



Profils de la tuberculose survenant au cours du suivi des maladies auto-immunes systémiques : A propos de 21 cas.

Profiles of tuberculosis occurring during the follow-up of Connective tissue diseases about 21 cases.

Dieng M¹, Kane BS¹, Djiba B¹, Fall BC², Ndour MA¹, Sow M¹,
Diagne N¹, Ndao AC¹, Faye A¹, Ndongo S², Pouye A¹.

1. Service de Médecine Interne, hôpital Aristide Le Dantec, BP 6003, Dakar-Étoile, Sénégal.
2. Service de Médecine interne, hôpital Dalal Jam, Dakar Sénégal.

Auteur correspondant : Dieng Mouhamed

Résumé:

Introduction : La survenue de la tuberculose (TB) au cours du suivi des maladies systémiques (MS) constitue une situation particulière posant souvent de réels problèmes diagnostiques. Il s'agit d'une association déjà décrite dans la littérature.

Patients et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive au service de médecine interne de l'hôpital Aristide Le Dantec. L'objet de cette étude était de déterminer les aspects épidémiologiques cliniques, paracliniques et évolutifs des cas de tuberculose survenant au cours du suivi des MS.

Résultats : Durant une période d'étude de 11 ans et 6 mois, 21 cas de TB ont été diagnostiqués au sein de 602 cas maladies systémiques (Soit 0.03%). La prédominance était féminine avec un sex-ratio (H/F) de 0.6. L'âge médian était de 42 ans. La majorité des cas étaient originaires de la région de Dakar (13 patients soit 61.9%) et 85.7% avait un suivi antérieur exclusivement en médecine moderne et 21 cas (95%) recevaient un traitement de la MS. Ce dernier était constitué de prednisone (90,5%) associé à du méthotrexate (52,4%), de l'azathioprine (23,8%) ou au cyclophosphamide (19,4%). Les doses médianes respectives de ces médicaments étaient de 12,5 mg par jour pour le prednisone, 13,5 mg par semaine pour le méthotrexate et 100 mg par jour pour l'azathioprine. La durée médiane de suivi des patients était de 36 mois. La dose cumulée de prednisone durant cette période était de 23,6g et celle de méthotrexate de 2,25g. Les maladies systémiques étaient dominées par la polyarthrite rhumatoïde (PR) (57,1%), et le lupus systémique (19%). On notait des cas isolés de sclérodémie systémique, de Sjögren primitif, de syndrome de SHARP, de connectivite mixte et de syndrome auto-immun multiple. La TB était de localisation pulmonaire dans 95% des cas, souvent bilatéral et peu disséminée. Les délais diagnostiques médians respectifs de la maladie systémique et de la TB étaient de 24 mois et 4,58 mois. L'intradermoréaction à la tuberculine a été réalisée dans 16 cas et était positif dans 9 cas, la recherche de BAAR dans les crachats a été réalisé dans 19 cas et était positif dans 15 cas.

Conclusion : L'association TB et maladies systémiques était caractérisée par sa rareté, son caractère peu disséminé.

Mots clés : Tuberculose, Maladies auto-immunes systémiques, Corticothérapie, Immunosuppresseur.

Summary:

Introduction: The occurrence of tuberculosis (TB) during the follow-up of Connective tissue diseases (CTD) is a particular situation often bringing along real diagnostic problems. This is an association described in the literature.

Patients and methods: We conducted a retrospective and descriptive study at the internal medicine department of Aristide Le Dantec Hospital. The purpose of this study was to determine the epidemiological, clinical, and paraclinical aspects of tuberculosis occurring during the follow-up of CTD.

