REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRTIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DR YAHIA FARES DE MEDEA

FACULTE DE SCIENCE

Mémoire pour l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Spécialité : Immunologie et Maladies Infectieuses

THÈME :

Etude épidémiologique et histopathologique de la tuberculose extra-pulmonaire chez l'homme et les bovins dans la région de MEDEA.

Présenté par :

- AKCHICHE Sylia - BOUHALLAS Khouloud

Soutenu publiquement le : 23/09/2017 devant le jury composé de :

Membre	Nom et prénoms	Grade	Université
Président	BACHENE Mohamed Sadek	MAA	Dr Yahia Farés Médéa
Promoteur	OUMOUNA Mustapha	Pr	Dr Yahia Farés Médéa
Co-promoteur	NASRI Riad	MAA	Dr Yahia Farés Médéa
Examinateur	KHAMES Maamer	MAA	Dr Yahia Farés Médéa

Année universitaire: 2016/2017

Dédicaces

*Je remercie en premier lieu le bon **Dieu** tout puissant qui m'a donné la force, la volonté et la capacité d'achever ce travail.*

Je dédie ce modeste travail à :

- ***A mes parents,***

Pour leur soutien à toute épreuve, de tout coeur, merci.

- ***A ma très chère mère Elguella Karima,***

Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont admirables.

Vous étiez toujours présente pour m'écouter, me réconforter et me montrer le droit chemin.

Vous avez déployé énormément d'efforts pour que je ne manque de rien.

Vous êtes une mère formidable.

Je t'aime et je te souhaite une longue vie dans la bonne santé et le bonheur.

- ***A mon très cher père Mr Bouhallas Amar,***

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour mon éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour moi.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à mon égard.

Vous n'avez jamais cessé de m'encourager et de prier pour moi.

C'est grâce à vos percepts que j'ais appris à compter sur moi mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

Pére : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

- ***A ma sœur Chourouk et mon petit frére Abd elnour,***

Que je les aiment énormément, que dieu vous aiderez dans la réussite pour votre éducation.

- ***A mes très chéres grands méres,***

Tout en vous souhaitant santé et longue vie avec plein d'amour pour vous.

- ***A mes chers cousins et cousines et A toute ma grande famille,***

Je vous remercie pour vos encouragements, votre soutien moral et votre grand que dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie.

- ***A mon binome Akchiche Silia,***

Ma sœur jumelle sans toi je pourrai plus avancer, pour toutes les années quand a passées ensemble depuis notre éducation scolaire jusqu'à l'éducation universitaire, pour tous les moments quand'a vécu, pour le pire et le bien, je te souhaite une longue vie pleine de joie, de réussite dans l'avenir, et que dieu te protège ainsi que ta famille, je t'aime, PS : « keep smilling ».

- ***A mes amis et mes amies,***

Pour ces années passées ensemble.Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes voeux de santé et de bonheur. Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

- ***Hommage à mon grand pére Elguella Rachid,***

Qui nous a quittés après une longue bataille contre un cancer osseux

Tu seras à jamais dans mon cœur, tu restera gravés dans ma mémoire

Que dieu aie ton âme en paix.

- ***A mes professeurs,***

Pour leurs enseignements.

A tous ceux que j'aime.

Bouhallas Khouloud

Dédicaces

Au nom du dieu le clément et le miséricordieux louange à ***ALLAH*** *le tout puissant de m'avoir donner le courage, 1a volonté et la conscience D'avoir pu terminer mes études.*

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement : aux deux êtres les plus chères à mon cœur:

A ma mère,

Ce travail est le fruit de tes efforts, de ta tendresse, de ton amour et des longues années de sacrifices. Je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer ma gratitude. ***« Qu'Allah t'accorde une longue vie.»***

A mon très cher père,

Tu m'as toujours soutenu, tu m'as appris le courage, la simplicité, la politesse, le respect des autres et l'honnêteté. Reçoit à ton tour le témoignage de ma reconnaissance infinie.

A mon très cher frère *à qui je souhaite toute la réussite dans son parcours.*

A mes grands-mères, à mes oncles et tante.

A ma sœur jumelle adorée ***«BOUHALLAS Khouloud»*** *avec qui j'ai partagé un très long parcours plein des moments agréables et inoubliables.*

A tous mes cousins et cousines.

A tous mes enseignants qui nous ont donné le maximum durant toutes ces années d'études.

