

# Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

7<sup>ième</sup> édition

## Chapitre 7 : La tuberculose non respiratoire



Agence de la santé  
publique du Canada

Public Health  
Agency of Canada

THE  LUNG ASSOCIATION™  
L'ASSOCIATION PULMONAIRE

CANADIAN  THORACIC SOCIETY  
SOCIÉTÉ  CANADIENNE DE THORACOLOGIE

**Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.**

— Agence de la santé publique du Canada

**Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7<sup>ième</sup> édition**

Également disponible en anglais sous le titre :  
**Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition**

Pour obtenir une copie de ce rapport, veuillez envoyer votre demande à :  
Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections  
Agence de la santé publique du Canada  
Courriel : [ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca](mailto:ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca)

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou [copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca](mailto:copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca).

PDF    Cat.:    HP40-18/2014F-PDF  
      ISBN:    978-0-660-21721-5  
      Pub. :    140225

## TABLE DES MATIÈRES

<b>La Tuberculose non respiratoire</b> .....	<b>2</b>
<b>Messages et points clés</b> .....	<b>2</b>
Épidémiologie .....	2
Diagnostic .....	2
Traitement .....	2
<b>Définition</b> .....	<b>3</b>
<b>Épidémiologie</b> .....	<b>3</b>
<b>Considérations diagnostiques</b> .....	<b>4</b>
<b>Tableaux cliniques</b> .....	<b>7</b>
Adénopathie tuberculeuse périphérique .....	7
TB génito-urinaire .....	9
Voies urinaires .....	9
Appareil génital .....	10
TB miliaire/disséminée .....	11
TB des os et des articulations (ostéo-articulaire) .....	12
TB vertébrale/rachidienne .....	13
TB articulaire et arthrite tuberculeuse .....	14
TB abdominale .....	15
Gastro-intestinale .....	15
Péritonéale .....	16
TB du système nerveux central .....	17
Méningite .....	17
Tuberculomes .....	19
TB oculaire .....	19
Péricardite tuberculeuse .....	20
Autres localisations non respiratoires .....	21
Formes de TB qui peuvent être très rapidement mortelles .....	22
<b>Traitement recommandé</b> .....	<b>23</b>
<b>Références</b> .....	<b>24</b>

## CHAPITRE 7

### LA TUBERCULOSE NON RESPIRATOIRE

Dina Fisher, MSc, MD, FRCPC  
Kevin Elwood, MD

#### MESSAGES ET POINTS CLÉS

##### ÉPIDÉMIOLOGIE

- La tuberculose non respiratoire représentait 25 % de tous les cas de tuberculose (TB) au Canada en 2010.
- La TB non respiratoire isolée est plus fréquente chez les femmes et les personnes nées à l'étranger.
- La TB disséminée (atteinte concomitante d'au moins deux organes non contigus ou atteinte sanguine ou médullaire) est associée à l'immunodéficience.

##### DIAGNOSTIC

- Le diagnostic de TB non respiratoire exige souvent une biopsie de l'organe touché, et les échantillons doivent être envoyés au laboratoire en vue d'une recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) par frottis et culture.
- Chez tout cas suspect de TB non respiratoire, on devrait rechercher une TB respiratoire concomitante pour déterminer si le cas est contagieux et pour rendre le diagnostic plus facile.

##### TRAITEMENT

- Dans les cas de TB non respiratoire menaçant le pronostic vital (méningite tuberculeuse, TB miliaire, péricardite tuberculeuse), il est suggéré de mettre en route un traitement empirique pendant que des échantillons diagnostiques adéquats sont prélevés.
- Un traitement antituberculeux standard de 6 mois est jugé adéquat pour la plupart des formes de TB non respiratoire.
- Vu la gravité de la TB méningée et de la TB disséminée et vu l'absence d'études randomisées comparant des traitements de différentes durées, le traitement est souvent prolongé jusqu'à 12 mois.
- Des corticostéroïdes en adjuvant sont recommandés contre la méningite tuberculeuse et la péricardite tuberculeuse.

## DÉFINITION

Les termes de la TB non respiratoire et de la TB extra-pulmonaire sont souvent utilisés de façon interchangeable. Au Canada, la TB extra-pulmonaire fait référence à toutes les formes de TB sauf la TB pulmonaire (TB des poumons et des voies aériennes de conduction, et comprend la fibrose tuberculeuse du poumon, la bronchiectasie tuberculeuse, la pneumonie tuberculeuse, le pneumothorax tuberculeux, la TB isolée de la trachée ou des bronches et la laryngite tuberculeuse), alors que le TB respiratoire comprend la TB pulmonaire, ainsi que la pleurésie tuberculeuse, la TB des ganglions endothoraciques ou médiastinaux, du rhinopharynx, du nez ou des sinus. La TB non respiratoire, telle qu'examinée dans le présent chapitre, comprend tous les autres sièges de la maladie non énumérés sous la tuberculose respiratoire<sup>1</sup>.

Lorsqu'on compare les données d'un pays à l'autre et qu'on examine les publications, il est important d'établir la distinction entre la TB respiratoire et la TB non respiratoire (voir ci-dessus), et entre la TB pulmonaire (limitée au parenchyme pulmonaire) et la TB extrapulmonaire<sup>1-4</sup>.

Le présent chapitre traitera de l'épidémiologie, du diagnostic et du traitement de la TB non respiratoire telle qu'elle est définie au Canada.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données canadiennes du début des années 1970 indiquaient qu'environ 17 % de tous les cas de TB souffraient principalement d'une atteinte non respiratoire<sup>5,6</sup>. L'appareil génito-urinaire et les ganglions lymphatiques étaient les sièges non respiratoires les plus courants de la maladie. Ces deux sièges étaient plus fréquemment touchés chez les personnes nées à l'étranger : la TB génito-urinaire était plus fréquente parmi celles nées en Europe et l'adénopathie tuberculeuse, parmi celles nées en Asie<sup>7</sup>.

Des données plus récentes provenant des États-Unis ont montré que le jeune âge et le sexe féminin étaient des facteurs de risque indépendants de TB extrapulmonaire<sup>8,9</sup>. Il importe de souligner que toute cause d'immunodépression importante (VIH, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha, insuffisance rénale terminale, etc.) prédispose à la TB disséminée<sup>2,10-13</sup>.

En 2010, la TB non respiratoire représentait 25 % de tous les cas de TB au Canada (tableau 1), et les ganglions lymphatiques superficiels constituaient le siège de la maladie chez 50 % de ces cas<sup>14</sup>.

Le nombre de cas de TB respiratoire déclarés au Canada accuse une baisse constante depuis les années 1980, et le nombre de cas de TB non respiratoire a lui aussi diminué, mais dans une moindre mesure. Il s'ensuit que la proportion des cas totaux de TB non respiratoire a connu une hausse<sup>2</sup>. Des tendances similaires ont été observées aux États-Unis<sup>11</sup>. Le plus faible déclin de la TB non respiratoire au cours des dernières années s'explique mal.

Au Canada, l'une des raisons possibles pourrait être la proportion croissante de cas nés à l'étranger par suite d'un changement du profil d'immigration, les pays à faible incidence de TB (Europe de l'Ouest) étant remplacés par des pays à forte incidence (d'Afrique, Asie, Amérique centrale, Amérique du Sud et Europe de l'Est)<sup>15</sup>. Comparativement aux personnes nées au Canada, les personnes nées à l'étranger affichent une probabilité significativement plus élevée de TB non respiratoire que de TB respiratoire (tableau 1)<sup>14</sup>. On pourrait y voir une conséquence du fait que les nouveaux immigrants au Canada font l'objet d'un dépistage de la TB respiratoire, mais pas de la TB non respiratoire. Une autre explication possible est l'impact de l'infection à VIH sur la morbidité liée à la TB. L'incidence de la coinfection par le VIH et le bacille tuberculeux est plus forte dans certaines cohortes nées à l'étranger que dans la population née au Canada<sup>16,17</sup>. Les patients tuberculeux infectés par le VIH risquent davantage de souffrir d'une TB non respiratoire seule ou combinée à une TB respiratoire<sup>10-13</sup>.

**Tableau 1. Localisation anatomique de la maladie et groupes de patients atteints de TB, Canada, 2010**

Localisation	Autochtones*		Nés au Canada (autres)		Nés à l'étranger		Inconnu		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Respiratoire<sup>†</sup></b>	270	81,8	144	78,7	660	63,6	14	53,7	1 088	69,0
Non respiratoire	36	10,9	33	18,0	310	29,9	10	38,4	389	24,7
Les deux	24	7,3	6	3,3	68	6,6	2	7,7	100	6,3
TOTAL	330	100	183	100	1 038	100	26	100	1 577	100

\*Indiens inscrits, Indiens non inscrits, Métis et Inuits.

† Primo-infection tuberculeuse, TB pulmonaire, TB pleurale et « autres » sièges respiratoires.

## CONSIDÉRATIONS DIAGNOSTIQUES

Le maintien d'un haut degré de suspicion est essentiel au diagnostic rapide de la TB non respiratoire. Tout retard dans le diagnostic pourrait augmenter le risque de morbidité et de mortalité pour le patient à risque<sup>18</sup>. Les diagnostics retardés de TB non respiratoire sont courants, en particulier lorsque la localisation est inhabituelle. Les symptômes peuvent être non spécifiques (p. ex. fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids), ou un tableau spécifique d'un organe peut ne pas être considéré comme lié à la TB si la radiographie pulmonaire est normale et si la recherche de BAAR dans les expectorations est négative. Lorsqu'on évalue des patients à risque qui présentent une fièvre d'origine inconnue et des signes et symptômes spécifiques d'une localisation ou encore des patients qui, à la biopsie, se sont révélés être porteurs d'une inflammation granulomateuse, des mesures adéquates devraient être prises pour confirmer le diagnostic de TB, y compris répéter le prélèvement si aucune culture de mycobactéries n'a été effectuée.

**Il faut faire tous les efforts possibles pour obtenir des échantillons cliniques pour les analyses mycobactériologiques (recherche de BAAR par frottis et culture) et histopathologiques<sup>7,19,20</sup>. L'antibiogramme (épreuve de sensibilité aux antituberculeux) peut avoir des répercussions majeures sur le traitement, et on ne peut l'obtenir sans culture viable<sup>7,19,20</sup>.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)*

On ne saurait trop insister sur ce point : vu l'incidence croissante de la tuberculose pharmacorésistante, en particulier parmi les personnes nées à l'étranger, il est difficile de dispenser un traitement adéquat lorsqu'on ne dispose pas des résultats des cultures mycobactériennes et de l'antibiogramme. Un résultat positif au test cutané à la tuberculine étaye le diagnostic de TB, mais un résultat négatif ne permet pas de l'écarter et ne devrait jamais être utilisé pour l'exclure.

Les échantillons cliniques prélevés à des fins diagnostiques varieront selon le siège anatomique soupçonné de la maladie. En général, la biopsie tissulaire donne plus souvent des résultats positifs à la culture que la ponction de liquide, et ces deux techniques sont supérieures à l'écouvillonnage (voir le tableau 2 pour connaître les estimations du rendement diagnostique). Les pièces de biopsie destinées à la culture mycobactérienne devraient être reçues au laboratoire fraîches ou dans une petite quantité de solution saline stérile<sup>19,20</sup>. Pour l'examen histopathologique, l'échantillon doit être placé dans le formaldéhyde (qui tue les mycobactéries) et ne pourra donc plus servir à la culture<sup>19,20</sup>. Parmi les signes histopathologiques fréquents figurent une inflammation granulomateuse nécrosante ou non nécrosante, la présence de cellules géantes ou de cellules épithélioïdes et, rarement des BAAR (voir le tableau 2). En présence d'un déficit immunitaire, l'examen histopathologique peut révéler une plus grande suppuration et des granulomes moins bien formés<sup>88</sup>. L'utilité des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) dans les échantillons non respiratoires n'est pas parfaitement établie. Leur principal avantage est d'accélérer le diagnostic, qui peut généralement être posé en l'espace de 48 heures et, surtout, de permettre le diagnostic précoce de maladies potentiellement mortelles comme la TB méningée<sup>35-37</sup>. À ce jour, l'Organisation mondiale de la Santé n'a formulé aucune recommandation en faveur de la PCR (amplification en chaîne par la polymérase) automatisée pour le diagnostic de la TB non respiratoire, mais le domaine fait l'objet de beaucoup de recherches, ce qui pourrait se traduire par une modification de la recommandation<sup>21,89,90</sup>.