Results: During a study period of 11 years and 6 months, 21 cases of TB were diagnosed in 602 cases of Connective Tissue diseases (0.03%). The predominance was female with a sex ratio (H / F) of 0.6. The median age was 42 years old. The majority of cases originated from the Dakar region (13 patients or 61.9%) and 85.7% had previous follow-up exclusively in modern medicine and 21 cases (95%) received the CTD's treatment. This consisted of prednisone (90.5%) combined with methotrexate (52.4%), azathioprine (23.8%) or cyclophosphamide (19.4%). The respective medians doses of these drugs were 12,5 mg per day for prednisone, 13.5 mg per week for methotrexate and 100 mg per day for azathioprine. The median duration of patient follow-up was 36 months. The cumulative dose of prednisone during this period was 23.6g and that of methotrexate 2.25g. CTD were dominated by rheumatoid arthritis (RA) (57.1%), and systemic lupus (19%). Isolated cases of systemic scleroderma, primary Sjögren, SHARP syndrom, mixed connective tissue disease, and multiple autoimmune syndrome were noted. TB was localized in 95% of cases, mostly bilateral and rarely disseminated. The respective medians diagnostic delays for systemic disease and TB were 21 months and 5 months. Tuberculin intradermal reaction was performed in 16 cases and was positive in 9 cases, sputum bacilli was performed in 19 cases and was positive in 15 cases.

Conclusion: The association TB and CTD was characterized by its rarity. The disseminated clinical forms are uncommon.

Keys words: Tuberculosis, Connective tissue disease, Corticosteroid, Immunosuppressive therapy.



Introduction

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse contagieuse à transmission interhumaine due aux effets pathogènes des bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* sur l'organisme [1]. Elle constitue un problème majeur de santé publique et atteint environ 1/3 de la population mondiale. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a recensé en 2016 près de 10,4 millions de personnes atteintes dont 6,4 millions de nouveaux cas et 1,3 millions de décès dans la population non VIH [2]. Il s'agit de la neuvième cause de décès au plan mondial et la principale cause de décès due à un agent infectieux unique, devant le VIH/sida [2]. Au Sénégal, le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) a estimé l'incidence annuelle à 136 cas par 100 000 habitants [3].

Les maladies systémiques (MS) constituent un groupe très hétérogène d'affections liées à des mécanismes considérés le plus souvent comme dysimmunitaires [4].

Elles sont un terrain d'immunodépression. Leur prise en charge thérapeutique a beaucoup évolué, en raison d'une meilleure connaissance de leurs mécanismes physiopathologiques. Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie, les immunosuppresseurs et l'utilisation des biomédicaments. Ces traitements sont certes efficaces, mais exposent à un risque élevé d'infections opportunistes, en particulier la tuberculose [1].

Au Sénégal, la plupart des études concernant la tuberculose sur terrain particulier sont consacrées à son association au VIH. La seule étude consacrée à la tuberculose au cours des maladies systémiques a été menée par Diallo et al [5]. Dans ce cadre, nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et analytique au service de Médecine interne de l'Hôpital Aristide Le Dantec. Cette étude avait pour but de déterminer les profils épidémiologiques cliniques, paracliniques et évolutifs de la tuberculose au cours des maladies systémiques.

Méthodologie

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et transversale allant du 1^{er} Janvier 2005 au 1 Juillet 2016 soit sur une période de 11 ans et 6 mois menée au niveau du service de Médecine Interne de l'hôpital Aristide Le Dantec. Tous les patients hospitalisés durant cette période ou suivi en consultation externe, présentant une association tuberculose et maladie systémique

ont été inclus. Le diagnostic de maladies systémiques reposait sur les critères internationaux et le diagnostic de tuberculose sur la base d'un faisceau d'arguments épidémiologique, clinique, paraclinique : mise en évidence de BAAR ou de granulome tuberculeux dans les crachats et autres prélèvements tissulaires ou liquidiens. Tous les dossiers incomplets n'ont pas été inclus.

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche standard. Le logiciel sphinx version V a été utilisé pour la saisie et l'analyse des données. Il n'y avait pas de problème éthique ni de conflit d'intérêt.

Résultats

Durant une période d'étude de 11 ans et 6 mois, 21 cas de TB ont été diagnostiqués au sein de 602 cas de maladies systémiques (soit 0,03%). La prédominance était féminine 13 femmes sur 08 hommes soit un sex-ratio (H/F) de 0,6. L'âge moyen était de 41 ans avec des extrêmes allant de 21ans à 78ans. La tranche d'âge de 40-50 ans était la plus représentée avec 1/3 des patients. La majorité des cas était originaire de la région de Dakar (13 patients soit 61,9%). L'ethnie wolof était la plus représentée dans la population d'étude avec 8 patients. Treize (13) patients sur 21 étaient sans profession.

