cours de l'infection par le VIH

La TB peut survenir à n'importe quel moment de cette évolution, mais le risque s'accroît fortement avec la dégradation des défenses immunitaires.

De nombreuses études ont montré que la survenue de la tuberculose au cours de l'infection à VIH est une situation fréquente.

En Afrique, du fait de l'endémie élevée de la tuberculose, le nombre de sujets VIH atteints de tuberculose est considérable :

- A Abidjan (RCI) des autopsies systématiques ont révélées que la tuberculose était l'infection opportuniste la plus fréquente chez les patients décédés de SIDA ;
- Au Rwanda le suivi d'une cohorte de 100 personnes VIH positif pendant deux ans a montré une incidence de la tuberculose de 21% et une autre étude effectuée à Kigali par BATUNGWANAGO trouve une incidence de 4,2% de la tuberculose chez 473 sujets VIH positifs [12].

III.2-Conséquences de la co-infection VIH et tuberculose

Par rapport à un sujet indemne, celui qui est infecté par le VIH a dix fois plus de risque de développer la TB. Les notifications de cas de TB ont augmenté dans les populations où les deux infections sont courantes. C'est ainsi que dans certaines parties de l'Afrique subsaharienne, le nombre des cas notifiés a été multiplié par 3 à 5 au cours de la dernière décennie. La séroprévalence du VIH peut atteindre 75% chez les sujets atteints de TB. En Afrique subsaharienne un

tiers ou plus des personnes infectées par le VIH sont susceptibles de développer une TB.

III.3-Particularités cliniques et paracliniques [4].

III.3.1-Aspects cliniques

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques, sont progressifs avec prédominance des signes généraux comme l'amaigrissement, la fièvre au long cours, l'asthénie, autant de signes fréquemment rencontrés chez les patients infectés par le VIH. Ceci explique en partie les difficultés diagnostiques.

A cela s'associent les signes liés aux autres infections opportunistes associées à l'infection à VIH.

III.3.2Aspects radiologiques

La grande fréquence des opacités réticulo-nodulaires, bilatérales, et extensives, des opacités micronodulaires de types miliaire, et la rareté des images cavitaires ont été bien documentées.

Les lésions radiologiques siègent plus fréquemment au niveau de régions moyennes et basales des poumons.

III.3.3-Aspects biologiques

➤ **IDR à la tuberculine :**

Le test à la tuberculine peut être positif au début de l'infection à VIH [49], mais il est plus souvent négatif au stade avancé en raison de l'immunodépression.

➤ **Aspect bactériologiques**

Les recherches de bacilles tuberculeux sont rarement positives. Les BK sont retrouvés dans 50 % par examen direct et dans quasi 100% des cas par culture.

➤ **Aspect anatomopathologique**

La biopsie trouve plus rarement de granulome tuberculeux avec nécrose caséuse, en raison de l'immunodépression.

➤ **Aspect immunologiques**

En dehors du caractère immunosuppresseur propre de la tuberculose, chez les personnes doublement infectées par *Mycobacterium tuberculosis* et par le VIH, le BK prolifèrent très rapidement sans subir l'inhibition habituelle de l'immunité spécifique à médiation cellulaire, détruite par le VIH.

Inversement la tuberculose aurait un effet délétère sur l'infection VIH soit en accélérant la destruction des lymphocytes CD4, soit en facilitant la libération de nouveaux virions à partir des lymphocytes infectés, ce qui aggrave l'immunodépression.

IV-TRAITEMENT DE LA MALADIE TUBERCULEUSE [24, 26, 33, 43,54]

IV.1-Traitement curatif

IV.1.1Principes [55,54]

Ces principes généraux du traitement sont les suivants :

- ✓ Une prise quotidienne unique d'antibiotiques est suffisante car le temps de dédoublement de *Mycobactérium tuberculosis* est estimé, in vitro à 20h. Cette prise se fera à jeun pour faciliter l'absorption ;
- ✓ Une polychimiothérapie pour éviter l'émergence des mutants résistants ; un traitement en deux phases s'impose :
 - La première phase dure deux à trois mois selon les régimes. Cette étape doit conduire à la stérilisation de l'expectoration.
 - La deuxième phase est plus longue (4 à 6 mois). Elles n'associent que deux antituberculeux. Elle vise à éliminer le petit nombre de bacilles quiescents responsables de rechute.
- ✓ Ces différents principes doivent être bien compris par le malade. Pour cela il faut une relation de qualité entre lui et le personnel soignant : éducation, prise en compte des problèmes sociaux du malade, information sur les effets secondaires du traitement.

IV.1.2-Buts [54]

Il s'agit de :

- traiter et guérir le malade de sa tuberculose pour tarir ainsi la source de contamination ;
- stériliser les lésions au mieux enfin d'éviter les rechutes ;
- Rechercher les contacts et les traiter ;
- Eviter l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques ;
- Prévenir l'apparition de complications

IV.1.3-Moyens [54]

IV.1.3.1Moyens Etiologiques

❖ Les antituberculeux couramment utilisés

➤ Les antituberculeux majeurs ou bactéricides

Ils sont actifs :

- sur les bacilles extracellulaires à multiplication active :
Isoniazide, streptomycine ;
- Sur les bacilles intracellulaires : Pyrazinamide ;
- sur toutes les populations bacillaires : la Rifampicine.

- **Les antituberculeux mineurs ou bactériostatiques qui sont:**
l'Ethambutol

Tableau III: les médicaments antituberculeux d'usage courant.

Molécules	Spécialités	Présentation	Dose/24h voie	Effets secondaires	Surveillance
Isoniazide	RIFIMON	Comp. 50mg Comp.150mg Amp.500mg	5mg/Kg/j Jusqu'à 300mg	Hépatite Allergies Psychoses Polynévrite	Transaminases
Rifampicine	RIFACTAN RIFADINE	Gélule. 300mg Sirop. 10mg/6ml Amp.600mg	10mg/kg à 600mg P.O ou I.V	Hépatite Choc Thrombopénie Anémie hémolytique	Transaminases
Ethambutol	DEXAMBUTHOL MYALBUTHOL	Comp.250mg Comp.500mg Comp.1200mg Comp.400mg	20mg/kg jusqu'au 200 mg P .O	Névrite optique dose dépendante	Examen ophtalmologique
Pyrazinamide	PIRILENE	Comp.500mg	25mg/kg jusqu'au 200mg P.O	Hépatite Goutte Hyper uricémie	Transaminases Uricémie
Streptomycine	STREPTOMYCINE DIAMANT	Amp.100mg	15mg/kg jusqu'à 200mg IM	Surdité bilatérale définitive inappareillable	Audiogramme Azotémie Hyper uricémie

P.O: per os

I .M: intra musculaire

Amp: ampoule

I.V: intraveineuse

❖ Les autres antituberculeux

Parmi eux, nous retrouvons les médicaments anciens et les médicaments offrant de nouvelles perspectives, notamment par rapport aux résistances acquises par *Mycobacterium tuberculosis*. Leurs inconvénients sont essentiellement liés à leurs toxicité, leur coût et leur contre-indication chez l'enfant pour la plus part [24, 25,54]

❖ Les associations fixes d'antibiotiques

Codification : les parenthèses () indiquent la combinaison de médicaments.

Leur intérêt majeur est d'éviter les situations de monothérapie, source majeur d'acquisition de résistance aux antituberculeux [54]. Leur inconvénients est de ne pas permettre l'adaptation individuelle de la posologie.

- RIFATER : **120mg** Rifampicine + **50mg** Isoniazide + **300mg** Pyrazinamide.
- RIFINAH : **300mg** Rifampicine + **150mg** Isoniazide.
- **150mg** Rifampicine + **75 mg** Isoniazide + **400 mg** Pyrazinamide + **275 mg** Ethambutol

IV.1.2.3- Moyens Adjuvants

➤ La corticothérapie:

(**0,5 mg/kg/jour**) pendant 3- 6 semaines, elle est discutée ; systématique pour certains, elle est formellement indiquée dans:

- les formes suffocantes.
- les formes avec atteinte pleurale.
- les formes avec atteinte méningée grave.

Elle ne doit pas être entreprise si l'on doute de la sensibilité du germe.

➤ **La Supplémentation en vitamine B**

IV.1.4-Indications

Il n'existe pas de protocole thérapeutique universel. Les régimes de traitement diffèrent selon les pays, les habitudes, les coûts des soins ; cependant, l'OMS recommande actuellement les régimes de 6 mois avec 2 mois de RHEZ et 4 mois de RH.

Au Sénégal, le PNT appliquait le protocole de 2 mois de RHEZ et 6 mois d'EH ; depuis le dernier trimestre de l'année 2007, le protocole de 2 mois de RHEZ et 4 mois de RH a été adopté [74].