A toutes mes amies ainsi 1a promotion ***«Science de la Nature et de la Vie 2012 »***

A tous ceux que j'aime et qui me sont chers.

AKCHICHE Sylia

Remerciement

Avant d'entamer ce modeste travail, nous tenons à remercier le bon Dieu, tout puisant de nous avoir donné la force et le savoir pour pouvoir réaliser ce travail.

Ainsi d'avoir eu la bonté de nous entourer de personnes formidables qui ont, chacune à leur façon, et ce, à différentes étapes de notre cheminement, contribué, d'une manière ou d'une autre, à la réalisation de cette thèse de Master.

Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements :

Tout d'abord, à notre professeur ***Mr OUMOUNA Mustapha****, doyen de notre faculté des sciences à L'UNIVERSITE* ***de Dr YAHIA FARES DE MEDEA****, et l'encadreur de ce mémoire, pour son aide précieuse, son soutien, ses conseils constructifs qu'il nous a prodigués et pour le temps qu'il a bien voulu nous consacrer malgré ses nombreuses charges.*

Sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance nous a beaucoup appris. Il a été et resta le moteur de nos travaux de chercheur.

Nous exprimons tous nos remerciements à l'ensemble des membres de notre jury

À Monsieur le Président du jury, Monsieur BACHENE Mohamed Sadek,

Vous nous faîtes l'honneur de présider cette thèse, hommage respectueux.

A Monsieur KHAMES Maamer,

Qui nous a fait l'honneur d'être Examinateur de cette thèse, qu'il en soit remercié.

Notre gratitude s'adresse également à ***Dr. Bailiche*** *chef de service et* ***Dr. Rahmani*** *médecin spécialiste en anatomopathologie et cytologie cellulaire et ainsi tout le personnel du service de laboratoire d'anatomopathologie de* ***l'EPH*** *de* ***MEDEA*** *pour leur humble accueil, leur prise en charge et de nous avoir facilité l'intégration, le travail, l'apprentissage au sein de l'équipe médicale du service.*

Nous tenons aussi à exprimer nos profonds sentiments de reconnaissance à toute l'équipe de l'abattoir de Médéa qui ont eu la gentillesse de nous accueillir les bras ouverts.

Nous voudrions également présenter, nos remerciements et notre vive gratitude au personnel du Laboratoire de Microscopie et de Culture du ***DAT*** *de* ***MEDEA MR. CHRAIR Ali*** *de nous avoir ouvert les portes de l'unité sans aucune limite et les moyens technique mis à notre disposition ainsi les expériences très enrichissante qu'ils nous ont apporté.*

Nous exprimons aussi notre reconnaissance en particulier à l'équipe du ***DSP*** *de* ***MEDEA MR KARACHE Salim, BENZAROUK Nadia*** *et le chef de service de prévention* ***DOUFI Fatima*** *tous pour leurs aide et encouragements.*

Ainsi à tous ***les professeurs*** *qui nous ont enseigné durant nos années d'études et qui ont mis entre nos mains les connaissances nécessaires.*

Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui nous ont aidés à la réalisation de ce modeste mémoire.

ملخص:

يعتبر داء السل مرضا معديا ينتج عن بكتيريا تدعى " عصيات كوخ". إن الشكل الرئوي هو الذي يسبب مشكلة بالصحة العمومية بشكله المنتشر والناقل للعدوى. أما الشكل خارج الرئة الذي كان يعتبر نادرا، أصبح بدوره موضوع الساعة بسبب الزيادة التدريجية في انتشاره.

خلال تربصنا بمستشفى المدية، مختبر التشريح و الخلايا المرضية، ركزنا على القيام بدراسة تشريحية ،الهدف الرئيسي منها هو إجراء دراسة نسيجية على عينات البقر المختلفة التي تم إحضارها من مسلخ المدية للتشخيص المرضي، وهذه العينات هي الغدد اللمفاوية المصابة بالسل خارج الرئوي و من أعضاء مختلفة من الجسم تليها الملاحظة المجهرية لمقارنة تلك العقد المرضية للبقر مع العقد اللمفاوية للإنسان من أجل البحث عن الاختلافات بينهما، والنتيجة التي تم الحصول عليها بعد الملاحظة تحت المجهر هو وجود الخلايا العملاقة متعددة النوى وكذلك :

" Des foyers de la nécrose caséeuse est des follicules épithélio giganto cellulaires"

وهي العلامات الخاصة بمرض السل الملاحظة بعد التشخيص النسيجي للعينات المصابة سواء للإنسان أو للبقر.