La tuberculose était plus de localisation pulmonaire, bilatérale et peu disséminée. En effet, 20 patients avaient une localisation pulmonaire, 17 avaient une tuberculose pulmonaire isolée, 03 avaient une tuberculose multifocale dont deux localisations ganglionnaire et coxale et une localisation péritonéale, seul un (01) patient avait une tuberculose extra pulmonaire isolée. La tuberculose pulmonaire souvent bilatérale, avait un syndrome de type alvéolaire dans la plupart des cas, retrouvé à la radiographie. Trois (03) cas de miliaire tuberculeuse et 02 cas de caverne parenchymateuse étaient notés. Les délais diagnostiques médians respectifs de la maladie systémique et de la TB étaient de 21 mois et 5 mois. L'intradermoréaction à la tuberculine a été réalisée dans 16 cas et était positive dans 9 cas, la recherche de BAAR dans les crachats a été réalisée dans 19 cas et était positive dans 15 cas. Dix patients avaient une CRP supérieure à 40mg avec une valeur médiane de 1,54 mg/L.

Les maladies systémiques étaient dominées par la polyarthrite rhumatoïde (PR) (57,1%), et le lupus systémique (19%). On notait des cas isolés de sclérodermie systémique, de Sjögren primitif, de



syndrome de SHARP, de connectivite mixte et de syndrome auto-immun multiple. La fibrose pulmonaire était la complication la plus souvent retrouvée chez 06 patients.

Concernant le suivi antérieur, la majorité (21 cas soit 95%) recevait un traitement spécifique de la MS et 85,7% étaient suivis exclusivement en médecine moderne. Le reste des patients bénéficiaient à la fois d'un suivi en médecine moderne et traditionnelle. Le traitement de la MS était constitué dans la majorité des cas de prednisone (90,5%) associé à du méthotrexate (52,4%), de l'azathioprine (23,8%) ou au cyclophosphamide (19,4%). Les doses médianes respectives de ces médicaments étaient de 12,5 mg par jour pour la prednisone, 13,5 mg par semaine pour le méthotrexate et 100 mg par jour pour l'azathioprine. La durée médiane de suivi des patients était de 36 mois. La dose cumulée (DC) de prednisone durant cette période était de 23,6g et celle de méthotrexate de 2,25g. Sept cas de décès (33%) ont été retrouvés dont trois probablement liés à la tuberculose et quatre autres apparemment liés aux maladies systémiques.

Discussion

La survenue de tuberculose au cours du suivi des maladies systémiques constitue une situation déjà décrite dans la littérature. Au Sénégal, la plupart des études concernant la tuberculose sur terrain particulier sont consacrées à son association au VIH. Le seul écrit consacré à l'association tuberculose et maladies systémiques a été menée par Diallo al [5].

La plupart des travaux dans le monde ont été réalisées en Asie (Hong-Kong, Inde, Japon, Corée, Mexique, Philippines et Singapour), En Europe (Espagne, France, Turquie, Grèce) et au Maghreb.

En Afrique, des études parcellaires très récentes ont été réalisées au Maghreb.

Au Maroc, Hanim F.Z, Zahraoui R et al [6] ont rapporté 43 cas colligés au service de pneumologie de l'hôpital Moulay-Youssef de Rabat au cours d'une enquête rétrospective s'étalant sur une période de 3 ans, Mezalek Tazi Z, et Zahlane M. et al [7] ont rapportés 33 cas au

service de médecine interne de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

En Algérie, Hakem D, Boucelma M et al [8] ont mené au service de médecine interne de l'hôpital Dr Mohammed-Lamine Debaghine, CHU Bab El Oued une étude rétrospective sur une période de 10 années consécutives de 1996 à 2005 portant sur les atteintes thoraciques au cours des maladies de systèmes. Quarante dossiers ont été étudiés, 17 étaient liés à des infections opportunistes parmi lesquelles la tuberculose et les pneumonies virales, bactériennes et fongiques.

En Tunisie, Mersni A, Hamzaoui A et al [9] ont mené une étude rétrospective au service de médecine interne La Ratba de Tunis portant les complications infectieuses au cours des vascularites systémiques entre 2000 et 2013. Soixante-quinze dossiers ont été colligés ; la tuberculose en représentait 05 cas.