IV.1.5-La conduite du traitement [54]:

- Il doit être commencé le plus tôt possible, dès les prélèvements faits, et sans attendre les résultats car la précocité du traitement étant un facteur essentiel du pronostic.
- Il doit être institué en milieu hospitalier.
- Il doit être poursuivi pendant 6 mois de façon ininterrompue.

Elle tiendra compte :

- du bilan pré thérapeutique,
- des interactions médicamenteuses possibles, du terrain, notamment la femme enceinte mais aussi l'infection à VIH, l'insuffisance rénale et le grand âge du terrain :

- la femme enceinte : la streptomycine est contre indiquée car source de malformations surtout auditive; l'innocuité du Pyrazinamide n'a pas été démontrée ;

- le sujet âgé : il faudra adapter les posologies des antibiotiques en fonction des taux sériques ;
- l'insuffisance rénale : les posologies de l'Ethambutol doivent être adaptées à la clearance de la créatinine ; il faut une diminution de la dose de streptomycine ou son arrêt complet ;
- l'association du VIH : on tiendra compte des interactions médicamenteuses sur ce terrain sensible, surtout avec les antirétroviraux (ARV).

Tableau V : principaux régimes antituberculeux [54]

Indication	Première phase	Deuxième phase
Régime standard de Première intention	Rifater : 1 cp /12kg/jour + Ethambutol : 20mg/kg/jour pendant 2 mois	Rifinah : 1 cp /30kg/jour Pendant 4 mois
Régime classique de 8 mois (permettant une adaptation séparée des doses)	Rifampicine : 10mg/kg/jour Isoniazide : 4-5mk/kg/jour • Ethambutol : 20mg/kg/jour Pendant 2mois	Rifampicine : 10mg/kg/jour Isoniazide : 4-5mg/kg/jour Pendant 6 mois
Régime de 9 mois à utiliser chez la femme enceinte	Rifampicine : 10 mg/kg/jour Isoniazide : 4-5mg/kg/jour Pendant 3 mois	Rifampicine : 10mg/kg/jour Isoniazide : 4-5mg/kg/jour

		Pendant 6 mois
Régime à 2 phases intermittentes de 6 mois, permettant un contrôle direct visuel de la prise du traitement	Rifampicine : 10mg/kg/jour Isoniazide : 4-5mg/kg/jour Pyrazinamide : 25mg/kg/jour • Ethambutol : 20mg/kg/jour Pendant 2 mois	Rifampicine : 10mg/kg/jour Isoniazide : 15mg/kg/3 fois /semaine Maximum 900mg 3 fois /semaine pendant 4 mois

Nouvelles recommandations du PNT pour la prise en charge des tuberculeux [74]

❖ Nouveaux régimes proposés

➤ Nouveaux cas:

- Adulte et enfants de **plus de 11 ans**:

2 (RHZE) / 4 (**RH**)

- Enfants de **moins de 10 ans**:

2 (RH)Z / 4 (RH)

2 (RHZ) / 4RH

➤ Cas de Retraitement:

- 2 S (RHZE) / 6 (RHZE)

❖ Conduite du traitement

➤ Phase intensive :

- Dure 2 mois
- Traitement supervisé (TDO)
- (RHZE)

- Contrôle de 2^{ème} mois:
 - Fin du 2^{ème} mois
 - Négatif : passage à la phase de consolidation
 - Positif : poursuivre de 30 jours la phase intensive

Au 3^{ème} mois : Passage à la phase de consolidation même si un contrôle est positif à cette période

➤ **Phase de consolidation:**

- Dure 4 mois
 - Délivrance des médicaments
 - (RH)
 - Contrôle du 5^{ème} mois
- ✓ Négatif : poursuivre le traitement
 - ✓ Positif : ECHEC
 - Enregistrement du patient
 - Protocole de retraitement (surveillance)

➤ **Contrôle de fin de traitement du 6^{ème} mois**

- Négatif : attestation de guérison
- Positif : C'est un cas d'échec :
 - Enregistrement du patient
 - Protocole de retraitement (surveillance)

IV.1.6 -Surveillance de la chimiothérapie [21,54]

Elle passe par le bilan pré thérapeutique cherchant l'existence de tare viscérale pouvant exposer à une intolérance aux antituberculeux :

- une numération formule sanguine,
- un dosage de l'urée et de la créatinémie,
- un dosage de l'uricémie,
- un dosage des transaminases,
- un audiogramme,
- une campimétrie
- une étude de la vision des couleurs ; la recherche des complications du traitement ; les manifestations d'intolérance mineure : prurit, arthralgie, etc., les réactions graves, surtout les hépatites toxiques ; la surveillance de l'efficacité du traitement :
 - ✓ Biologiquement par la vitesse de sédimentation ;
 - ✓ Radiologiquement avec une régression des images radiologiques ;
 - ✓ Bactériologiquement avec un contrôle bacilloscopique au cours et à la fin du traitement, associé à la culture. La persistance d'une bacilloscopie et/ou d'une culture positive au troisième mois doit faire rechercher une mauvaise observance du traitement, une erreur de prescription, une résistance du bacille aux antituberculeux ;
 - ✓ La surveillance de l'observance du traitement.

Le manque d'adhésion du traitement est la première cause des échecs du traitement [12]. Il est en partie responsable de l'émergence des souches bacillaires résistantes aux antituberculeux.

Il convient de rechercher systématiquement une prise inadaptée du traitement antituberculeux par l'interrogatoire et des examens simples (coloration des urines, uricémie, dosage sérique des antituberculeux).

IV.1.7 -Particularités thérapeutiques de la co-infection VIH-Tuberculose.

Les Principes thérapeutiques de la tuberculose restent identiques, même chez les sujets infectés par le VIH [61].

Le traitement de cette co-infection obéit aux mêmes règles que chez les tuberculeux séronégatifs pour le VIH, sans oublier l'éradication des affections opportunistes, et si possible en instaurant un traitement antirétroviral qui évitera la prise des anti-protéases dans le protocole.

IV.2-Traitement préventif

IV.2.1-L'amélioration du niveau de vie et de l'éducation sanitaire (I.E.C)

La tuberculose est une maladie de la pauvreté et des mauvaises conditions d'hygiène. Elle est donc combattue par l'élévation du niveau de vie par l'éducation sanitaire des populations [76].

IV.2.2-Le dépistage et le traitement des cas

C'est le moyen de lutte le plus efficace contre la tuberculose car il réduit la transmission du bacille tuberculeux.

IV.2.3-La vaccination par le BCG [7]

Le BCG stimule l'immunité et augmente les défenses de l'hôte. Ce vaccin ne protège pas contre l'infection tuberculeuse, mais contre la progression de la maladie. Son effet protecteur est controversé chez l'adulte. Par contre, elle protège les jeunes enfants contre les formes graves ou disséminées, telle la miliaire et la méningite tuberculeuse.

L'OMS recommande, dans les pays à forte prévalence de tuberculose, l'immunisation systématique de tous les nouveaux nés peu après leur naissance, cette immunisation doit être contrôlée 2 mois après la vaccination au BCG.

Les contre-indications à la vaccination par le BCG sont rares, limités aux maladies infectieuses évolutives, aux états d'immunodépression, l'eczéma en poussée, aux maladies auto-immunes et à la grossesse.

IV.2.4-La chimioprophylaxie antituberculeuse

Elle est prescrite pour prévenir une infection tuberculeuse ou éviter sa progression vers une maladie tuberculeuse.

- La « chimioprophylaxie primaire » antituberculeuse chez les personnes infectées par le VIH désigne le traitement médicamenteux qui leur est proposé pour prévenir l'apparition d'une tuberculose active.

Selon certains auteurs [82] le continent qui devrait être le plus concerné par les recommandations de chimioprophylaxie antituberculeuse est l'Afrique, où résident les deux tiers des patients co-infectés par le VIH et le bacille tuberculeux. Dans les zones les plus touchées par les deux infections, la surcharge des structures de soin due à la tuberculose est déjà préoccupante depuis plusieurs années, avec toutes les conséquences qu'impliquerait une

régression dans le contrôle d'une maladie qui représente la première cause de décès évitables chez l'adulte [85].

Des essais de chimioprophylaxie antituberculeuse ont été réalisés en Haïti, en Zambie et en Ouganda, et ont montré une réduction par l'Isoniazide de l'incidence de la tuberculose active [60].

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

1.CADRE D'ETUDE : Le Service des Maladies Infectieuses du CHU de FANN(DAKAR)

La clinique des Maladies Infectieuses (Ibrahima DIOP MAR), est située dans l'enceinte du Centre Hospitalier National Universitaire de Fann. C'est le service de référence dans la prise en charge des pathologies infectieuses avec la quadruple vocation de soins, de formation, de recherche et d'expertise.