وكان الهدف الثانوي من هذا العمل هوالتشخيص البكتيري للكشف عن البكتيريا في العينات المرضية باستعمال التقنيات الميكروبيولوجية و إظهار مقاومة البكتيريا للحمضيات و والكحول عن طريق المجهر بعد القيام بتلوينها بتقنية :

(Ziehl Neelsen)و الزراعة في الوسط الإنتقائي (Lowensten-Jensen)

وذلك كان في مختبر الفحص **المجهري** الزبيرية بالمدية.

كما أجريت دراسة رجعية للأنماط الوبائية لداء السل خارج الرئة من 2004 إلى 2016 لمدة 12 سنة. من خلال دراسة توزيع حالات السل في منطقة المدية ، حسب الجنس والعمر وموقع العقد الليمفاوية في الجسم .

أظهرت النتائج معدلا عاليا جدا للسل خارج الرئة وهو ما يمثل 72.5٪ ، خلافا للسل الرئوي الذي يمثل نسبة 27.5٪ في المدية في تلك السنوات، مع غلبة جنس الإناث بنسبة (60٪) مقارنة بجنس الذكور (40٪). والفئة العمرية الممتدة من 20 إلى44 سنة، كانت الفئة العمرية الأكثر تواترا بنسبة 57٪ مقارنة بالفئات العمرية الأخرى.

السل الليمفاوي يمثل 73٪ من جميع أشكال السل الأخرى الخارج رئوية.

الكلمات المفتاحية : داء السل (الرئوي، خارج الرئوي) ، عصيات كوخ ، الخلايا العملاقة متعددة النوى ، المدية.

Summary :

Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacillus of Koch. By far the most frequent pulmonary form is that which poses a public health problem because it represents the form of dissemination and contagion of the disease. Extrapulmonary forms considered to be rare are still relevant and are regaining interest due to a gradual increase in incidence.

During our internship at the EPH of Medea, Laboratory of the Anatomy and Pathological Cytology Department, we focused on performing an anatomopathological study by taking EPTB as a global clinical entity . The main objective of this study is to carry out a histological study of different bovine samples harvested from the Medea slaughterhouse for pathological diagnosis. These samples are pathological lymph nodes with extrapulmonary tuberculous lesions that are discovered fortuitously after slaughter. Followed by a comparative microscopic observation of these animal pathological ganglionic parenchyma with that of the human being in order to seek the differences in the lesional localization between the two.

The result obtained after observation under the microscope is the revelation of the presence of the foci of the caseous necrosis is of the epithelial giganto cellular follicles and thus multinucleated giant cells which are pathognomonic signs of human and bovine tuberculosis. The secondary objective of this work was to demonstrate the acido-alcohol-resistance of the bacilli in the pathological products of suspected patients suffering from tuberculosis disease, in order to define that it is effectively a tuberculous infection or not, to estimate the contagiousness of a tuberculous patient as well as the seriousness of its case this, was by techniques of the bacteriological diagnosis of the tuberculosis at the level of the Laboratory of Microscopy and Culture of the DAT of MEDEA (microscopic examination of smears stained with Ziehl Neelsen and cultured on medium LJ).

A retrospective study of extrapulmonary tuberculosis from 2004 to 2016 was also carried out by studying the distribution of tuberculosis cases by gender, age, EPSP and lymph node location in the region of Medea . The result showed an excessive frequency of extrapulmonary localization, which accounts for 72.5% of all tuberculosis and contrary to the pulmonary localization which represents a frequency of 27.5% in Medea during these years, with a predominance feminine (60%) than male (40%). And the age group 20 to 44 years was the most represented age group with a frequency of 57% compared to the other age groups.

Lymph nodes represent 73% of all EPTB scans followed by pleural location with a frequency of 10%.

Key words: Tuberculosis, (Pulmonary, Extra-pulmonary), Bacillus of Koch, follicles epithelio giganto cellular, multinucleated giant cells, Medea.

Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse due au bacille de Koch. La forme pulmonaire de loin la plus fréquente est celle qui pose un problème de santé publique. Les formes extra-pulmonaire considérées autre fois rares restent d'actualité et qui connaissent cependant un regain d'intérêt en raison d'une augmentation progressive de son incidence.