En France, une étude rétrospective menée par Darra-Joly C, Wechsler B et al [10] entre 1976 et 1993 avait permis de colliger 16 cas de tuberculose associée à des maladies systémiques chez des patients séronégatifs au VIH.

Sur 602 cas de maladies systémiques recrutés, une tuberculose est survenue dans 21 cas soit 0,03%. Ce faible taux de prévalence contraste avec la relative endémicité de la tuberculose dans nos régions. Dans le monde, les données épidémiologiques globales disponibles concernaient le Lupus systémique. On remarque que la prévalence de la tuberculose au cours de cette affection est estimée entre 0,66 et 13,8% dans les pays d'Asie du Sud-est, correspondant à une prévalence moyenne de tuberculose de 7 à 10,6 cas pour 1 000 patients-années, alors que l'incidence de la tuberculose dans la population générale varie de 105 à 300 cas pour 100 000 habitants [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Les maladies systémiques étaient représentées par la Polyarthrite rhumatoïde (12 cas), le Lupus systémique (04 cas), des cas isolés de SHARP, Connectivites mixtes (PR et PM), Sclérodémie systémiques, Syndrome auto-immun multiple (PR, Biermer et Diabète type 2), Sjögren primitif (Figure 1).

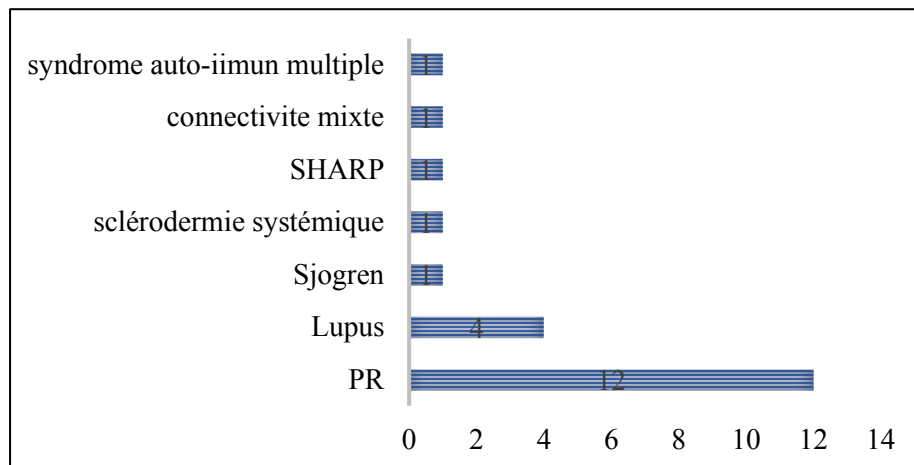


Figure 1 : Maladies systémiques retrouvées.

La plupart de ces patients était suivi par un médecin spécialiste dont des internistes. Ceci pourrait être en rapport avec la dispersion majoritairement urbaine de la population d'étude et pourrait expliquer les délais diagnostiques de tuberculose amortis. D'autre part leur traitement de fond était associé à un risque accru de survenue de complications infectieuses dans la littérature [11, 12, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22].

La posologie médiane de prednisone était de 12,5 mg par jour. Au-delà de la posologie quotidienne

de glucocorticoïdes, la durée d'administration semblait également jouer un rôle dans la survenue de tuberculose dans la littérature [23]. Elle était d'une durée médiane en de 36 mois.

La présentation clinique de la tuberculose dans notre étude était comparable aux formes survenant sur terrain immunocompétent. Sur 21 cas de TB, on notait 17 cas de tuberculose pulmonaire isolé, 3 cas de forme bi ou multifocale et un cas de tuberculose extra pulmonaire isolé (Figure 2).