Il reçoit en moyenne chaque année 2000 malades en consultation externe et 1500 en hospitalisation.

1.1Description des lieux

Le Service des Maladies Infectieuses du CHU de Fann comprend :

- une unité de consultation externe ;
- un pavillon annexe appelé nouveau pavillon;
- une unité d'hospitalisation d'une capacité de 80 lits, comportant quatre divisions: Lemièrè, Pasteur, Roux et l'unité de soins intensifs (Réanimation);
- un bâtiment des accompagnants destiné aux activités d'IEC sur les maladies infectieuses, sur l'hygiène et la nutrition;
- un laboratoire de recherche sur le VIH (dysplasie).

Au service des Maladies Infectieuses sont rattachés :

- un centre de traitement ambulatoire (CT- A) pour la prise en charge ambulatoire des patients vivant avec le VIH/ SIDA
- Un centre régional de recherche et de formation (CRCF) où se déroulent les essais cliniques et les sessions de formation du personnel de santé de la sous région

1.2 Personnel médical

Il est composé :

- professeurs titulaires dont le chef de service;
- maîtres de conférences agrégés ;
- maîtres assistants ;
- assistants chef de clinique ;
- de six postes d'internes :
- le personnel paramédical est constitué d' une surveillante générale, six infirmiers d'état, une sage femme, cinq assistants sociaux, sept agents sanitaires, trois infirmières brevetées, huit aides infirmières, cinq filles de salle et cinq brancardiers.

- **Circuit de prise en charge des cas de tuberculose :**

- Il n'existe pas d'unités spécifiques réservées aux cas de tuberculose qu'il soit bacillifère ou non.

- Toutes les salles peuvent être utilisées pour l'hospitalisation des tuberculeux

- Les salles ne sont pas adaptées à la prise en charge des tuberculeux, (mauvaise ventilation des locaux).

- Il n'y a pas de mesures systématiques de prévention de la transmission des BAAR. En effet les équipements de protection comme les masques sont très peu utilisés.

- Les patients tuberculeux sont mélangés aux autres.

- Le laboratoire de bactériologie est disponible mais les cultures sont rarement demandées.

- La dispensation des antituberculeux se fait sur place.

2. MALADES ET METHODES

2.1 Malades

2.1.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude tous les patients hospitalisés durant la période d'étude, pour tuberculose

- ayant une sérologie rétrovirale positive
- et ayant bénéficié d'une radiographie thoracique standard dont les lésions étaient compatibles avec une miliaire tuberculeuse, confirmée ou non par la présence de BAAR dans les produits pathologiques

2.1.2 Critères d'exclusion

Ont été exclus de cette étude:

- Les autres formes radiologiques de tuberculose pulmonaire
- Les tuberculoses extra pulmonaires isolées
- Les formes radiologiques de tuberculose miliaire dont la sérologie rétrovirale est négative.

• Méthode

2.2.1 Type d'études et collecte de données

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à visée analytique faite à partir de données de malades hospitalisés pour une miliaire tuberculeuse et ayant une sérologie rétrovirale positive à la Clinique Ibrahima Diop MAR du CHU de Fann entre janvier 1998 et décembre 2008.

Pour chaque malade, les variables suivantes ont été recherchées à l'aide d'une fiche d'enquête standard:

- aspects sociodémographiques ;
- vaccination au BCG ;
- antécédents et pathologies sous-jacentes ;
- notion de contact tuberculeux ;
- aspects cliniques et para cliniques ;
- modalités évolutives.

Le diagnostic de miliaire a été porté sur l'image radiologique classée en 3 aspects :

- aspect micronodulaire : micronodules de 1 à 3 mm de diamètre,
- aspect macro nodulaire : nodules plus volumineux de plus de 3 mm de diamètre,
- aspect réticulo-nodulaire : travées réticulées sériees associées à des micronodules.

La confirmation de l'étiologie tuberculeuse a été faite par l'analyse bactériologique des expectorations ou d'autres produits pathologiques en fonction des localisations associées. En l'absence de confirmation biologique le diagnostic était retenu sur la base d'un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.

Le diagnostic de l'infection à VIH a été réalisé selon l'algorithme actuellement en vigueur au Sénégal, c'est à dire la stratégie de type II de l'OMS utilisant deux Bi Spot et un Determine, ceci après consentement libre et éclairé du patient.

Le traitement antituberculeux proposé à l'ensemble des patients était conforme aux recommandations du Programme Nationale de Lutte contre la Tuberculose(PNLT) en cours: R.H.Z/E/S ou R.H.Z.E.S

- protocole de 2002 : 2RHEZ/6HE ou 2SRHEZ/6HE en cas de retraitement ;
- nouveau protocole de 2008: 2RHZE/4RH ou 2RHZES/4RHE en cas de retraitement.

Ont été considérés comme guéris tous les patients dont la symptomatologie clinique, radiologique et biologique a évolué de façon favorable sous traitement.

2.2.2 Exploitation des données

La saisie et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel EPI-INFO/EPIDATA version 6,04 (CCDC-OMS). Les moyennes et les pourcentages ont été comparés à l'aide du test du Chi2 et du test de student, du test exact de Fischer suivant leurs conditions d'applicabilité.

Toute différence inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

2.2.3 Contraintes

- Nous n'avons pas été exhaustifs par rapport au nombre exact de cas de miliaires, à cause des problèmes d'archivage au niveau de la clinique des maladies infectieuses.
- La culture et l'antibiogramme sont rarement réalisés en routine d'où les difficultés de la confirmation des tuberculoses à bacilloscopie négative et la recherche de la sensibilité des isolats.
- Impossibilité de faire le diagnostic des autres mycobactéries atypiques du fait du plateau technique limité.

3. ETUDES DESCRIPTIVES

3.1 Epidémiologie

Durant la période de notre étude 1189 cas de tuberculose maladie ont été hospitalisés dans le service dont 268 cas de tuberculose extra pulmonaire isolée et 168 cas de tuberculose miliaire. Parmi les cas de tuberculose miliaire 141 avaient bénéficié d'une sérologie rétrovirale et 136 cas étaient revenus positives.

3.1.1 Répartition des malades selon le sexe

<u>Tableau X</u>: Répartition selon le sexe		
Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Homme	83	61.03
Femme	53	38.97
Total	136	100

On note une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1 ,5

- **Répartition selon l'âge**

FIGURE 7: Répartition selon l'âge

L'âge moyen était de 41 ,44 ans \pm 10,51 ans avec une médiane de 40 ans et des extrêmes de 18 ans et 74ans.

3.1.3 Répartition selon le statut socio économique

Tableau XI : Répartition selon le statut socio économique

Profession	Effectifs	Pourcentage
cadres	6	4,4
ouvriers	21	15,6
cultivateurs	2	1,48
autres	47	34,8
Sans profession	59	43,7
Total	135	100,0

La majeure partie des patients était sans emploi.

- **Répartition selon la notion de contag**

FIGURE 8 : Répartition selon la notion de contag

La notion de contag, a été retrouvé chez 6 patients soit 4,58%

3.1.5 Répartition selon les récives

FIGURE 9 : Répartition selon les récives

L'écrasante majorité était des cas nouveaux soit 84,54% des patients.

3.1.6 Répartition des patients selon les tares

Tableau XII: Répartition selon les tares		
Tare	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	13	9,56
Non	123	90,44
Total	136	100.00

On a noté que 9 ,5% des patients avait des tares identifiées ceci était entre autre HTA et diabète.

3.2 ASPECTS CLINIQUES

3.2.1 Répartition de la population selon les signes cliniques

FIGURE 10: Répartition selon les signes cliniques

La fièvre était le signe clinique le plus fréquent (97,79%) suivie de l altération de l' état général(94,8%) et de la toux chronique (84,5%).

3.3 ASPECTS PARACLINIQUES

3.3.1 Répartition des malades selon les résultats de l'intradermo reaction

Figure 11: Répartition des patients selon IDRT

L'intradermo réaction réalisée chez 76 patients était revenue positive que chez 86,84% .