**Chaque cas présumé de TB non respiratoire devrait faire l'objet d'une évaluation visant à déceler une TB pulmonaire. La contagiosité du cas possible dépend de l'atteinte respiratoire. Comme une atteinte pulmonaire s'observe chez 10 % à 50 % des cas de TB non respiratoire, il pourrait être possible de poser un diagnostic de TB par l'analyse des expectorations et d'éviter ainsi le recours à des techniques d'échantillonnage plus effractives<sup>20</sup>.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)*

Comme c'est le cas avec la TB respiratoire, un diagnostic de TB non respiratoire devrait être suivi d'un test de dépistage du VIH.

Tableau 2. Sensibilité et spécificité des tests diagnostiques de la tuberculose non respiratoire lorsque la prévalence du VIH est faible

Localisation	Type d'échantillon	Culture		Coloration directe (ZN)		GeneXpert		Histopathologie et/ou cytologie	Dosage d'ADA dans liquide		RX pulmonaire	Pourcentage avec TB pulmonaire active	Références
		SN	SP	SN	SP	SN	SP		SN	SP			
Adénopathie tuberculeuse	Expectorations	0,05-0,14	0,04										21-34
	PAF	0,62-0,79	0,26-0,35	0,60-0,77	0,92-0,96	0,52-0,83		s.o.	s.o.	14 %-42 %	5,0 %-15 %		
	Biopsie excisionnelle	0,71-0,88	0,35-0,53			0,85-1,00							
SNC - méningite	Expectorations	0,24-0,29	0,02										21, 32-41
	LCR	0,40-0,80	0,05-0,20	0,29-0,85	0,98	s.o.		s.o.	s.o.	30 %-50 %	22 %-24 %		
SNC - tuberculome	PAF												
	Biopsie excisionnelle	0,80	0,33					0,95-0,92	s.o.				
TB abdominale	Expectorations	0,28-0,50	0,05										20, 21, 42-49
	Selles	0,50	0	1,00	1,00	s.o.		0,95	0,93	50 %-64 % dans la TB du côlon; 38 % dans la TB péritonéale	28 %-50 % dans la TB du côlon; 21 % dans la TB péritonéale		
	Liquide d'ascite	0,20-0,80	0,0-0,06	0,05-0,57	0,99								
	Biopsie du péritoine	0,38-0,92	0,05-0,20					0,9					
	Biopsie du côlon	0,36-0,40	0,03-0,14					0,3					
	Urine	0,80-0,90	0,15-0,30	0,67-0,85	1,00			0,88					
TB GU - rein	PAF/biopsie	1,00	0,44										20, 21, 32-34, 50-68
	Urine	0,63-0,93	0,24	0,67-0,85	1,00			0,95	s.o.	32 %-45 %	13 %-53 % dans la TB rénale; 3 % dans la TB GU de la femme; 25 % dans la TB GU de l'homme		
TB GU - scrotum	Biopsie	0,80	0,25-0,75										
	Liquide menstruel	0,06	0,05										
	Biopsie de l'endomètre	0,08	0,05										
TB GU - femme	Biopsie chirurgicale	0,08-0,11	0,05										
	PAF de l'os	0,50-0,83	0,30-0,36	0,5	1,00	0,05-0,12		0,56-0,89					
TB osseuse	Liquide synovial	0,64-0,79	0,19	0,71	1,00								20, 21, 32-34, 69-74
	PAF de liquide paravertébral	0,90	ms	0,8	1,00								
	Expectorations	0,10-0,11											
Péricardite tuberculeuse	Liquide péricardique	0,25-0,77	0,01	ms	ms								20, 75-82
	Biopsie du péricarde		0,04										
	Expectorations	0,53-0,90	0,31-0,37										
TB disséminée	Lavage bronchique	0,07-0,27	0,20-0,55										20, 83-87
	Biopsie du poumon	0,42-0,54	0,25-43										
	Biopsie du foie	0,33-0,50	0,4										
	Moelle osseuse	0,21-0,25	0,25										
	Urine	0,33-0,67	0-0,18										
	Expectorations	0,53-0,90	0,31-0,37										

LCR = LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN, TB GU = TB GÉNITO-URINAIRE



## TABLEAUX CLINIQUES

## ADÉNOPATHIE TUBERCULEUSE PÉRIPHÉRIQUE

Presque toutes les formes de TB touchent les vaisseaux et ganglions lymphatiques régionaux. Il n'est pas rare que les ganglions endothoraciques soient atteints dans la primo-infection et la maladie pulmonaire avancée ainsi que chez les patients atteints d'une infection à VIH/sida. Même si les ganglions endothoraciques sont le principal siège de l'adénopathie tuberculeuse, la présente section portera plutôt sur les ganglions extrathoraciques et, plus particulièrement, sur l'adénopathie tuberculeuse périphérique. Celle-ci représentait 12 % de tous les cas de TB au Canada en 2010 (tableau 3), et les ganglions cervicaux constituent la localisation non respiratoire la plus fréquente<sup>14</sup>.

**Tableau 3. Nombre de cas de TB et incidence de la maladie pour 100 000 habitants selon la principale localisation diagnostique, Canada, 2010**

Localisation	Cas		Incidence pour 100 000
	n	(%)	habitants
Respiratoire	1 088	(70,0)	3,20
Non respiratoire	389	(24,7)	1,10
Ganglions lymphatiques périphériques	196	(12,4)	0,50
Miliaire/disséminée	16	(1,0)	0,04
Méninges/système nerveux central	22	(1,4)	0,06
Abdomen	39	(2,5)	0,10
Os et articulations	39	(2,5)	0,10
Appareil génito-urinaire	24	(1,5)	0,07
Autres*	53	(3,4)	0,16
Les deux	100	(6,3)	0,19
<b>Total</b>	<b>1 577</b>	<b>100,0</b>	<b>4,64</b>

\*Comprend huit cas dans lesquels plus d'une localisation non respiratoire a été détectée.

L'adénopathie tuberculeuse peut découler d'une infection causée par *M. tuberculosis* ou d'autres mycobactéries non tuberculeuses (MNT)<sup>91</sup>. Ces dernières sont le plus souvent isolées dans les ganglions cervicaux et les ganglions sous-maxillaires des jeunes enfants (< 5 ans) de race blanche<sup>92</sup>. L'adénopathie tuberculeuse périphérique peut toucher les triangles antérieur et postérieur du cou, les régions sus-claviculaire et axillaire, de même que diverses autres localisations ganglionnaires (voir le tableau 2)<sup>10,14,93</sup>. Un seul ou plusieurs ganglions peuvent être touchés. Une étude de l'adénopathie tuberculeuse au Manitoba a révélé que 18 % des cas avaient reçu également un diagnostic concomitant de TB localisée ailleurs dans le corps<sup>93</sup>. En général, la maladie est le plus souvent indolente et le patient présente habituellement une masse isolée, unilatérale et non douloureuse au cou. Le terme « scrofule » a été employé dans le passé pour décrire l'atteinte tuberculeuse d'un ganglion cervical donnant lieu à la formation d'une fistule ou à l'ulcération de la peau sus-jacente. Les symptômes non ganglionnaires sont rares, sauf chez les personnes atteintes d'une infection à VIH/sida<sup>11,12,17</sup>.

L'adénopathie périphérique est particulièrement fréquente chez les personnes originaires de certains pays d'Asie (comme la Chine, le Vietnam et les Philippines) qui immigreront au Canada<sup>93,94</sup>. Parmi ces immigrants, ce sont les jeunes femmes qui présentent le plus souvent une atteinte isolée des ganglions lymphatiques<sup>93,95</sup>. Les taux élevés d'adénopathie tuberculeuse chez les personnes nées à l'étranger constituent un phénomène fréquent dans les pays à haut revenu<sup>17,95-97</sup>. Au Manitoba, ce sont les femmes autochtones âgées qui affichent le plus fort taux d'incidence de l'adénopathie périphérique<sup>93</sup>. Cet organotropisme lié à l'âge, au sexe et à l'origine ethnique n'a pas encore été expliqué.

La ponction à l'aiguille fine (PAF) des ganglions touchés est une intervention initiale utile qui a une sensibilité de 77 %, une spécificité de 93 % et une exactitude diagnostique de 62 % (voir le tableau 2)<sup>22-27,98,99</sup>. Si elle ne permet pas de poser le diagnostic, on pourra avoir recours à la biopsie excisionnelle des ganglions, technique la plus efficace qui a une sensibilité de 80 %. La biopsie incisionnelle est à proscrire à cause du risque de formation d'un trajet fistuleux au niveau de la zone biopsiée. L'écouvillonnage est lui aussi déconseillé parce que la quantité de matériel qu'il permet d'obtenir est faible et que le caractère hydrophobe de la paroi cellulaire des mycobactéries empêche le transfert des bacilles de l'écouvillon aux milieux de culture<sup>100</sup>.

Comme nous l'avons souligné précédemment, des échantillons doivent être envoyés au laboratoire pour des analyses mycobactériologiques et histopathologiques. Il est important de distinguer *M. tuberculosis* du complexe *M. avium* (CMA), car le traitement diffère alors grandement. L'infection des ganglions superficiels causée par *M. tuberculosis* devrait être traitée au moyen d'antituberculeux, alors que l'adénopathie provoquée par le CMA peut être traitée par la chirurgie seule, un traitement médical seul, ou une combinaison des deux; elle peut aussi disparaître spontanément sans aucune intervention (voir le chapitre 11, Les mycobactéries non tuberculeuses)<sup>101,102</sup>.

**Le traitement médical de l'adénopathie tuberculeuse permet de guérir jusqu'à 80 % des patients sans complications<sup>30</sup>. La durée suggérée du traitement est de 6 mois<sup>103-108</sup>.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)*

Il importe de noter que jusqu'à 30 % des patients verront leurs ganglions réapparaître ou augmenter de volume pendant le traitement, ce qui peut être dû à une réponse immunitaire et ne devrait pas être interprété comme un échec thérapeutique. Les ganglions finissent habituellement par disparaître sans modification du schéma ni traitement additionnel<sup>109</sup>. À la fin du traitement, des ganglions résiduels pourraient être présents chez 10 % des patients; les ganglions pourraient aussi augmenter de volume ou de nouveaux ganglions pourraient apparaître, mais ce phénomène est généralement transitoire<sup>109</sup>. Ces manifestations ne signifient pas nécessairement une rechute, mais on peut répéter la PAF en vue d'une culture mycobactérienne pour écarter cette possibilité<sup>110</sup>.

Les interventions chirurgicales autres que diagnostiques ne devraient être pratiquées que pour soulager la gêne associée à des ganglions hypertrophiés ou tendus et mobiles<sup>111</sup>.

## TB GÉNITO-URINAIRE

En 2010, 1,5 % des cas de TB au Canada avaient une localisation génito-urinaire (voir le tableau 3)<sup>14</sup>. L'incidence de la TB génito-urinaire est à la baisse depuis les deux dernières décennies au Canada<sup>7,14</sup>. L'atteinte des voies urinaires s'observe le plus fréquemment chez les hommes et chez les personnes en insuffisance rénale terminale qui ont besoin d'une dialyse<sup>50</sup>.

## VOIES URINAIRES

Lors de la primo-infection, ou dans le cas d'une dissémination associée à une réactivation, il y a essaimage de *M. tuberculosis* dans le cortex rénal vasculaire. Les lésions granulomateuses cicatrisées dans les glomérules peuvent se rompre et se vider dans le tubule rénal, leur contenu pouvant ensuite être entraîné mécaniquement dans l'anse de Henlé; dans la portion médullaire de l'anse, les mécanismes de défense de l'hôte sont limités, et une progression granulomateuse, une nécrose et une cavitation risquent de se produire. Bien que les deux reins soient habituellementensemencés, l'atteinte rénale sévère est souvent asymétrique ou unilatérale (25 %), de sorte que l'insuffisance rénale est rare<sup>51,112,113</sup>. Par la suite, l'infection descend, et l'infundibulum, l'uretère, la vessie, la prostate, l'épididyme et les testicules peuvent être touchés<sup>20,50</sup>. Une atteinte concomitante des voies supérieures et inférieures est très évocatrice d'une TB. Les lésions granulomateuses, habituellement dans le tiers supérieur ou inférieur de l'uretère, peuvent causer un rétrécissement du système collecteur et des sténoses qui peuvent progresser malgré le traitement<sup>50</sup>.