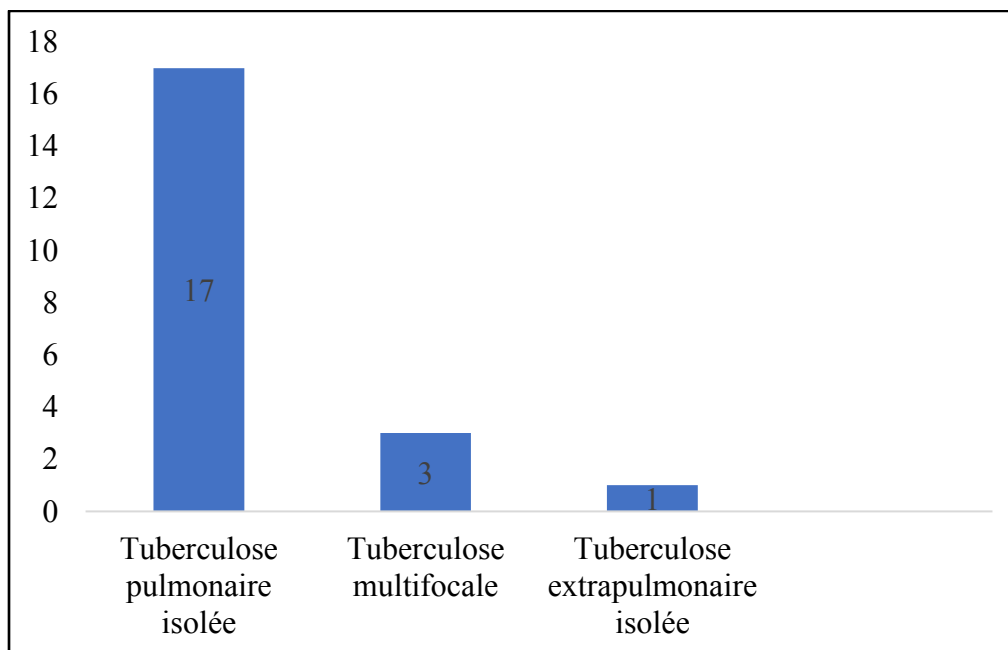


Figure 2 : Localisations de la tuberculose.

La tuberculose pulmonaire était volontiers bilatérale (12 cas : 57%). On notait trois cas de lobite supérieure unilatérale, trois cas de miliaire (14%), deux cas de caverne parenchymateuse (9%).

Les cas de tuberculoses disséminées étaient représentées par 1 cas de tuberculose pulmonaire et ganglionnaire, 1 cas de tuberculose pulmonaire, ganglionnaire et sacro-iliaque, 1 cas de tuberculose pleuropulmonaire et péritonéale. Ces tuberculoses disséminées représentaient 14% de la série. La relative rareté des formes multifocales dans notre série, tranche d'avec les données de la

littérature. En Finlande, Skogberg K avait mené, en 1993, une étude rétrospective à l'hôpital central d'Helsinki entre 1984 et 1990 comparant 35 cas de tuberculose favorisés par un traitement immunosuppresseur contre d'autre cas de tuberculose au sein d'une population globale d'étude de 177 cas de patients non infectés par le VIH [24]. Le but de cette étude était de déterminer l'effet du traitement immunosuppresseur dans la présentation clinique et le devenir des cas de tuberculose. La tuberculose y était fréquemment disséminée (40%), avec plusieurs cas de la miliaire tuberculeuse (44%) [24]. Dans les séries



sénégalaise, marocaine et françaises, le caractère volontiers disséminé était également saillant avec respectivement 07 cas (63%), 17 cas (39%) et 06 cas (60%) de tuberculose multifocale contre 03 cas (14%) dans notre série [5, 6, 10]. Cela pourrait être dû à un délai diagnostique de plus en plus raccourci avec un suivi de plus en plus spécialisé et centralisé. Un biais de sélection n'est pas exclu. Le seul cas de tuberculose extra pulmonaire isolé concernait une patiente lupique qui présentait un tableau neuroméningé. A l'image des données découlant des études précitées, ce type de présentation est rare.

Dans notre série, le couple VS-CRP était utilisé comme paramètre de référence, ce qui a permis de retrouver le syndrome inflammatoire chez 90% de nos patients avec des taux médians de VS et de CRP respectivement de 91 mm à la première heure et 154mg/l.

La réaction cutanée tuberculique a été réalisée chez 16 de nos patients et a été positive chez 9 d'entre eux. Les facteurs de négativité de L'IDRT étaient multiples: immunodépression des patients de la série, corticothérapie au long cours, traitement immunosuppresseur et la lymphopénie liée ou non à la tuberculose.