- Répartition des cas de selon les signes biologiques.
- Répartition de la population d'étude selon la Numération formule sanguine et la vitesse de sédimentation (VS)

Tableau XIII: Répartition de la population d'étude selon l'hémogramme et la vitesse de sédimentation

Variable	Moyenne	Ecart type	Médiane
GB	12961 ,82		10000
Lympho	23,66	11 ,10	21
Neutro	72,69	12, 32	73
HB	7,5	2,05	7,5
VS2	108,83	22,59	110

Une hyperleucocytose a été notée avec une moyenne de 12961,82 GB/mm³, une médiane de 11000 GB/mm³. L'anémie était aussi fréquente avec un taux d'hémoglobine moyen de 7,5 ± 2 g/dl

3.2.2.2 Répartition des patients selon les résultats de l'examen bactériologique des crachats

FIGURE12 : Répartition des malades selon le résultat des crachats

77,19% des patients avaient une bacilloscopie négative

3.3.2.3 Répartition de la population d'étude selon le taux de CD4

Le taux moyen de lymphocyte CD4 était 102,87CD4/mm³ avec une médiane 69CD4/mm³ et des extrêmes de 1 à 1024CD4/mm³

- **ASPECTS EVOLUTIFS**
- Répartition des malades selon le type d'évolution

Tableau XIV : Répartition des patients selon type d'évolution		
type d'évolution	Effectif	Pourcentage (%)
Guérison	72	53,33
Décès	63	46,67
Total	135	100

Nous avons eu 63 décès soit un taux de létalité de 46,67%.

- **ETUDE ANALYTIQUE : Tuberculose miliaire au cours de l'infection à VIH et aspects évolutifs**
 - **Facteurs épidémiologiques**

4.1.1 Evolution selon le sexe

Tableau XV : Evolution selon le sexe

Sexe	Guérit (%)	Décès (%)	Ensemble	P
Femme	36(67,9)	17(32 ,1)	53	0.006
Homme	36(43,9)	46(56,1)	82	

La létalité chez les hommes était supérieure à celle des femmes avec une différence très significative. ($p=0,006$)

- **Evolution selon l'âge**

TableauXVI : Evolution selon l'âge

Age	Guérit (%)	Décès(%)	Ensemble	P
18 – 35	14(37,8)	23(62,2)	37	0.046
36 – 40	22(66,7)	11(33,3)	33	
41 – 47	20(64,5)	11(35,5)	31	
47 - 75	16(47)	18(53)	34	

La létalité était plus élevée chez les âges extrêmes avec une différence significative ($P=0,04$).

4.1.3 Evolution selon le statut professionnel.

Tableau XVII: Evolution selon le statut socio économique

Profession	Guérit (%)	Décès (%)	Ensemble	P
Non	61,0 (36)	39,0(23)	59	0.09
Oui	46,4 (32)	53,6(37)	69	

La létalité était plus élevée chez les patients sans profession sans différence significative.($p=0.09$)

- **Evolution selon la notion de contagé.**

Tableau XVIII: Evolution selon la notion de contagé

Contagé	Guérit(%)	Décès(%)	Ensemble	P
Oui	66,7	33,3	6	0.4
Non	51,6	48,4	124	

L'évolution était plus favorable chez les patients ayant eu une notion de contagé tuberculeux.

- **Evolution selon les nouveaux cas**

TableauXIX : Evolution selon les récides

Nouveau cas	Guérit(%)	Décès(%)	Ensemble	P
Oui	56,1	43,9	114	0.1
Non	38,1	61,9	21	

La létalité était plus élevée en cas de récide tuberculeuses avec une différence non significative.(p=0.1)

- **Evolution selon la vaccination BCG.**

TableauXX : Evolution selon la vaccination BCG

BCG	Guérit(%)	Décès(%)	Ensemble	P
Oui	65,22	34,78	23	0.05
Non	42,53	57,47	87	

L'évolution était plus favorable chez les patients vaccinés avec une différence à la limite de la significativité. (P=0,05)

- **Evolution selon la présence de tare.**

TableauXXI : Evolution selon la présence de tare

Tare	Guérit(%)	Décès(%)	Ensemble	P
Oui	46,1	53,9	13	0.6
Non	54,1	45,9	122	

La létalité était plus élevée chez les patients ayant eu au moins une tare associée sans différence significative.(p=0.5)

4.2FACTEURS CLINIQUES

4.2.1 Evolution selon les signes cliniques

Tableau XXII : Evolution selon les signes cliniques

	Guérit	Décès	Ensemble	P
Toux chronique	47,8	52,2	115	0,002
AEG	51,6	48,4	122	0,078
Fièvre	53	47	132	0,640
Dyspnée	31	69	58	0,000
Hémoptysie	60	40	5	0,761
Trouble de la conscience	33,3	66,7	33	0,008
Déficit moteur	11	89	9	0,009

Globalement la létalité était plus élevée chez les patients présentant une toux chronique (0,002), une dyspnée (0,000), des troubles de la conscience (0,008), ou un syndrome focal déficitaire, avec une différence statistiquement très significative.

- **FACTEURS BIO IMMUNOLOGIQUES**
- **Evolution selon les résultats de l'intradermo réaction**

Tableau XXIII : Evolution selon les résultats de l'intradermo réaction

IDR	Guérit (%)	Décès (%)	Ensemble	Valeur de P
Oui(positif)	60,0	40,0	10	0.2
Non(négatif)	40,0	60,0	65	

La létalité est plus élevée chez les patients présentant une intradermoréaction à la tuberculine négative, avec une différence non significative.

- **Evolution selon l'hémogramme.**

Tableau XXIV: Evolution selon la numération formule sanguine

Hémogramme	Guérit (%)	Décès (%)	Ensemble	Valeur de P
GB10000	45,8	54,2	72	0,06
LYMPHO21	50,7	49,3	73	0,5
NEUTRO73	54,9	45,1	62	0,7
HB7,5	49,3	50,7	71	0,3

Au plan biologique, aucun facteur n'a été associé de manière significative au décès.

- **Evolution selon les résultats de l' examen bactériologique des crachats**

Tableau XXV : Evolution selon la bacilloscopie

BARR	Guérit (%)	Décès (%)	Ensemble	Valeur de P
Oui(positif)	56,0	44,0	25	0.8
Non(négatif)	58,0	42,0	88	

La létalité était comparable dans les deux groupes évolution .

- **Evolution selon le nombre des lymphocytes CD4**

Tableau XXVI : Evolution selon le nombre de lymphocytesCD4

CD4	Guérit (%)	Décès (%)	Ensemble	Valeur de P
350	31.03	68.27	64	0.000
350	70.13	29.87	71	

La létalité était plus élevée chez les patients présentant une meilleure immunité avec une différence statistiquement significative.

DISCUSSION

- **Répartition selon les tranches d'âge**

Dans notre série d'étude l'âge moyen était de 41,44 ans avec des extrêmes de 18 ans et 74 ans. Au Sénégal, HANN et coll. ont trouvé une moyenne d'âge plus jeune (33ans) avec des extrêmes de 15 ans et 78ans [29]. Cependant la répartition de la tuberculose disséminée est loin d'être homogène, en effet dans les pays en voie de développement, à forte prévalence notamment en Afrique, elle touche fréquemment l'adulte jeune, où l'on note un parallélisme épidémiologique avec l'infection à VIH ; par contre elle touche préférentiellement le sujet âgé dans les pays développés [5]. La prévalence de la tuberculose avait connu une baisse sensible dans les pays développés avant l'avènement du SIDA, c'était principalement une maladie des nourrissons et des enfants [85, 9,32]. Les travaux du début des années 1970 ont indiqué une recrudescence de la tuberculose miliaire chez l'adulte [3]. Dans une étude autopsique d'un hôpital de Belfast au Royaume-Uni (1946-49) [51], 54% des patients atteints de tuberculose miliaire avaient moins de 20 ans. Par la suite (1966-69) tous les malades de la tuberculose miliaire avaient plus de 30 ans.

Entre 1984 et 1992, à Édimbourg, Royaume-Uni, l'âge moyen des patients atteints de tuberculose miliaire passé de 59,5 à 73,5 ans, comparativement à la période 1954-1967 [87]. La tendance des sujets âgés à faire des miliaries pourrait s'expliquer d'une part par l'affaiblissement de leurs défenses induit par l'âge, mais aussi et surtout par le fait qu'ils sont ceux qui ont eu un contact plus fréquent dans leur jeune âge avec le BK. La maladie tuberculeuse est dans ce cas due à une réactivation endogène.

Dans notre étude l'âge avancé constitue un facteur de mauvais pronostic avec $p = 0,046$.

- **Répartition selon le sexe**

Sur les 136 patients présentant une tuberculose miliaire avec une sérologie rétrovirale positive, nous avons noté une prédominance masculine (61,03%), avec un ratio de 1,5. Ce phénomène est retrouvé par de nombreux auteurs à des valeurs proches de la notre en Tunisie (1) [13], au Togo (1,26) [1] et au Burkina Faso (2,14) [72]

Classiquement, la tuberculose est plus fréquemment retrouvée chez les hommes mais il est connu que le ratio se rapproche de 1 lorsque l'on considère la Co- infection VIH / tuberculose [18, 71] avec la fréquence des formes extra pulmonaire notamment la miliaire tuberculose. Ces résultats peuvent s'expliquer par rapport aux données de la littérature qui rapportent une féminisation de la pandémie du VIH/sida surtout au niveau des PVD

Par ailleurs cette prédominance masculine constitue globalement un facteur de mauvais pronostic dans notre série avec une différence très significative. Aucune explication scientifique n'a été trouvée ce jour par rapport à ce phénomène.