Le plus souvent, la maladie débute de façon insidieuse, et les patients présentent une pyurie aseptique asymptomatique, une hématurie macroscopique, une pollakiurie et une dysurie<sup>114</sup>. Des douleurs rachidiennes ou lombaires, rappelant une pyélonéphrite aiguë, traduisent souvent une obstruction calicelle ou urétérale, bien que la colique néphrétique soit peu fréquente. L'atteinte vésicale (et la diminution de la capacité de stockage qui en découle) peut entraîner une incapacité à vider complètement la vessie et être associée à une surinfection bactérienne de la vessie. Il est important de déterminer si le patient a déjà reçu le BCG par voie intravésicale pour le traitement du cancer de la vessie, car on observe une TB génito-urinaire locale chez 1 % des personnes ayant reçu un tel traitement, et il y aura dissémination de la TB chez 0,4 % des cas<sup>115</sup>.

L'échographie, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont des modalités diagnostiques utiles pour diagnostiquer une TB génito-urinaire et sont en train de supplanter la pyélographie intraveineuse comme méthode principale d'exploration radiologique. Les anomalies radiologiques associées à la TB génito-urinaire sont des distorsions et des érosions calicelles, une nécrose papillaire manifeste, la présence de cicatrices sur le parenchyme rénal et une calcification (qui peuvent tous simuler les changements observables dans la pyélonéphrite chronique)<sup>116-118</sup>.

Chez 80 % à 90 % des patients souffrant d'une maladie des voies urinaires, la culture d'urine sera positive, ce qui confirmera le diagnostic. Trois à six échantillons de la première miction matinale devraient être prélevés pour une recherche de BAAR par frottis et culture afin d'obtenir le rendement le plus élevé (30 % à 40 % seulement des échantillons individuels sont positifs)<sup>52-56,113</sup>.

Les antibiotiques (p. ex. les fluoroquinolones) utilisés pour traiter la surinfection bactérienne peuvent empêcher le laboratoire d'isoler *M. tuberculosis* dans les échantillons d'urine et devraient donc être interrompus plus de 48 heures avant les prélèvements d'urine destinés aux analyses mycobactériologiques<sup>55</sup>. Une PAF échoguidée du rein peut être indiquée à l'occasion si les résultats de l'imagerie laissent croire à une TB rénale et si la recherche de mycobactéries par culture urinaire est négative<sup>56,57</sup> (voir le tableau 2 pour connaître le rendement diagnostique).

## APPAREIL GÉNITAL

La TB de l'appareil génital peut résulter d'une propagation bacillaire depuis un foyer rénal; par conséquent, le diagnostic de TB génitale devrait inciter à rechercher une maladie des voies urinaires. Cependant, l'atteinte de l'appareil génital féminin ou des vésicules séminales chez l'homme est le plus souvent due à une diffusion hémotogène ou directe du bacille en provenance des organes voisins<sup>20</sup>.

### Femmes

L'infection peut toucher n'importe quelle partie de l'appareil génital féminin, mais, pour des raisons qui demeurent obscures, 90 % à 100 % des patientes qui présentent une TB génito-urinaire souffrent d'une infection des trompes de Fallope, habituellement bilatérale, qui est associée à des taux élevés d'infertilité<sup>112</sup>. La TB pelvienne est le plus souvent diagnostiquée dans le cadre d'un bilan d'infertilité ou d'une évaluation d'un saignement utérin anormal, de douleurs pelviennes ou de masses annexielles. Une atteinte cervicale ou vulvo-vaginale est également possible, quoique moins fréquente, et se manifeste souvent par des saignements vaginaux anormaux ou des ulcères. Le diagnostic de TB génitale chez la femme exige le recours à des techniques microbiologiques, histopathologiques et radiologiques<sup>59-61</sup>. Les résultats de l'hystéro-salpingographie peuvent évoquer une TB, mais, comme c'est le cas avec la TB rénale, l'imagerie est souvent non spécifique et les signes caractéristiques ne sont habituellement présents que lorsque la maladie est plus avancée. Les échantillons pouvant servir à une recherche de *M. tuberculosis* par culture sont variés : liquide menstruel, liquide péritonéal, pièce de biopsie de l'endomètre et pièce de biopsie de tissu anormal repéré à la laparoscopie<sup>59-63,119,120</sup>. La sensibilité de ces méthodes pour le diagnostic de la TB de l'appareil génital chez la femme est difficile à déterminer vu l'absence de méthode de référence (voir le tableau 2). Même lorsque la TB de l'appareil génital est traitée adéquatement, les taux de fertilité subséquents atteignent 10 % à 30 %<sup>61,119,121</sup>.

### Hommes

Tout comme pour les femmes, la TB peut toucher n'importe quelle partie de l'appareil génital masculin. L'épididymo-orchite est la manifestation la plus courante<sup>112</sup>. On observe rarement une atteinte du pénis ou de la prostate. La TB génitale masculine se manifeste habituellement par un œdème du scrotum, parfois par des douleurs rectales ou pelviennes et moins souvent par une épididymite, une hydrocèle ou, dans les cas avancés, une fistule avec écoulement (« périnée en arrosoir »)<sup>112</sup>. À l'examen, l'épididyme peut avoir une texture caoutchouteuse ou nodulaire, et on peut observer un épaississement de la prostate avec des nodules indurés. Un épaississement du canal déférent est palpable chez 50 % à 75 % des patients.

De l'urine et du liquide s'écoulant des fistules devraient être envoyés au laboratoire en vue d'une recherche de BAAR par frottis et culture<sup>64,65,120,121</sup>. Si ces échantillons ne permettent pas de poser le diagnostic, une biopsie (PAF ou biopsie excisionnelle) devrait être pratiquée (voir le tableau 2). Un traitement standard de 6 mois est habituellement efficace contre la TB génito-urinaire (*recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée*). La chirurgie n'est pas indiquée sauf pour soulager les symptômes, en cas de complications ou si le patient ne répond pas à un traitement antituberculeux adéquat<sup>50,68</sup>.

Comme la TB génitale masculine et la TB rénale s'accompagnent souvent d'une TB pulmonaire, il est recommandé de rechercher une atteinte pulmonaire<sup>7,20,50,51,66-68,112,113</sup>.

## TB MILIAIRE/DISSÉMINÉE

Le terme « TB miliaire » servait au départ à décrire les lésions anatomopathologiques puis radiologiques de la maladie clinique causée par une dissémination hémotogène des bacilles dans la plupart des organes du corps<sup>122</sup>. Les bacilles pénètrent dans la circulation sanguine au moment de la primo-infection avant l'apparition d'une réponse immunitaire complète chez l'hôte, ou plus tard, par suite de la réactivation d'une infection latente<sup>123</sup>. La maladie peut être révélée à la radiographie pulmonaire par un aspect en « grains de mil », qui correspond à des nodules de 1 à 5 mm de diamètre, ou, pour les patients chez qui l'aspect en grains de mil est absent, par l'isolement de *M. tuberculosis* dans une culture d'aspiration ou de biopsie de moelle osseuse ou dans une hémoculture, ou encore par la découverte d'une TB généralisée à l'autopsie<sup>20,122</sup>. Pour les besoins de la présente analyse, les termes miliaire et disséminée sont interchangeables.

En 2010, 16 cas seulement de TB miliaire ont été déclarés au Canada (voir le tableau 3). Bien que l'incidence soit demeurée relativement stable au Canada au cours de la dernière décennie, elle a augmenté aux États-Unis, principalement à cause du VIH/sida. Lorsque l'incidence de la TB est élevée, la forme disséminée est diagnostiquée le plus souvent chez les enfants (en particulier avant l'âge de 1 an). Lorsque l'incidence de la TB est faible, la maladie frappe surtout les adultes, en particulier les personnes âgées, mal nourries, infectées par le VIH ou dont l'état est associé à un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (p. ex. greffe d'organe plein, insuffisance rénale, prise d'inhibiteurs du TNF alpha et prise de stéroïdes). La fièvre, les sueurs nocturnes, l'anorexie, la perte de poids et les faiblesses sont fréquentes, mais les symptômes respiratoires ou d'autres symptômes spécifiques d'un organe le sont moins. Une proportion importante des cas présente une fièvre d'origine inconnue, et la radiographie pulmonaire de même que le test tuberculinique peuvent donner un résultat négatif<sup>123</sup>. La présence de tubercules choroïdiens décelés à l'examen du fond de l'œil évoque fortement une TB. Le plus souvent, les manifestations sont subaiguës ou chroniques, bien que des formes fulminantes aiguës avec état de choc et syndrome de détresse respiratoire soient possibles<sup>124</sup>. À cause du tableau non spécifique et souvent variable, le diagnostic est fréquemment tardif ou n'est pas posé, ce qui explique le taux élevé de mortalité<sup>125</sup>.

**La TB miliaire est difficile à diagnostiquer, et il est recommandé de maintenir un haut degré de suspicion et d'instaurer un traitement avant la confirmation du diagnostic afin de prévenir la morbidité et la mortalité<sup>126</sup>.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

Les résultats de laboratoire ne sont pas spécifiques, mais les anomalies hématologiques sont fréquentes. Jusqu'à un tiers des cas ne présentent pas le classique aspect micronodulaire ou « miliaire » discret à la radiographie pulmonaire. La TDM haute résolution est plus sensible, mais n'est pas nécessairement spécifique pour la TB miliaire<sup>127</sup>. En procédant sans tarder à une recherche de BAAR par frottis et culture dans des échantillons cliniques prélevés à plusieurs endroits, on augmente la probabilité d'obtenir un résultat positif et on peut éviter le recours à des tests plus effractifs<sup>20,83-87</sup>. La biopsie du poumon (transbronchique, thoracoscopique ou chirurgicale) en cas de résultat anormal à l'imagerie, la biopsie du foie (rendement pouvant dépasser 90 %) et la biopsie de la moelle osseuse révéleront souvent, avec des colorations spéciales, la présence de granulomes caséeux ou de BAAR qui justifiera la mise en route rapide d'un traitement antituberculeux<sup>83-87</sup> (voir le tableau 2). Chez les enfants, le liquide de lavage gastrique peut être positif. Les hémocultures peuvent être positives (en particulier s'il y a une coinfection par le VIH), mais le délai moyen avant que la positivité ne soit observée est de 24,7 jours, ce qui montre encore une fois l'importance du traitement empirique chez les cas de TB miliaire en attendant la confirmation du diagnostic<sup>128</sup>. Le rendement des hémocultures pour la recherche de mycobactéries augmente de façon inversement proportionnelle au nombre absolu de lymphocytes CD4, et jusqu'à 50 % des patients infectés par le VIH dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à  $100 \times 10^6/L$  obtiendront un résultat de culture positif. Des milieux de culture liquides en bouteille conçus expressément pour favoriser la croissance de *M. tuberculosis* devraient être employés; ils sont différents des milieux en bouteille employés pour l'isolement des autres bactéries dans les hémocultures<sup>128</sup>.

**Les schémas antituberculeux d'usage courant devraient mener à une guérison microbiologique et clinique, mais un traitement de plus longue durée (12 mois) peut être envisagé pour les enfants et les sujets immunodéprimés (p. ex. personnes atteintes d'une infection à VIH/sida), de même que pour les patients qui mettent du temps à répondre au traitement ou dont la maladie est pharmacorésistante<sup>20,129</sup>.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)*

Malgré un traitement adéquat, la mortalité résultant de la TB miliaire demeure élevée, pouvant atteindre 20 %<sup>84,86</sup>. Au nombre des indicateurs pronostiques négatifs figurent l'atteinte des méninges, les anomalies hématologiques, une consultation tardive, la présence de maladies concomitantes, la cachexie et l'anergie<sup>84,86</sup>.

## TB DES OS ET DES ARTICULATIONS (OSTÉO-ARTICULAIRE)

En 2010, la TB ostéo-articulaire était à l'origine d'environ 2,5 % de tous les cas de TB déclarés au Canada (voir le tableau 3), proportion qui demeure relativement stable depuis des décennies.