La recherche de BARR a été réalisée chez 19 patients dont 15 positives et 4 négatives. Le taux de tuberculose à bacilloscopie positive dans notre étude était de 71%. Ceci était superposable aux données de la littérature. En effet une revue générale publiée en 2015 dans la Revue des Maladies respiratoires estime le taux de positivité des crachats entre 46 et 81% [25].

Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement antituberculeux adéquat. Aucun cas de tuberculose résistante ou de rechute n'a été notifié. Sept cas de décès (33%) ont été retrouvés dont trois probablement liés à la tuberculose et quatre autres aux maladies systémiques.

Conclusion

La survenue de tuberculose au cours du suivi des maladies systémiques semble rare et de présentation clinique peu différente de celle survenant sur terrain immunocompétent. Cependant, elle nécessite un dépistage systématique et rigoureux avant la mise en route de toute thérapie immunosuppressive et d'une prise en charge multidisciplinaire.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Mjid M, Cherif J, Ben Salah N et al. Epidémiologie de la tuberculose. *Revue de Pneumologie clinique* 2015 ; 71 : 67-72.
2. OMS Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2017. https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_fr.pdf.
3. Rapport annuel 2012 du programme national de la tuberculose Sénégal. <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/rapport-annuel-2012-senegal.pdf>.
4. Combe B. Des maladies auto-immunes aux "IMID" en passant par les syndromes auto-inflammatoires. *Revue du rhumatisme* 2007 ; 74 : 711-713.
5. Diallo S, Ndongo S, Leye A et al. Tuberculose et maladies systémiques. *Med Trop* 2009; 69 (3) : 307-8.
6. Hanim FZ, Zahraoui R, Souralhi M et al. Tuberculose et maladies de système. *Revue des Maladies respiratoires* 2012; 29(1): 48-9.
7. Z. Tazi Mezalek, M. Zahiane, S. Hannat et al. Tuberculose et maladies systémiques à propos de 33 cas. *La revue de médecine interne* 2003 ; 24(1) : 58-59.
8. Hakem D, Boucelma MD, N. Ouadahi et al. Atteintes thoraciques au cours des maladies de système. *Revue du Rhumatisme* 2007 ; 74 : 1039-1208.
9. Mersni A, Hamzaoui A, Smiti MK et al. Les complications infectieuses au cours des vascularites systémiques. *La Revue de médecine interne* 2013 ; 34S : A85-A186.
10. Darras-Joly C, Wechsler B et al. Tuberculose et maladies systémiques. A propos de 16 cas. *Rev Med Interne* 1998 ; 19 : 91-97.
11. Mok MY, Lo Y, Chan TM, Wong WS, Lau CS. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 2005; 32:609-15.
12. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus* 2004; 13:274-278.
13. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic



- lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol* 2002; 31:296-300.
14. Hernández-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León-Rosales S, Ponce-de-León-Garduño A, Díaz-Jouanen E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 289-96.
 15. Kim HY, Im Y, Goo JM, Lee JK, Song JW, Kim SK. Pulmonary tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Roentgenol* 1999; 173:1639-1642.
 16. Victorio-Navarra ST, Dy EE, Arroyo CG, Torralba TP. Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:628-34.
 17. Feng PH, Tan TH. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982; 41:11-14.
 18. Falagas ME, Voidonikola PT, Angelousi AG. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30:477-486.
 19. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2006; 15:232-5.
 20. Marie I, Hachulla E, Chérin P et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 53:155-65.
 21. Yun JE, Lee SW, Kim TH et al. The incidence and clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:127-32.
 22. Agrawal PN, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D. Incidence of tuberculosis among patients receiving treatment with oral corticosteroids. *J Assoc physicians India* 2000; 48:881-4.
 23. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55:19-26.
 24. Skogberg, Ruutu P et al. Effect of immunosuppressive therapy on the clinical presentation and outcome of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1993 ; 17 : 1012-1017.
 25. Hervé C, Bergot E et al. La tuberculose en 2015 : du diagnostic à la détection des formes résistantes. *Revue des Maladies Respiratoires* 2015 ; 32, 784-790.