1.3 Répartition selon le niveau socio économique

Dans notre étude la tuberculose touchait toutes les couches socioprofessionnelles, mais les sujets « sans profession » constituaient la majorité des patients avec 43,7%.

Les études réalisées dans le service et partout au Sénégal ont confirmé la prédominance de la tuberculose sous toutes ses formes au sein des couches sociales défavorisées [83, 4].

Ailleurs en Afrique, en Côte d'Ivoire le même constat a été fait [39] renforçant ainsi les données de la littérature selon lesquelles « la tuberculose est une maladie de la pauvreté » [76]. Par ailleurs dans

- **répartition selon le terrain**

La miliaire tuberculeuse survient classiquement chez des patients fragilisés mais il faut savoir y penser chez des sujets sans antécédent ni facteur favorisant connu. Dans notre étude 84,54% des patients avait un antécédent de tuberculeuse par contre seul 9,5% de la population avait une tare.

La notion de contagion a été retrouvée chez 23 patients soit un taux de 4,58%. Cette donnée n'a pas été fréquemment recherchée chez les patients mais elle aurait permis d'expliquer que les sujets co-infectés sont moins contagieux [34]. Ceci serait lié à la moindre charge bacillaire présente dans l'expectoration des sujets infectés par le VIH, par ailleurs la notion de contagion tuberculeux n'influence en rien l'évolution de la maladie

Nous avons noté une absence de vaccination au BCG de 79,09%. Ce taux d'absence de vaccination est élevée par rapporte à celui de HANN ET coll. (58,33%) [29], de FOLQUET (66,29%) [39], de OUEDRAOGO (75%) [71]. Cependant OUEDRAOGO [72] et RAHAJOE [78] ont trouvé respectivement 89,25 % et 83,3% d'absence de vaccination. Ce faible taux de couverture vaccinal constitue un facteur favorisant vu la protection que le BCG confère à l'organisme surtout contre les formes graves que constituent la miliaire et la méningite notamment chez l'enfant. Ces données sont compatibles aux résultats de notre étude qui montre que l'absence de vaccination constitue un facteur de mauvais pronostic avec une différence statistiquement à la limite de la significativité. Cela constitue également un indicateur d'une politique préventive défailante dans notre pays.

Certains facteurs favorisants ont été trouvés dans notre étude et d'autres ont été retrouvés dans diverses études. Ce sont entre autres :

- certaines infections à l'enfance [45, 50,77] (par exemple, la rougeole, la coqueluche, et d'une amygdalite aiguë),
- la Malnutrition [45, 50,77],

- le VIH / SIDA [10, 30,86],
- l'alcoolisme [15, 52, 50, 56, 57,78],
- le diabète sucré [52, 50,87],
- l'insuffisance rénale chronique, la dialyse [10, 15, 30, 52, 50, 56, 57,87],
- Post-chirurgie [par exemple de la gastrectomie (prédispose à la tuberculose en général) [10,87],
- la transplantation d'organes [10, 30,87],
- les médicaments (Corticostéroïdes immunosuppresseurs et
- de produits cytotoxiques [10, 30,87],
- immunomodulateur (par exemple, l'infliximab, etanercept) [98],
- affections du tissu conjonctif [10, 30, 56, 57],
- grossesse, post-partum [10, 30, 56],
- Terrain maligne sous-jacente .

1 .5 Evolution selon les aspects cliniques

Les manifestations cliniques de la tuberculose miliaire sont polymorphes, non spécifiques et souvent trompeurs, retardant et rendant ainsi son diagnostic difficile. [86, 3, 11,10]. Dans notre étude les signes généraux étaient plus fréquemment décrits . Parmi les signes eux, la fièvre, documentée chez 97,79% des cas était plus fréquente.

Ainsi la majeure partie des miliaries que nous avons étudiée était fébrile. Ce constat a également été fait par DOMOUA [32], par HANN et coll. [29], par FOLQUET [39], TIJANI [94] dans des pourcentages inférieurs, tandis que HAMZA [46] a retrouvé un taux plus élevé de 98,1% dans son étude de même que ADJOH avec 100% [1].

Ensuite vient l'altération de l'état général chez 94,8% des patients, supérieur au 90,32% de l'étude réalisé au Burkina avec 93 cas .

Ces signes généraux sont plus à mettre sur le compte de l'infection à VIH que

sur celui de la maladie tuberculeuse selon certains auteurs [18]. Cet argument est partagé par Ouedrago qui rapporte que des différences en ce qui concerne les signes généraux sont observées entre les séries de malades porteurs de tuberculoses miliaire avant l'ère VIH et les séries plus récentes portant sur des patients doublement infectés.

Les signes fonctionnels comme la toux (84,56%), plus souvent responsable de la consultation initiale, ont été signalées dans certains travaux. ADJOH a trouvé 100%, [1], de même que OUEDRAOGO, [70].

La dyspnée a été retrouvée dans 42,65% dans notre série et hémoptysie 3,32%. Les mêmes proportions ont été retrouvées par OUEDRAOGO 30% pour la dyspnée et 5,38% pour l'hémoptysie

Elles sont constatées particulièrement chez des patients arrivés à un stade avancé de la maladie .

Par ailleurs la dyspnée constitue en elle seule un facteur de très mauvais pronostic avec une différence statistique très significative de même que les troubles de la conscience et le déficit moteur. Ceci s'explique par la dissémination hématogène du bacille de Kock lors de la miliaire tuberculeuse avec des localisations cérébrales et vertébrales augmentant ainsi la morbi mortalité de cet affection

1.7 Evolution selon la biologie

Nous avons trouvé dans notre étude un taux moyen d'hémoglobine de 7,5g /dl \pm 2. ADJOH [1] dans sa série a retrouvé 66,6% d'anémie. En effet, une anémie inflammatoire est généralement observée au cours des affections chroniques comme la tuberculose et l'infection par le VIH. Cette anémie d'installation progressive, généralement bien supportée et multifactorielle, d'ordre nutritionnel, inflammatoire et probablement thérapeutique. Chez nos patients la sévérité de l'anémie était corrélée à une bonne évolution clinique sans différence statistique significative

Une hyperleucocytose avec polynucléaires neutrophiles a été retrouvée dans plus de la moitié des patients de même que ADJOH [1] avait eu 66,6% hyperleucocytoses .

Le typage lymphocytaire avait été réalisé chez nos 136 patients infectés par le VIH et le taux moyen était de 69 lymphocytes CD4 /mm³. Ce faible taux de CD4 s'explique en partie par le fait que les patients consultent tardivement au stade d'infections opportunistes. Par ailleurs dans notre étude l'immunodépression sévère constituait un facteur prédictif d'une bonne évolution clinique avec une différence très significative.

Dans notre travail la recherche de BAAR au niveau des crachats est revenue positive chez 26 patients sur les 114 qui ont bénéficié d'une bacilloscopie. Ce résultat est retrouvé aussi au Burkina Faso par OUEDRAOGO .Cependant il n'existait pas de différence significative retrouvée entre la létalité et la bacilloscopie

- **Répartition selon l'évolution**

Dans notre étude, l'évolution sous traitement antituberculeux a été défavorable, chez 63 patients soit une létalité de 46.67%. Ce taux est très élevé par rapport aux résultats d'études similaires qui rapportent 8,33% dans l'étude de HANN et coll.[29], 23,33%, 20,4% respectivement en Côte d'Ivoire [39], et au Burkina.

D'autres études font état d'une mortalité de l'ordre de 25-30% chez les adultes [10, 15, 30,52]. Cependant, OUEDRAOGO au Burkina Faso a trouvé un taux de létalité plus élevé (52,6%) [71].

Ce fort taux de mortalité pourrait s'expliquer par l'insuffisance des moyens techniques de prise en charge et l'impact de l'infection par le VIH.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La tuberculose est la première cause mondiale de morbidité et de mortalité évitable due à un agent infectieux. Initialement localisée au niveau des poumons, elle peut se disséminer par voie hématogène entraînant le développement de tuberculose extrapulmonaire, comme les localisations méningées et osseuses. De façon plus rare, une dissémination systémique massive est observée, suite à une rupture de follicules tuberculeux dans la lumière vasculaire. Il en résulte une forme caractéristique, appelée miliaire tuberculeuse, décrite en 1700 par John Jacob Manget. Plusieurs appellations ont été utilisées dans la littérature, nous en citerons la tuberculose hématogène, la tuberculose généralisée, la tuberculose disséminée, de même que la miliaire pulmonaire et la miliaire hépatique. La dissémination lymphohématologique massive fait de la miliaire tuberculeuse une forme grave, potentiellement mortelle de tuberculose.