## TB VERTÉBRALE/RACHIDIENNE

Une TB vertébrale, ou TB rachidienne (mal de Pott), s'observe dans environ 50 % des cas de TB ostéo-articulaire<sup>20</sup>. Les corps vertébraux demeurent très vascularisés jusqu'à l'âge adulte, ce qui explique la tendance de la TB ostéo-articulaire à se développer à cet endroit. L'infection débute souvent au niveau de la face antéro-inférieure d'un corps vertébral, se propage sous le ligament longitudinal antérieur et peut gagner les corps vertébraux adjacents. La TB vertébrale siège le plus souvent au niveau des vertèbres thoraciques inférieures et lombaires supérieures. L'atteinte des vertèbres thoraciques est plus fréquente chez les enfants, alors que celle des vertèbres lombaires s'observe plus souvent chez les adultes<sup>20,130-132</sup>.

La plupart des patients se plaignent d'un mal de dos qui progresse lentement. La fièvre et les symptômes généraux sont rares, sauf en présence d'une atteinte extravertébrale ou d'une TB disséminée. Des collections de liquide paravertébral réalisant des fuseaux typiques à l'imagerie et pouvant évoluer en abcès des psoas constituent une complication de la maladie. Au stade avancé, on observe parfois une compression de la moelle épinière ou des racines nerveuses à l'origine de déficits neurologiques<sup>130-132</sup>.

Les signes radiographiques peuvent aider au diagnostic, mais ils ne sont pas spécifiques et ne devraient pas servir à poser le diagnostic formel<sup>20</sup>. La scintigraphie aux leucocytes marqués à l'indium et la scintigraphie osseuse seront positifs dans la TB ostéo-articulaire et constitueront des signes d'une infection et d'une activité. Les résultats de la TDM et de l'IRM qui sont suggestifs d'une TB vertébrale comprennent l'atteinte antérieure des vertèbres thoraciques ou lombaires adjacentes à la plaque motrice avec des signes d'œdème médullaire et une sclérose minimale; une discite intéressant les disques situés entre les vertèbres touchées, qui sont conservés jusqu'à un stade avancé de la maladie; et de gros abcès paravertébraux (la calcification évoque fortement une TB). L'IRM est très utile pour déceler une atteinte ou des lésions de la moelle épinière<sup>133-139</sup>.

Comme pour toutes les autres formes de TB non respiratoire, on devrait confirmer le diagnostic au moyen d'une recherche de BAAR par frottis et culture. La culture et, plus particulièrement, les résultats de l'antibiogramme sont très importants, vu la difficulté à évaluer et à confirmer la guérison de la TB ostéo-articulaire. Une biopsie à l'aiguille sous contrôle tomodynamométrique est l'approche recommandée pour obtenir des tissus aux fins des analyses lorsqu'on craint une TB osseuse. L'échantillon devrait faire l'objet d'un examen histopathologique, d'une analyse microbiologique (pour détecter des bactéries pyogènes) ainsi que d'une recherche de BAAR par frottis et culture<sup>69,70</sup>. Si les résultats ne permettent pas de poser le diagnostic, une biopsie chirurgicale devrait être exécutée pour qu'on puisse en arriver à un diagnostic formel et pour déterminer si les signes et symptômes peuvent avoir une autre cause que l'ostéomyélite tuberculeuse. Il est important d'évaluer le patient pour déceler d'autres manifestations de la TB active, car, dans une étude récente, la TB vertébrale s'accompagnait d'une TB de localisation différente chez le tiers des patients, et le diagnostic de TB active a été posé chez le quart des patients au moyen d'échantillons de nature non vertébrale (voir le tableau 2)<sup>69,70</sup>.

**Une recension récente effectuée par Cochrane laisse croire qu'une intervention chirurgicale précoce pour tous les cas de TB vertébrale n'est pas nécessaire, ce qui va dans le sens des publications antérieures<sup>145,146</sup>. Un traitement chirurgical devrait être envisagé lorsque la TB vertébrale s'accompagne d'une détérioration neurologique et chez les cas de 15 ans ou moins présentant une cyphose marquée<sup>145,146</sup>.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)*

## TB ARTICULAIRE ET ARTHRITE TUBERCULEUSE

D'ordinaire, l'arthrite tuberculeuse est une monoarthrite atteignant les grosses articulations portantes, telles que la hanche ou le genou. Au nombre des symptômes figurent l'œdème, la douleur et la perte de fonction. Les signes en foyer typiquement associés à l'arthrite septique, tels que l'érythème local et la chaleur, sont invariablement absents, tout comme les symptômes généraux. L'érosion du cartilage, les déformations et les fistules ont été associées à une manifestation tardive. *M. tuberculosis* a également été mis en cause dans les infections sur prothèses articulaires. L'ostéomyélite atteint rarement d'autres régions du squelette, mais de tels cas ont été signalés. Les atteintes multifocales peuvent être présentes dans 15 % à 20 % des cas, souvent chez des personnes immunodéprimées, et peuvent être confondues avec des métastases<sup>71,140</sup>.

Les images radiologiques évoquant une TB articulaire montrent surtout des signes d'une atteinte synoviale habituellement monoarticulaire avec épaissement de la synoviale et épanchements. Il peut être difficile de distinguer une arthrite tuberculeuse d'une autre forme d'arthrite. Les changements à l'IRM évocateurs de la TB comprennent un épaissement modéré mais uniforme de la synoviale, contrairement à l'épaississement plus marqué et plus irrégulier de la synoviale dans la polyarthrite rhumatoïde. Des abcès des tissus mous adjacents et une ostéolyse peuvent s'observer dans l'arthrite tuberculeuse, l'arthrite à bactéries pyogènes et la polyarthrite rhumatoïde, mais plus les abcès sont nombreux (deux ou plus) plus l'arthrite risque d'être de nature tuberculeuse. Une fasciite et une cellulite adjacentes peuvent être présentes tant dans l'arthrite tuberculeuse que dans l'arthrite à bactéries pyogènes, mais elles sont plus fréquentes dans l'arthrite à bactéries pyogènes<sup>133,141-143</sup>.

Un examen du liquide synovial est une première étape raisonnable pour diagnostiquer une arthrite tuberculeuse. La recherche de BAAR dans un frottis de liquide synovial a un faible rendement (19 %), mais la culture s'est révélée positive dans 79 % des cas<sup>70,140,142,143</sup>. La biopsie de la synoviale avec culture de mycobactéries a une sensibilité de 94 % et pourrait être requise si l'analyse du liquide synovial ne permet pas de poser le diagnostic (voir le tableau 2)<sup>72-74,134,140,143</sup>.

**Les schémas antituberculeux standard entraînent fréquemment une guérison microbiologique et clinique. Un traitement de 6 mois est recommandé avec les schémas à base d'isoniazide et de rifampicine<sup>144</sup>.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

Une recension récente des écrits a révélé que le risque de rechute avec ces schémas dans la TB ostéo-articulaire atteignait 1,35 % avec un traitement de 6 mois, 0,86 % avec un traitement de 6 à 12 mois et 0,5 % avec les schémas de plus de 12 mois<sup>144</sup>. Un risque accru d'échec thérapeutique a été associé à une maladie étendue au début du traitement et à des signes de sclérose osseuse<sup>144</sup>. La guérison est difficile à définir dans la TB ostéo-articulaire, et des échantillons de suivi ne sont pas systématiquement prélevés pour démontrer l'absence de croissance mycobactérienne. D'autres définitions de la guérison reposent sur des marqueurs radiologiques; cependant, le retour aux observations radiographiques de base peut ne jamais se produire, et des études récentes de la TB vertébrale ont montré que 50 % des patients présenteront à l'IRM des signes d'activité tuberculeuse même après 12 mois de traitement<sup>136,137</sup>. D'autres recherches axées sur la TB ostéo-articulaire pourraient aider à déterminer la durée idéale du traitement et à formuler une définition de la guérison. Vu ces incertitudes, certains médecins pourraient décider de traiter pendant 9 à 12 mois leurs cas de TB ostéo-articulaire compliqués.



## TB ABDOMINALE

En 2010, la TB abdominale représentait environ 2,5 % de tous les cas de TB déclarés au Canada (tableau 3), et l'abdomen constituait le deuxième siège de TB non respiratoire<sup>14</sup>. La TB abdominale englobe l'atteinte de l'intestin, du péritoine et des ganglions mésentériques. La fréquence des atteintes intestinales et péritonéales est similaire. La pathogenèse de la TB abdominale a été associée à une infection directe par l'ingestion d'expectorations infectées ou de lait contaminé; la dissémination hémotogène à partir de foyers primaires initiaux dans le poumon ou la dissémination ultérieure d'une maladie réactivée; ou la propagation d'un organe à un autre par contiguïté. La TB intestinale et la TB péritonéale sont toutes les deux souvent associées à une tuméfaction des ganglions mésentériques, mais il arrive parfois que l'adénite mésentérique soit le signe observable<sup>147,148</sup>.

## GASTRO-INTESTINALE

La TB gastro-intestinale siège habituellement dans les régions iléo-caecale, jéjuno-iléale ou anorectale, mais des atteintes de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum ont été signalées. Des cas de TB hépato-splénique, des voies biliaires ou du pancréas ont été décrits, mais ils sont rares comparativement aux localisations susmentionnées. Les patients atteints de TB iléo-caecale peuvent manifester des signes cliniques et radiographiques identiques à ceux de la maladie de Crohn, par exemple des douleurs abdominales chroniques (jusqu'à 90 % des cas), des symptômes généraux et une masse au quadrant supérieur droit (de 25 % à 50 %)<sup>147,148</sup>.

Les examens d'imagerie visant à diagnostiquer une TB intestinale comprennent les radiographies au baryum, la TDM et l'IRM de l'abdomen. Les signes radiologiques de la TB intestinale ne sont pas spécifiques et permettent difficilement de distinguer cette affection d'une maladie inflammatoire de l'intestin. L'atteinte connexe du péritoine et des ganglions mésentériques s'observe plus souvent dans la TB que dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Il est important de rechercher une atteinte pulmonaire lorsqu'on envisage un diagnostic de TB intestinale, jusqu'à 50 % des cas de TB intestinale présentant des signes de TB pulmonaire active ou inactive à la radiographie pulmonaire<sup>149-152</sup>.

Les épreuves diagnostiques de la TB intestinale devraient comprendre une recherche de BAAR dans les selles par frottis et culture (rendement atteignant 50 %), en particulier pour les sujets séropositifs pour le VIH, qui courent un risque d'infection gastro-intestinale par *Mycobacterium avium-M. intracellulare*. Étant donné que le principal diagnostic à opposer à la TB iléo-caecale est la maladie de Crohn, la prochaine étape du diagnostic devrait consister en une coloscopie accompagnée d'une biopsie pour l'examen histopathologique et pour la recherche de BAAR par frottis et culture (rendement atteignant 80 %) (voir le tableau 2)<sup>42,152-156</sup>.

À l'examen histopathologique des pièces de biopsie du côlon, la présence de multiples granulomes confluents avec nécrose caséeuse et d'ulcères tapissés d'histiocytes épithélioïdes évoque une TB<sup>42,153,154</sup>. La PCR réalisée sur les pièces de biopsie du côlon s'est avérée avoir une faible sensibilité et ne peut être comparée à une méthode de référence<sup>155</sup>. Si la coloscopie ne permet pas de poser le diagnostic, on peut pratiquer une laparoscopie ou laparotomie pour en arriver à un diagnostic formel, et on peut aussi donner un traitement antituberculeux empirique tout en gardant en tête les préoccupations associées à un tel traitement<sup>20,154,155</sup>.

## PÉRITONÉALE

Dans les atteintes principalement péritonéales, les symptômes révélateurs courants sont un œdème abdominal, des douleurs abdominales, de la fièvre, une perte de poids et une diarrhée<sup>43-156</sup>. Les patients atteints de cirrhose et ceux qui sont soumis à une dialyse péritonéale ambulatoire continue courent un risque accru. Le péritoine devient parsemé de tubercules qui laissent s'épancher un liquide protéinique, identifié cliniquement comme étant une ascite. Les formes tardives de péritonite tuberculeuse peuvent être « sèches » et présenter principalement des caractéristiques fibro-adhésives et de faibles quantités de liquide d'ascite<sup>20,43,156</sup>.