Au cours de notre stage de fin d'étude au sein de L'EPH de Médéa, Laboratoire du service d'anatomie et de cytologie pathologique, On s'est intéressé principalement à effectuer une étude histopathologigue sur des différents échantillons bovins récoltés au niveau de l'abattoir de Médéa pour un diagnostic anatomopathologique, ces échantillons sont des ganglions présentant des lésions tuberculeuses extra-pulmonaire. Suivis par une observation microscopique comparative de ces parenchymes ganglionnaires pathologiques animaux avec ceux de l'être humain afin de chercher les différences au niveau de la localisation lésionnelle entre les deux.

Le résultat obtenu est la révélation de la présence des foyers de la nécrose caséeuse est des follicules épithélio giganto cellulaires ainsi des cellules géantes multinuclées qui sont des signes pathognomoniques de la tuberculose humaine et bovine. L'objectif secondaire de ce travail était la mise en évidence de l'acido-alcoolo-résistance des bacilles dans les produits pathologiques de patients qu'on suspecte atteints d'une tuberculose maladie, afin de définir qu'il s'agit effectivement d'une infection tuberculeuse ou pas. Ceci, était par des techniques du diagnostic bactériologique de la tuberculose au niveau du Laboratoire de Microscopie et de Culture du DAT de MEDEA. On a aussi réaliser une étude rétrospectif de la tuberculose extra-pulmonaire allant de l'année 2004 à 2016 en étudiant la répartition des cas de la tuberculose selon le sexe , l'âge, l'EPSP et la localisation ganglionnaire dans la région de Médéa. Le résultat a montré une fréquence trop élevé de la localisation extra-pulmonaire qui représente 72,5% contrairement à la localisation pulmonaire qui représente une fréquence de 27,5% à Médéa durant ces années, avec une prédominance féminine (60 %) que masculine (40%). Et la tranche d'âge de 20 à 44 ans a constitué la classe d'âge la plus présenté d'une fréquence de 57% par rapport aux autres tranches d'âge.

Les localisations ganglionnaires représentent 73 % de l'ensemble des TEP suivis pat la localisation pleurale Avec une fréquence de 10 %.

Mots clés : La tuberculose, (Pulmonaire, Extra-pulmonaire), Bacille de Kokh, follicules épithélio giganto cellulaire, cellules géantes multinuclées, Médéa.

Tables des matiéres :

Dédicace

Remerciements

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des photos

Liste des graphes

Sommaire : **Page**

Introduction générale……..01

Partie I : Recherches bibliographiques

Chapitre I : généralités sur la tuberculose

I.1. Définition…….....02

I.1.1. La tuberculose pulmonaire [TP]…….....02

I.1.2. La tuberculose extra pulmonaire [TEP]…….....02

I.1.2.1. Caractéristiques de la TEP……..03

I.2. Historique…….....03

I.3. Epidémiologie de la tuberculose……...04

I.3.1. Dans le monde……04

I.3.2. Evolution de la situation épidémiologique de la tuberculose en Algérie……...05