L'émergence de la pandémie du VIH sida, et l'utilisation étendue de drogues à visée immunosuppressive ont changé l'épidémiologie de la miliaire, qui compte pour 1 à 2% des cas de tuberculose et environ 8% des formes extrapulmonaires de l'immunocompétent. A l'ère pré-antibiotique, la miliaire tuberculeuse était surtout l'apanage de l'enfant. A partir des années 70, une augmentation subite des formes de l'adulte ont fait l'objet de rapports, et à l'heure actuelle, les principales cibles sont les adolescents, les adultes jeunes, les sujets âgés et les immunodéprimés.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail qui se fixait pour objectif de déterminer la prévalence et les particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives de la miliaire tuberculeuse au cours de L'Infection à VIH. Pour atteindre ces objectifs, nous avons procédé à une étude rétrospective, descriptive, à visée analytique, à partir de dossiers de patients admis à la clinique des maladies infectieuses du CHNU de Fann entre janvier 1998 et décembre 2008. Les résultats obtenus nous amènent aux conclusions suivantes :

Au plan épidémiologique

Sur les 136 patients inclus dans cette étude, il y'avait une majorité d'hommes (61%), avec un sex-ratio de 1,5. Globalement, 9,5% des patients étaient porteurs d'au moins une comorbidité.

L'âge moyen des patients était de 41,44 ans \pm 10,51, ans avec des extrêmes de 18 ans et 74ans. La catégorie d'âge la plus représentée était celle de 17-35 ans, avec 27,2% des cas.

Il s'agissait de nouveaux cas pour 84,54% des patients. La notion de contag, a été retrouvée dans 4,58%.

Au plan clinique

La symptomatologie était dominée par la fièvre (97,79%), et la toux chronique (84,56%).

Au plan paraclinique

L'anergie tuberculinique était la règle dans 86,84%, de même que l'anémie, avec un taux d'hémoglobine moyen de 7,5 \pm 2 g/dl, et l'hyperleucocytose, avec un taux moyen 12961,82 leucocytes/mm³.

L'immunodépression était globalement sévère, avec un taux moyen de lymphocytes CD4 à 102,87 cellules/mm³ et une médiane à 69 cellules/mm³.

L'examen bactériologique des crachats à la recherche de BAAR est revenu négatif dans 77,19% des cas.

Au plan évolutif

L'évolution a été défavorable dans 63 cas, soit une létalité de 46,67%. Les facteurs indépendamment associés au décès ont été le sexe masculin (p=), les âges extrêmes (P=0,04), la toux chronique (p=0.005), la dyspnée (p=0.000),

les troubles de la conscience ($p=0.008$), le déficit moteur ($p=$), et une bonne immunité ($p=0.32$).

Ces résultats nous inspirent les recommandations suivantes :

En direction des autorités

- Contribuer au diagnostic et à la prise en charge plus précoces de la miliaire par le relèvement du plateau technique en matière d'imagerie médicale, d'endoscopie, de bactériologie et de biologie moléculaire
- Contribuer à la réduction de la létalité par le relèvement du plateau technique en matière de réanimation respiratoire
- Rendre plus effective l'intégration entre les deux programmes de lutte contre la tuberculose et contre le VIH pour une meilleure prise en charge pluridisciplinaire de la co-infection tuberculose VIH.

En direction des prestataires de soins

- Procéder systématiquement au dépistage de l'infection VIH chez les tuberculeux et la recherche systématique de la tuberculose chez les patients VIH positifs.
- Instaurer un traitement antirétroviral chez toutes les patientes qui répondent aux critères d'inclusion.

1. ADJO K, AGLI K, SADZO – HETSUD, HOUNKPATI A, TIJANI O.

Miliaire tuberculeuse: caractéristiques cliniques, thérapeutiques et évolutives au CHU de Lomé-Togo .Revue des Maladies Infectieuses.2005 ;N°HS1(22) :27

2. ALLIO P ,LECLERC V,CATREX S et al .

Epidémiologie et polymorphisme clinique de la tuberculeuse en région Ile de France .Rev.Med.Int.1995(suppl.1) :1675

3. ANON.

Miliaire tuberculeuse: un modèle en mutation,
Lancet.1970; 1 : 985-86.

4. ANSOUMANA DIATTA.

Contribution à l'étude de la tuberculeuse familiale :
Dépistage parmi le sujets contacts autour d'un cas index contagieux.
Mémoire, Dakar, 2005.

5. ANTOINE FLAHAUT.

Tuberculeuse pulmonaire Médecine Saint-Antoine Paris IV.
www.geocities.com/2000.

6. AUBRY P, KAMANFU G, MILKAN-CABANE E.

La tuberculeuse à l'heure du SIDA en Afrique Sub-saharienne.
Expérience d'un pays d'Afrique centrale : le Burundi.
Med.Trop.1994; 54:67-74.

7. AUREGAN G, KABARI JOANA Z, RABEMANA NJARA O, RAMAROSON F, RAZAFINDRAZAKA N, BOISIER P.

Prise en charge des tuberculeux à l'hôpital Militaire d'Antananarivo de 1989 à 1993.

Arch. Inst. Pasteur Madagascar.1995 ; 62 (1): 26-30.

8. BABUS S, ALUOCH J A, GITHUI W, DARYSHIRE J H.

Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis in routine service in Kenya.

East Afr Med J. 1990; 67: 748-755.

9. BAH.

Les aspects de la tuberculose en milieu pédiatrique.

A propos de 260 observations colligées de 1984 à 1993

à l'hôpital d'enfants Albert Royer.

Thèse.Med. Dakar, 1995 , N° 5.

10. BAKER SK ET GLASSROTH J.

Miliaire tuberculeuse. In: WN Rom et SM Garay, Editors, *Tuberculose*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.2004: 427-44.

**11. BARRIO GOMEZ E, CARBALLO ARCEO CABAROS A
ORTIZ de BARRON et E, LADO LADO FL.**

La présentation clinique de la tuberculose et du degré d'immunodépression chez des patients avec une infection VIH.

Scand J Infect Dis. 1999 ; 31 : 387-91.

12. BATUNGWANAGO J.

Etude rétrospective du risque de tuberculose dans une cohorte de femme VIH+ à Kigali: Vème conférence internationale sur le SIDA en Afrique.

Kinshasa (Zaïre). octobre 1990; N° .W.O.D.L:86.

13. BATUNGWANAGO J, MD, TACLMAN H, MD, BOGACRTS J, MD, PhD, CLERINX J, MD KAGAME A., MD, VAN DEUN A, MD, MORALES I, MD, VAN DEN EYNDE J, MD and VANDE PIERRE P, md, PhD.

Impact of Immunodeficiency Virus Infection Tuberculosis in Kigali, Rwanda: one year study of 377 consecutive cases. *Int J Infect Dis.* 1986; 46:15-20

14. BICAR T, SEE A, MARCHOU B, BAUDRIAU D.R et al.

Particularité de la tuberculeuse au cours de l'infection par le VIH
Med. Mal. Infect. 1995 ; 25: 991-997.

15. BIEHL JP.

La tuberculeuse miliaire, un examen de soixante-huit patients adultes admis dans un hôpital général municipal.

Am Rev Tuberc. 1958 ; 77 : 605-22.

16. BREWIN A, GELB AF, LEFFLER C, MASCATELLO V et HA.

Lyon, la tuberculeuse miliaire.

Am Rev Respir Dis. 1973; 108:1327-33.

17. BRUN M.

Risk and primary resistance to tuberculosis drugs in Abidjan
AIDS. 1992; 6(11):1327-1330.

18. CABIEA, MATTHERONS S, VALLEE E, COULAUD J. P.

Tuberculosis in African hospitalized in Paris : Impact of infection by the human Immunodeficiency Virus

19. CAMARA T.

Tuberculeuse et VIH: aspects épidémiologiques, radiologiques et bio immunologiques.

Etude prospective réalisée à la clinique Pneumologique du CHU de FANN.

Thèse Med, Dakar, 1993, n° 18.

20.CARETTE M F, AZEUCOT N, LE BLANCHE A, LE BRETON C, BIGOT J.M.

Apport de l'imagerie dans le diagnostic et le suivi de la tuberculeuse thoracique.

Rev. Pneumol. Clin. 1994 ; 50 : 229-39.

21.CASTELLA A, CROXSON T. S, MILWAN D, WITT D.H, ZALUSKY R.