Les examens d'imagerie sont utiles, mais ne permettent pas à eux seuls de poser le diagnostic. La radiographie pulmonaire est anormale chez 38 % des cas de TB péritonéale. Dans la forme liquidienne, l'échographie révèle souvent la présence de liquide péritonéal avec des septas fins et mobiles. À la TDM, on observe une ascite relativement dense (valeurs d'atténuation élevées, de 20 à 45 UH) et un péritoine épaissi et nodulaire. La forme « sèche » se caractérise par des masses omentales et une hypervascularisation du péritoine. L'adénopathie mésentérique qui accompagne souvent la TB péritonéale s'observe dans les deux formes<sup>150,151</sup>.

L'examen révèle un liquide d'ascite exsudatif à prédominance lymphocytaire, mais les neutrophiles peuvent prédominer dans les cas de péritonite tuberculeuse compliquant la dialyse péritonéale chronique<sup>44,45</sup>. Le liquide d'ascite est rarement positif au frottis (3 %), mais la culture peut l'être dans 80 % des cas<sup>44-46</sup>. Si le prélèvement de liquide d'ascite ne permet pas de poser le diagnostic, on peut procéder à une biopsie du péritoine (guidée par l'imagerie ou laparoscopique) pour en arriver à un diagnostic formel, car son rendement diagnostique est meilleur que celui du prélèvement de liquide d'ascite (voir le tableau 2)<sup>20,44-49</sup>.

Lors d'une méta-analyse récente, les chercheurs ont conclu que le dosage de l'adénosine désaminase (ADA) dans le liquide d'ascite avait une sensibilité et une spécificité raisonnables pour le diagnostic de la TB péritonéale<sup>157</sup>; cependant, vu la faible prévalence de la péritonite tuberculeuse au Canada, ce test est plus utile pour exclure la maladie (valeur prédictive négative) que pour la confirmer (valeur prédictive positive). De plus, un diagnostic reposant sur l'ADA ne permet pas d'isoler le bacille ni de connaître son profil de sensibilité aux antituberculeux, ce qui pourrait avoir une incidence sur le traitement. Il importe aussi de savoir que la péritonite tuberculeuse est associée à une élévation de la concentration sérique de CA 125 et que de nombreux rapports font état d'un diagnostic erroné de cancer métastatique de l'ovaire en présence d'une péritonite tuberculeuse dans des cas où le diagnostic de cancer de l'ovaire reposait sur ce marqueur tumoral<sup>45</sup>.

**Le protocole standard est utilisé pour le traitement de la TB abdominale.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

**En général, la chirurgie n'est recommandée qu'en présence de complications graves telles qu'une perforation, une hémorragie ou une obstruction<sup>158</sup>.**

## TB DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

La TB du système nerveux central (SNC) englobe la méningite tuberculeuse, la myélite tuberculeuse, les tuberculomes ainsi que les abcès et la cérébrite tuberculeux. En 2010, la TB du SNC représentait 1,4 % de tous les cas de TB déclarés au Canada (tableau 4)<sup>14</sup>. Une méningite, avec ou sans tuberculome, est détectée chez environ 75 % des patients atteints de cette forme de TB alors qu'un tuberculome isolé est retrouvé chez 25 % d'entre eux<sup>159</sup>. Les tuberculomes cérébraux semblent plus fréquents chez les patients atteints d'une infection à VIH/sida et ceux originaires d'un pays à faible revenu<sup>160</sup>. De 15 % à 20 % des cas de TB miliaire présentent une atteinte du SNC et jusqu'à 50 % de ces cas en meurent<sup>20</sup>.

## MÉNINGITE

La méningite tuberculeuse doit être considérée comme une urgence médicale; il faut agir vite pour que l'issue soit favorable, cette atteinte ayant souvent des conséquences dévastatrices : morbidité de 25 % (déficit neurologique permanent) et mortalité de 15 % à 40 % bien qu'un traitement soit disponible<sup>159,161,162</sup>. On croit que la lésion initiale est un tubercule dans la couche superficielle du cortex (région sous-épendymaire) ou dans les méninges qui se rompt et se vide dans l'espace sous-arachnoïdien (foyer de Rich). Les lésions du cerveau et des nerfs crâniens résultent des effets d'un exsudat basal granulomateux (arachnoïdite proliférative). L'arachnoïdite proliférative peut causer à la fois une hydrocéphalie obstructive (provoquant une hausse de la pression intracrânienne) et une périartérite suivie d'une thrombose des vaisseaux sanguins et d'un infarctus cérébral intéressant le plus souvent les vaisseaux qui irriguent les ganglions de la base et le tronc cérébral<sup>162,163</sup>.

L'évolution clinique se caractérise par l'apparition d'une céphalée prodromique, de malaises, d'une fièvre et de changements de la personnalité, suivis d'un méningisme, de paralysies des nerfs crâniens et d'une confusion qui, faute de traitement, peuvent provoquer des convulsions, le coma et le décès en l'espace de quelques semaines<sup>161</sup>. L'issue dépend de l'âge, de la présence ou non d'une hydrocéphalie au moment du diagnostic, des concentrations de protéines dans le liquide céphalorachidien (LCR) et, surtout, du stade clinique de la maladie au moment du diagnostic<sup>164-166</sup>. La détermination du stade clinique s'effectue au moment de la consultation initiale : le stade 1 désigne les patients conscients et rationnels sans signes neurologiques en foyer; le stade 2 correspond aux patients léthargiques et confus qui présentent des signes en foyer; et le stade 3 s'applique aux patients en état de stupeur, comateux ou qui ont des convulsions.

Les observations à l'imagerie neurologique peuvent évoquer le diagnostic. La présence, à la TDM ou à l'IRM du cerveau, d'un rehaussement méningé au niveau des citernes de la base, d'une hydrocéphalie et d'infarctus au niveau du parenchyme cérébral sus-tentorial et du tronc cérébral évoque fortement une méningite tuberculeuse<sup>167-170</sup>.

L'analyse du LCR après une ponction lombaire est habituellement la première épreuve diagnostique à envisager si l'on soupçonne une méningite. Lors de la première ponction lombaire, les résultats sont souvent normaux, mais ils deviennent anormaux lors des ponctions suivantes : taux de glucose bas (< 45 mg/dL ou < 2,5 mmol/L [normale : 50-80 mg/dL]), taux de protéines élevé (100-500 mg/dL ou 0,5-5 g/L [normale : 15-45 mg/dL]) et pléocytose modérée à prédominance lymphocytaire (numération cellulaire : 100-500 cellules/ $\mu$ L [normale : 0-5 globules blancs/ $\mu$ L])<sup>20,171</sup>. La pression d'ouverture du LCR est souvent élevée<sup>20,171</sup>.

Par ailleurs, bien qu'on y ait souvent recours, les méthodes bactériologiques sont généralement jugées inadéquates pour le diagnostic précoce de la méningite tuberculeuse, car les bacilles sont trop peu nombreux dans le LCR pour être observables au frottis et l'identification par la culture peut prendre plusieurs semaines<sup>164</sup>. Le prélèvement en série de LCR pour une recherche de BAAR par frottis et culture peut augmenter le rendement diagnostique (jusqu'à 87 % si une ponction lombaire est effectuée chaque jour pendant 3 jours), mais le traitement empirique ne devrait pas être retardé parce qu'on craint de nuire aux résultats du frottis ou de la culture. La sensibilité de la recherche de BAAR par frottis peut être améliorée si on utilise le dernier tube prélevé et si on obtient un échantillon volumineux (de 10 à 15 mL)<sup>165,166</sup>. Des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) commerciaux sont offerts pour identifier la mycobactérie directement à partir du LCR. Il convient de vérifier auprès des laboratoires locaux s'ils sont disponibles et fiables. Les TAAN ont pour principal avantage de permettre un diagnostic rapide, en général dans les 48 heures, et sont très utiles pour diagnostiquer la TB méningée<sup>21,37,90,172</sup>. Un résultat positif au TAAN dans le LCR d'un patient qui, d'après le tableau clinique, est fort probablement atteint de méningite tuberculeuse permet de classer ce patient parmi les cas présumés, mais on ne peut s'appuyer sur un résultat négatif dans ces circonstances pour exclure le diagnostic<sup>170</sup>. Les nouvelles épreuves de PCR permettant d'amplifier plusieurs sites de gènes cibles amélioreront probablement la sensibilité.

**Une quadrithérapie standard empirique devrait être mise en route dès qu'on soupçonne une méningite afin de prévenir les complications.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide traversent tous facilement la barrière hémato-encéphalique. Selon les résultats d'une méta-analyse, un traitement de 6 mois serait suffisant, mais certains sont en faveur d'un traitement de 12 mois vu la gravité de la méningite tuberculeuse et l'absence d'essais comparatifs<sup>38,173,174</sup>. Comme le pyrazinamide peut facilement traverser la barrière hémato-encéphalique, certains médecins estiment qu'il devrait être pris pendant plus de 2 mois; cependant, les bienfaits de cette approche n'ont pas encore été confirmés par des essais précis<sup>38</sup>. Il est recommandé de consulter un spécialiste de la TB si une TB du SNC s'avère pharmacorésistante parce que plusieurs antituberculeux mineurs ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique<sup>174</sup>.

Les stéroïdes en adjuvant réduisent la mortalité chez les enfants et les adultes non infectés par le VIH qui sont atteints d'une méningite tuberculeuse (aucun effet néfaste n'a été observé chez les personnes infectées par le VIH).

**Il est donc recommandé d'administrer à tous les patients chez qui on diagnostique une méningite tuberculeuse un cycle de stéroïdes (dexaméthasone à raison de 0,4 mg/kg IV toutes les 24 heures chez les adultes [2 semaines] et de 0,6 mg/kg IV toutes les 24 heures chez les enfants [4 semaines], puis dose réduite progressivement sur une période de 8 semaines)<sup>175-177</sup>.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)*

Une intervention neurochirurgicale peut être indiquée en présence de complications telles que l'hydrocéphalie ou dans les cas moins probables de grosses collections locales<sup>164,175,176</sup>.

Dans une étude récente, les chercheurs ont tenté de déterminer le meilleur moment pour amorcer le traitement antirétroviral (TAR) chez les patients infectés par le VIH souffrant de méningite tuberculeuse et ont conclu que la mise en route précoce du TAR (dans les 8 semaines suivant le début du traitement antituberculeux) augmentait la morbidité sans se traduire par une baisse de la mortalité<sup>178</sup>. Il est donc recommandé de retarder de 8 semaines le début du TAR dans cette cohorte de patients (*recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée*) (voir le chapitre 10, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine).

## TUBERCULOMES

Les patients porteurs de tuberculomes sont généralement asymptomatiques, mais on peut observer chez eux des céphalées, des convulsions (focales ou généralisées) ou des signes neurologiques en foyer, selon la localisation de la ou des lésions<sup>20</sup>.

Le diagnostic de tuberculome peut être évoqué par l'observation à l'imagerie neurologique (TDM ou IRM) de lésions prenant le contraste en anneau avec œdème périlésionnel<sup>167-169</sup>. Le principal autre diagnostic possible à l'imagerie du SNC est la cysticercose. Le diagnostic peut être posé à l'aide d'une biopsie stéréotaxique ou excisionnelle (rendement indiqué au tableau 2), ou un traitement empirique sous surveillance clinique peut être tenté et faire l'objet d'un suivi radiologique<sup>38-41,170-178</sup>.

**Un traitement antituberculeux standard de 6 mois est recommandé, bien qu'aucun essai comparatif randomisé n'ait été mené pour en confirmer l'issue. La prise de stéroïdes en adjuvant dans tous les cas de tuberculome n'est pas recommandée, car aucun essai comparatif randomisé n'a été mené pour évaluer son efficacité réelle. Elle peut être envisagée pour les patients présentant un œdème vasogénique et des symptômes neurologiques, car des études de cas ont fait état d'une diminution des symptômes neurologiques avec la prise de stéroïdes en adjuvant<sup>38</sup>.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)*

## TB OCULAIRE

L'épidémiologie de la TB oculaire est mal connue au Canada et varie beaucoup d'une région à l'autre du globe. Le diagnostic pose souvent problème en raison de la difficulté à obtenir des échantillons cliniques pour les analyses mycobactériologiques et histopathologiques<sup>179-181</sup>. Les cas sont généralement adressés à un centre de traitement de la TB par un ophtalmologiste en vue d'un traitement empirique.