I.4. Etiologie……05

I.5. La transmission……05

I.5.1. Exceptionnelle……...06

I.5.2. Rare…….....06

I.5.3. Les risques de transmission……...07

I.5.3.1. Facteurs augmentant les risques de transmission……...07

I.5.3.2. Facteurs diminuant les risques de transmission…….07

Chapitre II : Aspects cliniques de la tuberculose

II.1. Histoire naturelle de la tuberculose……08

II.1.1. Sources d'infection……...08

II.1.2.La primo-infection…….....08

II.1.3. Constitution des foyers secondaires…….08
II.1.4.La tuberculose pulmonaire……09
II.1.4.1. Facteurs de risque de développer une TB évolutive…….09
II.1.5. Réponse immunitaire à l'infection par *M. tuberculosis*……..10
II.1.5.1. Réponse immunitaire innée……..11
II.1.5.2. Formation du granulome……..12
II.1.5.3. Réponse immunitaire adaptative……..14
II.1.5.4. Evolution de la nécrose caséeuse…….17
II.2. L'aspect clinique de la tuberculose……18
II.2.1. La tuberculose pulmonaire……..18
II.2.2. Tuberculoses extra-pulmonaires…….19
II.2.3. Types de tuberculose extra-pulmonaire……...19
II.2.3. Tuberculoses thoraciques…….19
II.2.3.1. La pleurésie tuberculeuse……..19
II.2.3.2. La tuberculose péricardique……..19
II.2.4. Tuberculoses extra-thoraciques……19
II.2.4.1.Tuberculose abdominale……19
II.2.4.1.1. Tuberculose intestinale……..20
II.2.4.1.1.1. Les voies de contamination et de dissémination…….20
II.2.4.1.2. Tuberculose péritonéale…….20
II.2.4.1.2.1. Mode de contamination et de dissémination……..20
II.2.4.2.Tuberculose du système nerveux central……...20
II.2.4.2.1. La méningite tuberculeuse…….20
II.2.4.2.2. Les tuberculomes intracrâniens…….21
II.2.4.3. La tuberculose ganglionnaire……...21
II.2.4.4. La tuberculose ostéoarticulaires……...22
II.2.4.4.1. Mal de Pott (La spondylodiscite tuberculeuse)…….22
II.2.4.4.2. Arthrites…….22
II.2.4.4.3. Ostéites……..22
II.2.4.5. la tuberculose cutanée……..22
II.2.4.6. la tuberculose urogénital……..23
II.2.4.7. Autres localisations rares…….23
II.2.4. La miliaire tuberculeuse…….23

II.2.4.1. Pathogénie……..…..23
II.3.Les différentes méthodes diagnostiques de la tuberculose…….24
II.3.1.Tests de diagnostics immunologiques……..24
II.3.1.1. L'intradermoréaction à la tuberculine……..24
II.3.2. Diagnostic bactériologique……..25
II.3.2.1.Méthodes c1assiques……..25
II.3.2.2.Nouvelles techniques bactériologiques…….25
II.3.3. Diagnostic moléculaire……25
II.3.3.1.Sondes nucléiques……..25
II.3.3.2. Méthodes d'amplification génique……26
II.3.4. Diagnostic Sérologique……26
II.3.5. Diagnostic histologique et cytologique……...26
II.3.6. Diagnostic radiologique……...26
II.4.Traitement de la tuberculose……26
II.4.1.Traitement curatif……..26
II.4.2. Traitement préventif…….27
II.4.2.1. L'amélioration du niveau de vie……27
II.4.2.2. Le dépistage et le traitement des sujets contacts……..28
II.4.2.3. La vaccination par le BCG……28
II.4.3. Autres méthodes préventives……28
Partie II : Matériels et méthodes
I. Etude épidémiologique de la répartition des cas de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire dans la Wilaya de Médéa…….29
I.1. Méthodologie……29
II. Etude histologique……..29
II.3. Lieu d'étude…….30
II.5. Matériels……...30
II.5.1. Matériels utilisés à l'abattoir……30
II.5.2. Matériels et produits utilisés au laboratoire…….32
II.5.2.1. Gros matériel…….32
II.6. Méthodes……..32
II.6.1. A l'abattoir……....32
II.6.2. Au laboratoire……...33

II.6.2.1. L'étude macroscopique……...33
II.6.2.2. Circulation……...39
II.6.2.3. L'inclusion en paraffine……..40
II.6.2.4. La coupe……..42
II.6.2.5. la coloration……43
II.6.2.6. Le montage des lames……44
II.6.2.7. L'observation des coupes histologiques……45
III. Etude bactériologique……45
III.3. Matériels……..46
III.4. Méthodes……46
Partie III : Résultats et discussion
I. Résultats globaux de l'étude épidémiologique……52
Discussion……55
1. Répartition des cas selon la Localisation TP ou TEP……..55
2. Répartition des cas par âge et sexe……..56
3. Répartition selon la localisation de la tuberculose extra-pulmonaire……..58
II. Etude histologique……...59
II.1. Les lésions macroscopiques des ganglions tuberculeux……59
II.2. Aspect caractéristique des ganglions tuberculeux……..61
II.3. Aspects microscopiques……..62
II.4. Comparaison entre le cas animal pathologique et le cas animal normal……...70
II.5. Comparaison microscopique entre le cas pathologique de la tuberculose animal et humain……..71
III.Etude bactériologique……71
III.1.Lecture au microscope des lames après coloration de Ziehl Neelsen……71
III.2.Expression des résultats……...72
III.3. Comparaison de la microscopie à fluorescence avec la technique de Ziehl Nielsen….72
III.4. La culture sur un milieu spécifique (Lowenstein Jensen)……..73
III.4.2. Identification……73
III.4.3. Expression des résultats……...74
Conclusion et perspectives……..75
Liste des références bibliographiques
Les annexes

Liste des abréviations :

BK : Bacille de Koch.