The one marrow in AIDS: a histologic, hematologic and microbiological study.

Am J Clin Path.1985;84(4):425-32.

22.CATHEBRAS P,VOHITO J .A,MBOLIDI et coll.

La tuberculeuse et ses rapports avec l'infection par le virus en Afrique centrale ;220 observations

23. CHASTONAYPH.

Tuberculeuse disséminée tardive corrélation anatomo-clinique de 40 cas.Rev.

Mal. Resp. 1989 ; 6 : 425 - 428.

24. CHRETIEN J., MARSC J.

Pneumologie

Edition Masson Paris France.1990 ; 3 : 420-427.

25. CISSOKHO S.

Contribution à l'étude du profil biologique des tuberculeux séropositifs
(constantes hématologiques et immunologiques).

Thèse Med, Dakar, 1990, n° 10.

26. Cours du Concours National de recrutement des internes des hôpitaux

27. DALEY C.L, SMALL P.M, SCHESTER G.F. and. coll.

An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among person infected with the HIV. An analysis using restriction-fragment -length polymorphisms.

N Engl J Med.1992; 326: 231-235.

**28.D ELIAS, HOPEWELL PC, RUTHERORD GW, SCHECTER GF.,
THEUER CP, AND CHAISSON RE.**

Human immunodeficiency virus infection in the patients tuberculosis.

*J Infect Dis.*1990 ; 162 : 8-12.

**29. DIA Y, TOURE N.O, DIATTA A, NDIAYE C.M.B, BELINGA A.
SAH., NIANG A, FALL N, KANE M, MBAYE F.B.R, CISSE A, HANE
A.A.**

Clinique de Pneumologie, CHU de Fann, Dakar, Sénégal.

Miliaire hématogène tuberculeuse.

Revue des Maladies Respiratoires .janvier 2004 ; N° HS 1(21) : 96

30.DIVINAGRACIA R et HARRIS HW.

Miliaire tuberculeuse. In: D Schlossberg, Editor, *La tuberculose et infections à mycobactéries non tuberculeuses*, WB Saunders Company, Philadelphia (1999).

31.DOLBERT O. T, SCHILAEFFER F, GRENE V. W, ALKAN M.L.

Extrapulmonary tuberculosis in a immigrant society: clinical and demographic aspects of 92 cases.

Rev. Infect Dis. 1991; 13:177-179.

32. DOMOUA K, GAHOUSSOU C, N'DHATZ M.

Miliaires tuberculeuses à propos de 90 cas observés en 6 ans dans le Service de pneumologie du CHU de Treichville.

Publications médicales africaines. 1990 ; 106 : 46-51.

33. DUROUX P.

Surveillance et accident de la chimiothérapie antituberculeuse.

Revue Pratique médicale. 1979 ; 29 :2681-2690.

34.E LLIOT A , HAYES R.

The impact of HIV on infectionness of tuberculosis : A community study in Zambia. AIDS.1993 ;7 :981-987

35. FLAHAUT A.

La tuberculeuse : Med Saint-Antoine Paris VI.2005 Cours tuberculeuse pulmonaire.PCEM2

36. FIAMEN T, SAILLOUR M, PERONNE C.

Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse et réaction cutanée tuberculinique.

Revue Maladies Respiratoires. 1997 ; 14 :5S27-5S32

37.FALL.C.

La tuberculeuse pulmonaire bacillifère : Aspects épidémiologiques et évolutifs à propos de 468 cas colligés a la clinique des maladies Infectieuses du CHU de FANN

Thèse médecine, Dakar.2008 ; n° 46 .

38. FAYE B.

Aspects de la tuberculeuse pulmonaire bacillifère à Dakar.A propos de 681 cas observés a la clinique de Pneumologie phtisiologie du CHU de FANN à Dakar.
Revue pratiques médicales Tub /VIH. 1996 ;8 :12-22

39.FOLQUET M, AMORISSANI, GAUZE J C, KOUAKOU C KOUAME, DAINGUY M E, DIOMANDE D, HOUENOU-AGBO Y, KOUAME KONAN J.

Miliaire tuberculeuse chez l'enfant à propos de 89 cas colligés au Centre Antituberculeux d' Adjamé.UFR des Sciences Médicales d'Abidjan, CHU de Cocody, Département mère- enfant, Service de Pédiatrie, (Côte d'Ivoire).

40. FORUM MONDIALE DE LA SANTE

Organisation Mondiale de la Santé.

Genève.1997:238.

41. GARRY M., PAUL A. W., SOLOMON B.

Millary tuberculosis rapid diagnosis, hematology abnormalities and outcome in 109 treated adults.

Amer J. Med.1990; 89 (3): 291 - 296.

42. GIRON J. et al.

Imagerie de la tuberculeuse thoracique à l'approche de l'an 2000.

Radiodiagnostic – Coeur – Poumon,

Encycl. Med. Chir. 1998; 10:32-390.

43. GROSSET J.

Les principes bactériologiques des traitements de la tuberculeuse :la chimiothérapie antituberculeuse.

Revue Pratiques médicales.1979 ; 29,33 :2645-2650

44.GROSSET J.

Surveillance de la tuberculeuse de la sensibilité de Mycobactérium tuberculosis en France.

Rev . Mal .resp.1979; 24:S24-S26.

45. GROSSET J, BOIS VERT H, TRUFFOT-PERNOTS.

Mycobactéries In le Minor L., Veron M.

Bacteriology Medical ,Flammarion Paris.1990; 965-1017.

46. HAMZA. F.

Contribution à l'étude des tuberculeuses miliaires aiguës observées à Alger de 1967 à 1973.

Thèse Médecine : Alger, 1974

47. HANEBERG B, HOWLET WP.

AIDS in the third- world.africa suffers most,

Tidsskr Nor Leage foren.1999; 111(12): 19493-5.

48. HUCHON G.

Infection tuberculeuse et tuberculose pulmonaire de l'adulte,
Rev. Mal. Respir. 1997; 14: 5S49-5S59.

49. HUSSAIN SF., M et IRFAN ABBASI M *et al.*

Les caractéristiques cliniques de 110 patients atteints de tuberculose miliaire
d'un pays à faible prévalence du VIH,

*Int J Tuberc Lung Dis.*2004; 8: 493-99.

50.HUSSEY G, T et M KIBEL CHISHOLM.

De la tuberculose miliaire chez l'enfant: un examen de 94 affaires,

*Pediatr Infect Dis J.*1991 ; 10 : 832-36.

51.GUELAR A , GATEIL J. M, VERDOJO J et al.

A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV
patients.*AIDS.*1993 ;7 :1349-1375

52.GURKAN F . M et B BOSNAK DIKICI et al.

De la tuberculose miliaire chez l'enfant : un examen clinique.

Scand J Infect Dis 1998 ; 30 : 359-62

53.IRAJU J.V, MAGUIRE J.H.

Pulmonary infection in immigrants and refugees,

Semi Resp infect. 1991 ; 6 : 235-46.

54. JOUVES HOMME S ; DAUTZENBERG B.

La chimiothérapie antituberculeuse,

Rev Mal Resp Dis. 1993 ; 148 :1292-1297.

**55.KESSLER R, SOHIER B, CAPESIUS FRAISSE P. H.
VANDEVENNE A, WEITZENBLUM F.**

Miliaires tuberculeuses à propos de 2 observations,
Journal de Médecine de Strasbourg. 1991 ; 22 (5) : 233-235.
Revue d'épidémiologie et de Santé Publique.1993 ; 441 : 433-435.

56. KIM JH, LANGSTON AA et GALLIS HA.

La tuberculeuse miliaire: épidémiologie, les manifestations cliniques, le diagnostic, et les résultats, *Rev Infect Dis* 12 (1990), pp. 583-90.

57. KIM PK, LEE JS et YUN DJ.

L'examen clinique de la tuberculeuse miliaire chez les enfants coréens : 84 cas
Yonsei Med J .1969 ; 10 : 146-52.

58.KUABAN C, KOULA, SHIRO S, HAGBER P.

Caractéristiques des patients adultes morts de tuberculeuse pulmonaire à Yaoundé- Cameroun,
Rev Mal Afri Noire.1997 ; 44 (6) :345-349.

59. LEBEAU B.

Pneumologie UREF.
Edition marketing, Ellipse, Paris 1989.

60. LESBORDES J. L.

Clinical aspects of human immunodeficiency (HIV) infection in Central Africa:
6 years' experience at hospital in an endemic area.
Med Trop. 1998; 48(4):351-7.

61. LONG R, SCALCINI M, MANFRED J, CERRE G, PHILIPPE S, HERSHFIELD E, SEKLA L, STACKI W.

Impact of human immunodeficiency virus type I on tuberculosis in rural Haiti.
Am Rev Respir Dis. 1991; 143(1):69-71.