Pratiquement n'importe quelle partie de l'œil peut être atteinte. La TB oculaire se caractérise par une infection directe des structures externes et internes de l'œil ou par une réaction d'hypersensibilité inflammatoire aux antigènes mycobactériens qui peut mener à une vasculite rétinienne<sup>179-181</sup>. L'infection directe peut résulter d'une dissémination hémotogène au moment de la primo-infection ou d'une réactivation ou, plus rarement, d'une extension directe depuis un siège situé à l'extérieur de l'œil<sup>179-181</sup>. L'atteinte intraoculaire, plus précisément la TB choroïdienne, est la forme la plus courante de TB oculaire<sup>20,179-181</sup>. La TB choroïdienne peut être unilatérale ou bilatérale et peut mener à une rétinopathie. Les patients présentent habituellement une baisse de l'acuité visuelle et ont souvent des signes de TB disséminée.

Il est facile d'obtenir des échantillons cliniques des structures externes de l'œil. La TB intraoculaire est souvent un diagnostic clinique qui repose sur des signes ophtalmologiques compatibles avec une TB, des signes d'infection tuberculeuse et une réponse aux antituberculeux dans le cadre d'un essai clinique<sup>179-182</sup>. Certaines études laissent croire que le prélèvement de liquide dans la chambre antérieure de l'œil en vue d'une PCR pourrait être utile pour confirmer le diagnostic<sup>183</sup>.

**Un traitement antituberculeux standard de 6 mois est suggéré contre la TB oculaire<sup>181</sup>.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)*

Cependant, comme aucun essai comparatif randomisé contre la TB oculaire n'a été mené, la durée du traitement proposée dans les publications existantes varie d'un auteur à l'autre. Certains recommandent d'interrompre le traitement s'il n'y a eu aucune réponse après 2 mois<sup>181</sup>. D'autres recommandent un traitement d'au moins 9 mois pour juguler l'infection<sup>184</sup>.

## PÉRICARDITE TUBERCULEUSE

Dans les pays développés, l'incidence de la péricardite tuberculeuse a chuté parallèlement à celle de la TB, alors que dans les pays affichant une forte prévalence de la coinfection par le VIH et le bacille tuberculeux, l'incidence de la péricardite tuberculeuse augmente de façon constante<sup>75</sup>.

La pathogenèse de la péricardite tuberculeuse a été attribuée à une dissémination hémotogène depuis le foyer de primo-infection ou à une dissémination ultérieure d'une TB réactivée, ou encore à une propagation par contiguïté aux organes adjacents, tels que les ganglions médiastinaux. La péricardite tuberculeuse s'accompagne fréquemment d'une atteinte d'un autre siège, souvent le poumon, la plèvre, les ganglions médiastinaux ou les ganglions périphériques<sup>20</sup>.

Le tableau clinique de la péricardite tuberculeuse débute par un épanchement exsudatif sérosanguin qui peut disparaître spontanément en quelques semaines, mais qui peut aussi évoluer vers la tamponnade cardiaque ou la constriction péricardique. Les symptômes courants ne sont pas spécifiques et correspondent à ceux du processus infectieux sous-jacent (fièvre, sueurs nocturnes), de l'atteinte cardiaque (dyspnée, orthopnée) ou de l'atteinte d'un autre siège (toux). Les signes physiques varient selon l'ampleur de l'atteinte cardiaque<sup>76,77</sup>.

Les techniques d'imagerie auxquelles on peut avoir recours sont la radiographie, l'échocardiographie, l'IRM cardiaque (utile pour déceler l'atteinte du myocarde, qui s'observe plus souvent chez les sujets infectés par le VIH) et la TDM (utile pour déceler l'atteinte des ganglions médiastinaux)<sup>76,77</sup>.

Le liquide péricardique est généralement un exsudat sanguinolent, à prédominance souvent neutrophile et non pas lymphocytaire. Le diagnostic peut être posé en prélevant du liquide et/ou du tissu péricardique qui seront soumis à une recherche de BAAR par frottis (4 %) ou culture (25 %-75 %) ou à un examen histopathologique (71 %)<sup>76-78</sup>. Le dosage de l'ADA et les tests de libération d'interféron gamma (TLIG) dans le liquide péricardique ont affiché une sensibilité et une spécificité raisonnables dans une méta-analyse récente<sup>78</sup>; cependant, vu la faible prévalence de la péricardite tuberculeuse au Canada, ces tests sont plus utiles pour exclure la maladie (valeur prédictive négative) que pour la confirmer (valeur prédictive positive).

Il est important de se rappeler que la TB péricardique est souvent associée à une atteinte d'un autre siège; par conséquent, une analyse microbiologique des expectorations, du liquide pleural, des ganglions médiastinaux ou d'échantillons prélevés ailleurs peut augmenter de beaucoup le rendement diagnostique. Cependant, comme le diagnostic est difficile et que la morbidité et la mortalité associées à cette forme de TB sont élevées, un traitement empirique pourrait devoir être envisagé (en particulier pour les personnes immunodéprimées, chez lesquelles les signes histopathologiques typiques pourraient être absents)<sup>78,79</sup>.

**Un traitement antituberculeux de 6 mois est recommandé. Il permet de réduire l'incidence de la péricardite constrictive (de 10 % à 20 %) et la mortalité associée à la péricardite tuberculeuse<sup>185</sup>.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

**Dans des études de faible envergure, des corticostéroïdes en adjuvant ont permis de diminuer la mortalité et la morbidité associées à la péricardite, et ce, tant chez des sujets infectés par le VIH que chez des sujets non infectés<sup>185,186</sup>.**

*(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)*

La dose de stéroïdes recommandée pour les adultes est de 1 mg/kg par jour pendant 4 semaines, réduite progressivement au cours des 8 semaines suivantes (l'usage des corticostéroïdes (prednisone) dans le traitement de la TB est abordé au chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active). Une péricardectomie précoce est conseillée chez les patients présentant des épanchements récurrents ou une élévation persistante des pressions veineuses centrales malgré le drainage du liquide péricardique et la prise d'antituberculeux<sup>185,187</sup>.

## AUTRES LOCALISATIONS NON RESPIRATOIRES

La TB peut toucher n'importe quel organe ou système organique du corps, y compris la peau, le tissu glandulaire non ganglionnaire (p. ex. sein), les gros vaisseaux et la moelle osseuse<sup>20,188</sup>. Il importe d'envisager une TB lors du diagnostic différentiel et de soumettre les échantillons adéquats au laboratoire.

La TB de la peau englobe la TB cutanée (infection de la peau par inoculation directe, dissémination par contiguïté à partir de structures sous-jacentes ou diffusion hématogène) et les tuberculides (réactions d'hypersensibilité ou auto-immunes cutanées à une infection tuberculeuse non cutanée)<sup>189</sup>. La TB cutanée n'est pas fréquente, car le bacille préfère des températures plus élevées que celles que l'on retrouve à la surface du corps. Citons comme exemples de TB cutanée le lupus vulgaire, le scrofuloderme et la gomme tuberculeuse. La tuberculide papulo-nécrotique, l'érythème induré et l'érythème noueux sont des exemples de tuberculides. L'érythème noueux signe habituellement une infection récente et possiblement une infection qui risque davantage d'évoluer vers une TB active. Cela ne veut pas nécessairement dire qu'il existe une maladie active sous-jacente<sup>190</sup>.

Le diagnostic de TB cutanée repose sur la biopsie réalisée en vue d'analyses histopathologiques et de la recherche de mycobactéries par frottis et culture. Le diagnostic de tuberculide peut être posé par l'observation des signes typiques des réactions d'hypersensibilité ou auto-immunes à l'examen histopathologique des pièces de biopsie et par la réponse au traitement antituberculeux empirique, qui démontre la présence de la TB.

**Un traitement standard de 6 mois sera probablement suffisant, mais des études de faible envergure laissent croire que des traitements plus courts pourraient aussi être efficaces<sup>190</sup>.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)*

## FORMES DE TB QUI PEUVENT ÊTRE TRÈS RAPIDEMENT MORTELLES

La TB non respiratoire (autre que la TB ganglionnaire) risque davantage de causer une complication potentiellement mortelle qu'une TB respiratoire<sup>14,20</sup>. Ensemble, les TB ostéo-articulaire, disséminée, du SNC, péricardique et de la glande surrénale représentent une fraction relativement modeste de tous les cas déclarés de TB, mais elles sont responsables d'une bonne part de la morbidité et de la mortalité associées à la maladie<sup>14,20</sup>. Une insuffisance surrénalienne devrait être envisagée chez tous les patients présentant une TB active ou lointaine qui sont mal en point, notamment s'il y a hypotension, hyponatrémie ou hyperkaliémie<sup>191</sup>.

Dans certaines formes potentiellement mortelles de TB non respiratoire, telles que la TB du SNC, disséminée ou péricardique, un traitement empirique devrait être amorcé après le diagnostic de présomption sans attendre la confirmation. L'issue favorable du traitement de ces formes et d'autres formes de TB non respiratoire dépend de façon critique de la rapidité avec laquelle le diagnostic est posé et un traitement adéquat est mis en route<sup>20</sup>. Selon les médicaments qui peuvent servir au traitement et selon l'état immunitaire de l'hôte, une TB multirésistante dans n'importe quel siège peut également menacer immédiatement le pronostic vital<sup>129</sup>.



## TRAITEMENT RECOMMANDÉ

En règle générale, la TB non respiratoire répond aux mêmes schémas que ceux utilisés contre la TB respiratoire (voir le chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active)<sup>192,193</sup>. Par exemple, pour traiter l'adénopathie tuberculeuse, un schéma à base d'isoniazide et de rifampicine administrés pendant 6 mois auxquels on ajoute du pyrazinamide pendant les 2 premiers mois est aussi efficace qu'un traitement de 9 mois par l'isoniazide et la rifampicine auxquels on ajoute pendant les 2 premiers mois du pyrazinamide ou de l'éthambutol<sup>194</sup>.

**Comme les données sur lesquelles s'appuie la recommandation d'un traitement de 6 mois pour la plupart des autres formes de TB non respiratoire ne proviennent pas d'études aussi robustes que celles portant sur la TB pulmonaire et comme la guérison n'est pas facile à définir, une prolongation du traitement jusqu'à 9 ou 12 mois est souvent envisagée pour les cas compliqués.**

*(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité faible à modérée)*

La TB du SNC et la TB disséminée font cependant exception, un traitement plus long étant conseillé dans ces cas<sup>193</sup>. Malheureusement, dans le cas de la méningite tuberculeuse, on ne dispose d'aucune donnée d'essais comparatifs randomisés qui pourrait aider à définir les meilleurs schémas et la durée idéale du traitement. Comme il est dit ailleurs, la prise de corticostéroïdes en adjuvant peut atténuer la réponse inflammatoire et améliorer l'issue de certaines formes de TB non respiratoire, en particulier la TB du SNC et la TB du péricarde. Contrairement à la TB respiratoire, la TB non respiratoire requiert souvent une intervention chirurgicale, au départ pour obtenir des échantillons diagnostiques, et ultérieurement pour traiter les complications locales de la maladie.

■ ■ ■

## RÉFÉRENCES

1. Agence de la santé publique du Canada. Système canadien de déclaration des cas de tuberculose. Lignes directrices pour remplir les formulaires de déclaration, version 1.9 : Annexe B. Liste de codes d'après le code de diagnostic de la CIM-9. Disponible à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pdf/guidelinesform-fra.pdf>
2. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1350-57.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva: WHO, 2012;31.
4. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Enarson DA, Beyers N. Les formes cliniques de la maladie chez les enfants traités pour tuberculose dans une région de forte endémie. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(7):732-38.
5. Long R, Njoo H, Hershfield E. Tuberculosis: 3. Epidemiology of the disease in Canada. *Can Med Assoc J* 1999;160:1185-90.
6. Enarson DA, Ashley MJ, Grzybowski S, et al. Non-respiratory tuberculosis in Canada: epidemiologic and bacteriologic features. *Am J Epidemiol* 1980;112:341-51.
7. Fanning A. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. *Can Med Assoc J* 1999;160:1597-603.
8. Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:347-51.
9. Ong A, Creasman J, Hopewell PC, et al. A molecular epidemiological assessment of extrapulmonary tuberculosis in San Francisco. *Clin Infect Dis* 2004;38:25-31.
10. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis* 1992;15:601-5.
11. Atomyia AN, Uip DE, Leite OH. Evaluation of disease patterns, treatment and prognosis of tuberculosis in AIDS patients. *Braz J Infect Dis* 2002;6:29.
12. Lee MP, Chan JW, Ng KK, et al. Clinical manifestations of tuberculosis in HIV-infected patients. *Respirology* 2000;5:423.
13. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective anti-retroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7-12.
14. Agence de la santé publique du Canada. La tuberculose au Canada, 2010 : prédiffusion. Ottawa: ASPC, 2012. Disponible à l'adresse : [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2012/aspc-phac/HP37-5-1-2010-fra.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2012/aspc-phac/HP37-5-1-2010-fra.pdf)
15. Statistique Canada. Recensement de 2006 – Immigration au Canada : un portrait de la population née à l'étranger, Recensement de 2006 : résultats.
16. Agence de la santé publique du Canada. Résumé : estimations de la prévalence et de l'incidence du VIH au Canada, 2008.
17. Long R, Boffa J. High HIV-TB co-infection rates in marginalized populations: evidence from Alberta in support of screening TB patients for HIV. *Can J Public Health* 2010;101(3):202-4.
18. Sen P, Kapila R, Salaki J, et al. The diagnostic enigma of extra-pulmonary tuberculosis. *J Chron Dis* 1977;30:331-50.
19. Laszlo A. Tuberculosis: 7. Laboratory aspects of diagnosis. *Can Med Assoc J* 1999;160:1725-29.

20. Iseman MD. *A Clinician's Guide to Tuberculosis*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
21. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, et al. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2012;40(2):442-7.
22. Lau SK, Wei WI, Hsu C, et al. Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous cervical lymphadenopathy. *J Laryngol Otol* 1990;104:24.
23. Parimon T, Spitters CE, Muangman N, Euathrongchit J, Oren E, Narita M. Unexpected pulmonary involvement in extrapulmonary tuberculosis patients. *Chest* 2008;134(3):589-94.
24. Roberts DS, Dowdall JR, Winter L, Sulis CA, Grillone GA, Grundfast, KM. Cervical tuberculosis: a decision tree for protecting healthcare workers. *Laryngoscope* 2008;118:1345-49.
25. Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, Kar PK. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990;77:911-12.
26. Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine* 2005;84(6):350-62.
27. Pithie AD, Chicksen B. Fine-needle extrathoracic lymph-node aspiration in HIV-associated sputum-negative tuberculosis. *Lancet* 1992;340:1504.
28. Artenstein, AW, Kim JH, William SWJ, Chung RL. Isolated tuberculosis lymphadenitis in adults. Current clinical and diagnostic issues. *Clin Infect Dis* 1995;20(4):876-82.
29. Ligthelm LJ, Nicol MP, Hoek KG, et al. Xpert MTB/RIF for rapid diagnosis of tuberculous lymphadenitis from fine-needle-aspiration biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49(11):3967-70.
30. Tokuda Y, Kishaba Y, Kato J, Nakazato N. Assessing the validity of a model to identify patients for lymph node biopsy. *Medicine* 2003;82(6):414-18.
31. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. *Medicine* 2000;79(5):338-347.
32. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the Gene Xpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extra pulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49(12):4138-41.
33. Armand S, Vanhuls P, Delcroix G, Gourcol R, Lemaitre N. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with an IS6110-TaqMan real-time PCR assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49(5):1772-76.
34. Hilleman D. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol* 2011;49(4):1202-1205.
35. Lang AM, Feris-Iglesias J, Pena C, et al. Clinical evaluation of the Gen-Probe Amplified Direct Test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998;36(8):2191-94.
36. Pai M, Flores LL, Pai N et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3(10):633-43.
37. Bonington A, Strang JI, Klapper PE, et al. Use of Roche AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* PCR in early diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1251.

38. Thwaites G, Fisher M, Hemingway, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009;59:167-87.
39. Bouchama A, al-Kawi MZ, Kanaan I, et al. Brain biopsy in tuberculoma: the risks and benefits. *Neurosurgery* 1991;28(3):405-9.
40. Rajshekhar V, Chandy MJ. CT-guided stereotactic surgery in the management of intracranial tuberculomas. *Br J NeuroSurg* 1993;7:665-71.
41. Mohanty A, Santosh V, Anandh B, et al. Diagnostic efficacy of stereotactic biopsy in intracranial tuberculomas. *Surg Neurol* 1999;52(3):252-57.
42. Guiouleme O, Paschos P, Katsaros M, et al. Intestinal tuberculosis: a diagnostic challenge – case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(11):1074-77.
43. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculous peritonitis. *N Engl J Med* 1969;281:1091-94.
44. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis – presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(8):685-700.
45. Chau TN, Leung VK, Wong S, et al. Diagnostic challenges of tuberculosis peritonitis in patients with and without end-stage renal failure. *Clin Infect Dis* 2007;45(12):e141-146.
46. Yeh HG, Chiu TF, Chen JC, Ng CJ. Tuberculous peritonitis: analysis of 211 cases in Taiwan. *Dig Liver Dis* 2012;44(2):111-17.
47. Que Y, Wang X, Liu Y, Li P, Ou G, Zhao W. Ultrasound-guided biopsy of greater omentum: an effective method to trace the origin of unclear ascites. *Eur J Radiol* 2009;70(2):331-35.
48. Vadareli E, Kebapci M, Saricam T, Pasaoglu O, Acikalin M. Tuberculous peritonitis of the wet ascetic type: clinical features and diagnostic value of image-guided peritoneal biopsy. *Dig Liver Dis* 2004;36(3):199-204.
49. Chow KM, Chow VC, Szeto CC. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am J Surg* 2009;185(6):567-73.
50. Abbara A, Davidson RN. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. *Nat Rev Urol* 2011;8(12):678-88.
51. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine* 1974;53(5):377-90.
52. Bentz RR, Dimcheff DG, Nemiroff MJ, et al. The incidence of urine cultures positive for *Mycobacterium tuberculosis* in a general tuberculosis patient population. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:647-50.
53. Lattimer JK, Reilly RJ, Segawa A. The significance of the isolated positive urine culture in genitourinary tuberculosis. *J Urol* 1969;102:610.
54. Hsu HL, Lai CC, Yu MC, et al. Clinical and microbiologic characteristics of urine culture-confirmed genitourinary tuberculosis at medical centers in Taiwan from 1995 to 2007. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(3):319-26.
55. Webster D, Long R, Shandro C, et al. Fluoroquinolone resistance in renal isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(2):217-22.
56. Baniel J, Manning A, Leiman G. Fine needle cytodiagnosis of renal tuberculosis. *J Urol* 1991;146(3):689-91.
57. Das KM, Vaidyanathan S, Rajwanshi A, Indudhara R. Renal tuberculosis: diagnosis with sonographically guided aspiration cytology. *Am J Roentgenol* 1992;158(3):571-73.

58. Neonakis IK, Spandidos DA, Petinaki E. Female genital tuberculosis: a review. *Scand J Infect Dis* 2011;43(8):564-72.
59. Turkmen IC, Bassullu N, Comunoglu C, et al. Female genital system tuberculosis: a retrospective clinicopathological study of 1,548 cases in Turkish women. *Arch Gynecol Obstet* 2012; diffusion Web préimpression.
60. Khanna A, Agrawal A. Markers of genital tuberculosis in infertility. *Singapore Med J* 2011;52(12):864-7.
61. Margolis K, Wranz PA, Kruger TF, Joubert JJ, Odendall HJ. Genital tuberculosis at Tygerberg Hospital – prevalence, clinical presentation and diagnosis. *S Afr Med J* 1992;81(1):12-15.
62. Sharma JB, Roy KK, Pushparaj M, Kumar S, Malhotra N, Mittal S. Laparoscopic findings in female genital tuberculosis. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(4):359-64.
63. Thangappah RB, Paramasivan CN, Narayanan S. Evaluating PCR, culture, and histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis. *Indian J Med Res* 2011;134:40-6.
64. Gomez-Garcia IG, Mampaso EG, Revilla JB, et al. Tuberculous orchiepididymitis during 1978-2003 period: review of 34 cases and role of 16SrRNA amplification. *Urology* 2010;76:776-81.
65. Lee, I, Yan W, Liu J. Scrotal tuberculosis in adults patients: a 10 year experience. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(4):714-18.
66. Gorse GJ, Belshe RB. Male genital tuberculosis: a review of the literature with instructive case reports. *Rev Infect Dis* 1985;7(4):511-24.
67. Madeb R, Marshall J, Nativ O, Erturk E. Epididymal tuberculosis: case report and review of the literature. *Urology* 2005;65(4):798.
68. Cek M, Lenk S, Naber KG, et al.; members of the Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol*.2005;48(3):353-62
69. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Jimenez R, Sobrino B, Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur Spine J* 2012; diffusion Web préimpression, mai 2012.
70. Cormican L, Hammal R, Messenger J, Milburn HJ. Current difficulties in the diagnosis and management of spinal tuberculosis. *Postgrad Med* 2006;82:46-51.
71. Wallace R, Cohen AS. Tuberculous arthritis. A report of two cases with review of biopsy and synovial fluid findings. *Am J Med* 1976;61:277-82.
72. Garrido G, Gomez-Reino JJ, Fernandez-Dapica P, Palenque E, Prieto S. A review of peripheral tuberculous arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1998;18(2):142-49.
73. Ellis ME, el-Ramahi KM, al-Dalaan AN. Tuberculosis of peripheral joints: a dilemma in diagnosis. *Tuber Lung Dis* 1993;74(6):399-404.
74. Sant M, Bajaj H. Role of histopathology in the diagnosis of tuberculous synovitis. *J Indian Med Assoc* 1992;90(10):263-64.
75. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005;112:3608-16.
76. Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2001;33:954.
77. Syed FF, Mayosi BM. A modern approach to tuberculous pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis*;2007;50(3):218-36.

78. Reuter H, Burgess LJ, Van Vuren W, Doubell AF. The role of histopathology in establishing the diagnosis of tuberculous pericardial effusions in the presence of HIV. *Histopathology* 2006;48:295-302.
79. Tuon F, Litvo M, Lopes M. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis – a systematic review with meta-analysis. *Acta Tropica* 2006;99:67-74.
80. Tuon FF, Silva VI, Almeida GM, Antonangelo LD, Ho YL. The usefulness of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007;49(3):165-70.
81. Burgess LJ, Reuter H, Carstens ME, Taljaard JJ, Doubell AF. The use of adenosine deaminase and interferon-gamma as diagnostic tools for tuberculous pericarditis. *Chest* 2002;122(3):900-5.
82. Reuter H, Burgess LJ, Carstens ME, Doubell AF. Adenosine deaminase activity – more than a diagnostic tool in tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr* 2005;16(3):143-47.
83. Prout S, Benatar SR. Disseminated tuberculosis. A study of 62 cases. *S Afr Med J* 1980;58(21):835-42.
84. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestation, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis* 1990;12(4):583-90.
85. Mert A, Bilir M, Tabak F, et al. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology* 2001;6(3):217-24.
86. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990;89(3):291-96.
87. Hussain SF, Irfan M, Abbasi M, et al. Clinical characteristics of 110 miliary tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4):493-99.
88. Jagirdar J, Zagzag D. Pathology and insights into pathogenesis of tuberculosis. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Toronto: Little, Brown and Company, 1996;330.
89. World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Geneva: WHO, 2011.
90. Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: a new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol* 2011;49(7):2540-5.
91. Dankner WM, Davis CE. *Mycobacterium bovis* as a significant cause of tuberculosis in children residing along the United States-Mexico border in the Baja California region. *Pediatrics* 2000;105:115.
92. Martin T, Hoepfner V, Ring ED. Superficial mycobacterial lymphadenitis in Saskatchewan. *Can Med Assoc J* 1988;138:431-4.
93. Cook VJ, Manfreda J, Hershfield ES. Tuberculous lymphadenitis in Manitoba: incidence, clinical characteristics and treatment. *Can Respir J* 2004;11(4): 279-86.
94. Cowie RL, Sharpe JW. Extrapulmonary tuberculosis: a high proportion in the absence of HIV infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:159-62.
95. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, et al. Assessment of lymph node tuberculosis in Northern Germany. *Chest* 2002;121(4):1177-82.
96. Fain O, Lortholary O, Djouab M, et al. Lymph node tuberculosis in the suburbs of Paris: 59 cases in adults not infected by the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:162.
97. Wark P, Goldberg H, Ferson M, et al. Mycobacterial lymphadenitis in eastern Sydney. *Aust N Z J Med* 1998;28(4):453-58.