62. LONG R, O'CONNOR R, PALAYEW M, E et HERSHFIELD MANFREDA J.

La tuberculose disséminée avec et sans modèle miliaire à la radiographie pulmonaire: une clinique-pathologique corrélation radiologique,

*Int J Tuberc Lung Dis.*1997 ; 1 : 52-58.

63. LOUNDON E.

Cough frequency and infectivity in patients with tuberculosis.

Am Rev Respir Dis. 1996; 99:109-111.

64. MARC GENTILINI.

Med Trop Paris: flammartin.1993 : 928 .

65. MALKIN J.E, PRAZUCK.T. SIMONNET. F, YAEOMOGO. M, ROCHEREAU. A, AYEROUE. J et al.

Tuberculosis and human Immunodeficiency virus infection in west

Burkina Faso: clinical presentation and clinical evolution

International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.1997; 68-74

66. MAMANGIAROTI V. and coll.

Risk to tuberculosis among HIV2 positive patients of Guinea Bissau (Abstract).

Vème conférence Internationale sur le SIDA en Afrique à Kinshasa (zaïre).

octobre 1990 ; N° W.O.L.D.

67. MERT A, M et BILIR TABAK F *et al.*

Tuberculeuse miliaire: Les manifestations cliniques, le diagnostic et les résultats de 38 adultes,

Pneumologie .2001 ; 6 : 217-24.

68.MICHON C, SIMONPOLI A M, VINCENEUX P.

Tuberculeuse et patients infectés par le VIH.

Une association fréquente au diagnostic difficile,

Rev Mal Resp. 1989 ; 6 :155-159.

69. MORRIS J.T, SEAWORTH B.J, Mc ALLISTER C.

Pulmonary tuberculosis in diabetics;

Chest . 1992: 539-541.

**70. NDHATZ M, DOMOUA K, COULIBALY G, TRAORE F,
KANGA K, KONAN J.B, BEUGRE L.K, DOULHOUROU C, YAPI A.**

Les aspects de la radiographie thoracique chez les tuberculeux infectés par le VIH en Côte d'Ivoire. Service de pneumo-phtisiologue, du CHU de Treichville.

Rev. Pneumol. Clin. 1994 ; 50 : 317-22.

**71.OUEDRAOGO M, BONCOUNGOU K, OUEDRAOGO S.M,
LOUGUE C, CISSE R, BIRBA E, BAMBARA M, KOSHINGA
B.A, DRABO Y.J.**

La miliaire tuberculeuse bacillifère à propos de 44 cas dans le service de Pneumologie du centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo,

Medecine d'Afrique Noire.2001 ; 48 : p 419

72. OUEDRAOGO M. et coll.

Aspects épidémiologiques et cliniques des miliaires tuberculeuses au Burkina Faso : A propos de 93 cas,
Médecine d'Afrique Noire. 2000 ; 47 : 180-3.

73.PAPE J, JEAN S, HO J, HAFNER A, JOHNSON AN W.

Effect of Isoniazide prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet*.1993; 342: 268-72

74.PNLT du Sénégal.

Atelier de mise à niveau sur le diagnostic et la prise en charge de la tuberculeuse chez l'enfant Thiès 26 et 27 Mars 2009.

75.PNLT 2008.

Programme national de lutte contre la tuberculeuse. Synthèse de rapports de dépistage. *SNGE / DHSP*
/ MSPAS ; Sénégal, 2005.

76. POISIGNON Y, MARJANOVIC Z, FARGE D.

Maladies infectieuses nouvelles et réemergentes liées à la pauvreté,
Rev Prat 1996; 46 :1827-28.

77.RAIER R, BRUNEL M, CHATAIGNEAU P, CHEVREAU C.

Les formes pulmonaires de la tuberculeuse du Noir au Sénégal,
Med Hyg. 1993 ; 6 Janvier : 3-5.

78.RAHAJOE NN.

La tuberculeuse miliaire chez les enfants. Un examen clinique,
Paediatr Indones.1990 ; 30 : 233-40.

79.RAKOTOMIZAO J, RAKOTONDRAVELO S.L.J.B, RAKOTOSON J., RAZOELINIRINA V, RAHELIMANANA O, ANDRIANARISOA A.C.F.

Caractéristiques épidémio-cliniques des miliaires

Tuberculeuses au CHU d'Antananarivo

Revue des Maladies Respiratoires .janvier 2006 ; N° HS1(23).

80.REED C.E, PARKER E.F, CRAWFORD F. A.

Surgical resection for complications of pulmonary tuberculosis,

Ann. Thorac. Surg.1989; 48(8) : 165-167.

81. RHODE R. J, HAMES G. H, CAMPBELL M. D.

The problem of alcoholism among hospitalized tuberculosis patients,

Am. Rev. Resp. Dis. 1969; 99: 440-442.

82.RIEDER H.L.

Epidemiologic basic of tuberculosis control.

1er edition International Union Against Tuberculosis and Lung Disease,

Paris. 1999 :110-168.

83.SANKALE M.

Aspects de la tuberculeuse pulmonaire de l'adulte en milieu tropical en médecine générale à Dakar (à propos de 270 cas).

*Bull Soc Med Afr Noire, Langue Fr.*1997 ; 2 :411-414.

84. SARR A. L.

Aspect épidémiologiques de l'association tuberculeuse et infection à VIH. Bilan d'un an de dépistage systématique à la clinique de pneumo phtisiologie du CHU de FANN.

Thèse Med, Dakar. 1993; n° 15.

85.SHAFER R. W, CHIRGWIN K. D, GLATT A. E, DAHDOUH M. A., LANDESLMAN S. H, SUSTER B.

HIV prevalence, immunosuppression, and drug resistance in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS.

AIDS. 1991; 5(4):399-455.

86. SHARMA K S., A MOHAN., SHARMA A, MITRA K D.

Miliary tuberculosis: new insights into an old disease,

Lancet Infect Dis. 2005; 5: 415–30.

87.SHARMA SK et MOHAN A.

Tuberculeuse disséminée / tuberculeuse miliaire. In: SK Sharma et A Mohan, Editors, *Tuberculose, Brothers Jaypee Medical Publishers, New Delhi* .2001: 348-61.

88.SHARMA SK et MOHAN A.

Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la tuberculeuse: la perspective indienne,

Indian J Tuberc .2004 ; 51 : 5-16

89.SHARMA SK, MOHAN A, PANDE JN, PRASAD KL, GUPTA AK et KHILNANI GC.

Profil clinique, les caractéristiques de laboratoire et les résultats de tuberculeuse miliaire,

*Q J Med.*1995 ; 88 : 29-37.

90.SIME PJ., CHILVERS ER et LEITCH AG.

La tuberculeuse miliaire à Edimbourg, une comparaison entre 1984-1992 et 1954-1967,

Respir Med .1994 ; 88 : 609-11.

91. SNIDER DE J.

The relationship between tuberculosis and silicosis,
Am Rev Resp Dis. 1978;118(3):455-60.

92.STELIANIDES S., BELMATOUG N., FANTIN B.

Manifestations et diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire,
Rev. Mal. Respir. 1997; 14: 5S7

93.TB/VIH MANUEL CLINIQUE OMS 2005. p.23.

94.TIDJANI O, MUJAKAZI B. K, SOKPOH H. et al.

La tuberculeuse miliaire au CHU de Lomé à propos de 136 cas colligés dans le service de pneumologie de 1981 à 1991,
Médecine d'Afrique noire.1994 ; 41 (7) 418-422.

95.TOPLEY J. M, MAHER D, MBEW L.N.

Transmission of tuberculosis to contacts of sputum positive adults in Malawi,
Arch. Dis. Child. 1996; 74: 140 -143.

96.TOURE N. O.

Contribution à l'étude des facteurs de risque de survenue d'une tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative
Thèse Med. ; 2000 n° 76.

97.TRAORE BREHIMA Y.

Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative au service de Pneumo-phtisiologie de l'hôpital du point« G ». Thèse. Med 2005.

98. UTHMAN JE., KANJ N., EL-SAYAD J et AR BIZRI.

La tuberculose miliaire, après traitement par l'infliximab au Liban,

*Clin Rheumatol.*2004 ; 23 : 279-80.

99.VINCENT V.

Diagnostic bactériologique de la tuberculose : Nouvelles perspectives.

*Ann. Inst. Pasteur Actualités.*1993 ; 4(3) :167-172.

100.WEISMER B., ROTH G., HAMEL U.

The cause of sever forms of tuberculosis;

Pneumologie. 1990; 4(1):499-500.

101.WHO.

Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. World Health Organization WHO/HTM/TB/2009.411