98. Jha BC, Dass A, Nagarkar NM, et al. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J* 2001;77:185.
99. Perenboom RM, Richter C, Swai AB, et al. Diagnosis of tuberculous lymphadenitis in an area of HIV infection and limited diagnostic facilities. *Trop Geogr Med* 1994;46(5):288-92.
100. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ. Mycobacterium. In: Murray P, Baron EJ, Pfaller MA, et al., eds. *Manual of Clinical Microbiology* (7<sup>th</sup> edition). Washington, D.C., 1999;399-437.
101. Pham-Huy A, Robinson JL, Tapiero B, et al. Current trends in nontuberculous mycobacteria infections in Canadian children: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *Paediatr Child Health* 2010;15(5):276-82.
102. Pilkington EF, MacArthur CJ, Beekmann SE, Polgreen PM, Winthrop KL. Treatment patterns of pediatric nontuberculous mycobacterial (NTM) cervical lymphadenitis reported by nationwide surveys of pediatric otolaryngology and infectious disease societies. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2010;74(4):343-46.
103. Yuen AP, Wong SH, Tam CM, et al. Prospective randomized study of thrice weekly six-month and nine-month chemotherapy for cervical tuberculous lymphadenopathy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:189.
104. Van Loenhout-Rooyackers JH, Laheij RJ, Richter C, et al. Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. *Eur Respir J* 2000;15:192.
105. McMaster P, Isaacs D. Critical review of evidence for short course therapy for tuberculous adenitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:401.
106. Campbell IA, Ormerod LP, Friend JAR, et al. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respir Med* 1993;87:621-3.
107. Jawahar MS, Rajaram K, Sivasubramanian S, et al. Treatment of lymph node tuberculosis – a randomized clinical trial of two 6-month regimens. *Trop Med Int Health* 2005;10(11):1090-98.
108. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous lymphadenopathy in children. *Tuberculosis* 2010;90(4):213-24.
109. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1368-71.
110. Blaikley JF, Khalid S, Ormerod LP. Management of peripheral lymph node tuberculosis in routine practice: an unselected 10-year cohort. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(3):375-8.
111. Campbell IA. The treatment of superficial tuberculous lymphadenitis. *Tubercle* 1990;71:1-3.
112. Goldfarb DS, Saiman L. Tuberculosis of the genitourinary tract. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Toronto: Little, Brown and Company, 1996;609-22.
113. Simon, HB, Weinstein, AJ, Pasternak, MS, et al. Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977;63:410.
114. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1307.
115. Lamm DL. Efficacy and safety of Bacille Calmette Guerin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Disease* 2000;31:S86-S93.
116. Tonkin AK, Witten DM. Genitourinary tuberculosis. *Semin Roentgenol* 1979;1:305-18.
117. Kollins SA, Hartman GW, Carr DT, et al. Roentgenographic findings in urinary tract tuberculosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;121:487.
118. Becker JA. Renal tuberculosis. *Urol Radiol* 1988;10:25.

119. Kumar P, Shah NP, Singhal A, et al. Association of tuberculous endometritis with infertility and other gynecological complaints of women in India. *J Clin Microbiol* 2008;46(12):4068-70.
120. Rana T, Sing UB, Kulshrestha V, et al. Utility of reverse transcriptase PCR and DNA-PCR in the diagnosis of female genital tuberculosis. *J Med Microbiol* 2011;60:486-91.
121. Neelam B, Mohanlal S, Namita K. Genital tuberculosis and its consequences on subsequent fertility. *J Obstet Gynecol India* 2005;55(6):534-37.
122. Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD. Late generalized tuberculosis. *Medicine* 1980;59:352-66.
123. Long R, O'Connor R, Palayew M, et al. Disseminated tuberculosis with and without a miliary pattern on chest radiograph. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:52-8.
124. Mohan A, Sharma SK, Pande JN. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) in miliary tuberculosis: a twelve year experience. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1996;38:157.
125. Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB, et al. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest* 1991;100:678.
126. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, et al. Miliary TB: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:415-30.
127. Optican RJ, Ost A, Ravin CE. High-resolution computed tomography in the diagnosis of miliary tuberculosis. *Chest* 1992;102:941.
128. von Gottberg A, Sacks L, Machala S, et al. Utility of blood cultures and incidence of mycobacteremia in patients with suspected tuberculosis in a South African infectious disease referral hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:80-6.
129. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-91.
130. Boachie-Adjei O, Squillante RG. Tuberculosis of the spine. *Ortho Clin North Am* 1996;27:95-103.
131. Pertuiset E, Beaudreuil J, Lioté F, et al. Spinal tuberculosis in adults. *Medicine* 1999;78:309-20.
132. Rezai AR, Lee M, Cooper PR, et al. Modern management of spinal tuberculosis. *Neurosurgery* 1995;36:87-97.
133. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *RadioGraphics* 2007;27:1255-77.
134. Boxer DI, Pratt C, Hine AL, et al. Radiological features during and following treatment of spinal tuberculosis. *Br J Radiol* 1992;65:476.
135. Joseffer SS, Cooper PR. Modern imaging of spinal tuberculosis. *J Neurosurg Spine* 2005;2(2):145-50.
136. Jain AK, Sreenivasan R, Saini NS, Kumar S, Jain S, Chammi IK. Magnetic resonance evaluation of tubercular lesion in spine. *Int Orthop* 2012;36(2):261-69.
137. Shikhare SN, Singh DR, Shimpi TR, Peh WC. Tuberculous osteomyelitis and spondylodiscitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2011;15(5):446-58.
138. Chang MC, Wu HT, Lee CH, Liu CL, Chen TH. Tuberculous spondylitis and pyogenic spondylitis: comparative magnetic resonance imaging features. *Spine* 2006;31(7):782-88.
139. Evangelista E, Itti E, Malek Z, et al. Diagnostic value of 99mTc-HMDP bone scan in atypical osseous tuberculosis mimicking multiple secondary metastases. *Spine* 2004;29(5):E85-87.
140. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:288-98.



141. Sanghvi DA, Iyer VR, Deshmukh T, Hoskote SS. MRI features of tuberculosis of the knee. *Skeletal Radiol* 2009;38(3):267-73.
142. Sawlani V, Chandra T, Mishra RN, Aggarwal A, Jain UK, Gujral RB. MRI features of tuberculosis of peripheral joints. *Clin Radiol* 2003;58(10):755-62.
143. Choi JA, Koh SH, Hong SH, Koh YH, Choi JY, Kang HS. Rheumatoid arthritis and tuberculous arthritis: differentiating MRI features. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(5):1347-53.
144. Donald PR. The chemotherapy of osteo-articular tuberculosis with recommendations for treatment of children. *J Infect* 2011;62:411-39.
145. Thirteenth report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine: a 15-year assessment of controlled trials of the management of tuberculosis of the spine in Korea and Hong Kong. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998;80(3):456-62.
146. Jutte PC, Van Loenhout-Rooyackers JH. Routine surgery in addition to chemotherapy for treating spinal tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Jan 25;(1):CD004532.
147. Jakubowski A, Elwood RK, Enarson DA. Clinical features of abdominal tuberculosis. *J Infect Dis* 1988;158:687-92.
148. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:989-99.
149. Balthazar EJ, Gordon R, Hulnick D. Ileocecal tuberculosis: CT and radiologic evaluation. *Am J Roentgenol* 1990;154:499.
150. Pereira JM, Madureira AJ, Vieira A, Ramos I. Abdominal tuberculosis: imaging features. *Eur J Radiol* 2005;55(2):173-80.
151. Lee WK, Van Tonder F, Tartaglia CJ, et al. CT appearances of abdominal tuberculosis. *Clin Radiol* 2012;67(6):596-604.
152. Pulimood AB, Ramakrishna BS, Kurian G, et al. Endoscopic mucosal biopsies are useful in distinguishing granulomatous colitis due to Crohn's disease from tuberculosis. *Gut* 1999;45:537.
153. Ye BD, Yang SK, Kim D, et al. Diagnostic sensitivity of culture and drug resistance patterns in Korean patients with intestinal tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(6):799-804.
154. Lin PY, Wang JY, Hsueh PR, et al. Lower gastrointestinal tract tuberculosis: an important but neglected disease. *Int J Colorectal Disease* 2009;24:1175-80.
155. Almadi MA, Chosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol* 2009;104(4):1003-12.
156. Marrie TJ, Hershfield ES. Tuberculous peritonitis in Manitoba. *Can J Surg* 1978;21:533-6.
157. Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:705-10.
158. Park SH, Yang SK, Yang DH, et al. Prospective randomized trial of six-month versus nine-month therapy for intestinal tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(10):4167-71.
159. Arvanitakis Z, Long R, Hershfield E, et al. *M. tuberculosis* molecular variation in CNS infection: evidence of strain dependent neurovirulence. *Neurology* 1998;50:1827-32.
160. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992;93:520.
161. CDC. Tuberculosis morbidity – United States, 1997. *MMWR* 1998;47:253.

162. Thwaites GE, Tran TH. TB meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005;4:160-70.
163. Dastur DK, Lalitha VS. The many facets of neuro-tuberculosis: an epitome of neuropathology. In: Zimmerman HM, ed. *Progress in Neuropathology*. New York, NY: Grune and Stratton, 1973;351-408.
164. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, et al. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997;99:226-31.
165. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;241:264.
166. Hsu PC, Yang CC, Ye JJ, Huang PY, Chiang PC, Lee MH. Prognostic factors of tuberculous meningitis in adults: a 6 year retrospective study at a tertiary hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(2):111-18.
167. Morgado C, Ruivo N. Imaging meningo-encephalic tuberculosis. *Eur J Radiol* 2005;55(2):188-92.
168. Gupta R, Kumar S. Central nervous system tuberculosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2001;21(4):795-814.
169. Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol* 2003;13(8):1876-90.
170. Zuger A, Lowy AD. Tuberculosis of the brain, meninges and spinal cord. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Toronto: Little, Brown and Company, 1996;541-56.
171. Yechoor VK, Shandera WX, Rodrigues P, Cate TR. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection. Experience in an urban public hospital. *Arch Intern Med* 1996;156(15):1710-16.
172. Shankar P, Manjunath N, Mohan KK, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Lancet* 1991;337:5-7.
173. van Loenhout-Rooyackers JH, Keyer A, Laheij RJ, Verbeek AL, van der Meer JW. Tuberculous meningitis: Is 6 month treatment regimen sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;5(11):1028-35.
174. Humphries M. The management of tuberculous meningitis. *Thorax* 1992;47:577.
175. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, et al. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:179.
176. Thwaites GE, Nguyen DB, Dung NG, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-45.
177. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;Jan 23;(1):CD002244.
178. Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of ART in (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52(11):1374-83.
179. Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol* 1993;38:229.
180. Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:443-48.
181. Alvarez GG, Roth VR, Hodge W. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Int J Infect Dis* 2009;13(4):432-35.
182. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010;149(4):562-70.
183. Ortega-Larrocea G, Bobadilla-del-Valle M, Ponce-de-Leon A, et al. Nested polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* DNA detection in aqueous and vitreous of patients with uveitis. *Arch Med Res* 2003;34(2):116-9.

184. Ang M, Hedayatfar A, Wong W, Chee SP. Duration of anti-tubercular therapy in uveitis associated latent tuberculosis: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2012;96(3):332-36.
185. Strang JIG, Gibson DG, Mitchison DA, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988;2:759-64.
186. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD000526.
187. Long R, Younes M, Patton N, et al. Tuberculous pericarditis: long term outcome in patients who received medical therapy alone. *Am Heart J* 1989;117:1133-39.
188. Long R, Guzman R, Greenberg H, et al. Tuberculous mycotic aneurysm of the aorta. Review of published medical and surgical experience. *Chest* 1999;155:522-31.
189. Burgin S, Pomeranz MK, Orbuch P, et al. Mycobacteria and the skin. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Toronto: Little, Brown and Company, 2004;593-608.
190. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(5):319-28.
191. Lowy J. Endocrine and metabolic manifestations of tuberculosis. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Toronto: Little, Brown and Company, 1996;669-74.
192. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1986;104:7-12.
193. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. ATS/CDC and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603.
194. Caminero JA, Fuentes ZM, Martin TY, et al. Un régime de 6 mois pour la tuberculose extrapulmonaire avec traitement intermittent au cours de la phase de continuation : une étude de 679 cas. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(8): 890-95.