XDR-TB : Extensively drug-resistant tuberculosis (tuberculose ultra résistantes)

MDR-TB : Multidrug-resistant tuberculosis TB (Tuberculose Multi-résistantes).

TB : Tuberculose.

TP: Tuberculose pulmonaire.

TEP: Tuberculose extra-pulmonaire

EPTB: Extrapulmonary Tuberculosis.

MT: Mycobacterium tuberculosis.

MTBC: Mycobacterium tuberculosis Complex.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

VIH : virus d'immunodéficience humain.

SIDA : le syndrome d'immunodéficience acquise.

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

LT: Lymphocyte T.

LB: Lymphocyte B.

NK: Naturel Killer.

NETs :(Neutrophils Extracellular Traps)

DC: Dendritic Cells.

CD: cluster of differentiation

TNFα: Tumor Necrosis factor **(**facteur de nécrose tumorale)

L'IFN-γ : Interféron Gamma

Th1 : Lymphocyte T auxiliaire 1

Th2 : Lymphocyte T auxiliaire 2

Il : Interleukine

SNC : système nerveux central

PEV : Programme Elargi de Vaccination.

MNT : Mycobactérium Non Tuberculeuse.

PCR : polymerase chain reaction (réaction en chaîne par polymérase)

R : Rifampicine.

H : Isoniazide.

Z : Pyrazinamide.

E : Ethambutol.

S : Streptomycine.

BCG : Bacille de Calmette et Guérin.

DSP :la direction de la santé et de la population.

EPSP : Les Etablissements Publics de santé de proximité.

DAT : Dispensaire Anti Tuberculeux.

GR : Grossissement.

NC : Nécrose Caséeuse.

CG : Cellule géante.

CGC : Centre germinatif clair.

B.A.A.R : Les Bacilles Acido-Alcoolo Résistants.

(L-J): Lowenstein Jensen.

HE: l'Hémalun-Eosine

VS: vaisseaux sanguins

UICTMR : Union Internationale Contre La Tuberculose Et Les Maladies Respiratoires.

INSP : Institut national de Santé Publique, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.

CHU : Centre hospitalo-universitaire.

Liste des figures : **page**

Figure n°01 : Pathogénèse de la tuberculose (Kaufmann and McMichael, 2005)……10
Figure n°02 : Réponse immunitaire antituberculeuse……..11
Figure n°03 : Formation de la lésion initiale primaire……13
Figure n°04 : Organisation du granulome primaire……14
Figure n°05 : Les cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes……....17
Figure n°06 : Confection du frottis à partir d'un crachat……47
Figure n°07 : Fixation du frottis……..48
Figure n°08 : a) La Coloration……49
Figure n°08 : b) la décoloration……...49
Figure n°08 : c) Contre coloration……...49
Figure n°09 : Lecture des lames en créneau……....50

Liste des tableaux : **Page**

Tableau n°01: Un tableau représentant la répartition des bovins par sexe, âge, et race ainsi les différents ganglions (pathologiques et normaux) prélevés……...31

Tableau n°02 : Un tableau représentant l'interprétation macroscopique de l'aspect des différents ganglions……..38

Tableau n°03: Etapes de déshydratation (circulation)……....40

Tableau n°04 : Principales étapes de la coloration à l'Hémalun-Eosine (HE)……44

Tableau n°05: Tableau d'interprétation microscopique des lames préparées **(Le cas animal**)…….....63

Tableau n°06 : Tableau d'interprétation microscopique des lames préparées **(Le cas humain)**……64

Tableau n°07 : un tableau représentant l'expression des résultats après la lecture microscopique des lames colorées par la méthode de Ziehl Nielsen……...72

Tableau n°08: Un tableau représentant l'Expression des résultats de la lecture des cultures selon le nombre de colonies…….74

Liste des photos : **Page**

Photo n°01 : Préparation à l'étude macroscopique après fixation des échantillons dans le formol…….34
Photo n°02 : Le ganglion manubrial contrôle (cas n°001 N)…….....34
Photo n°03 : Le ganglion parotidien de la tête (cas n°002 N)……..34
Photo n°04 : Le ganglion de La carcasse (cas n°003 N)……...34
Photo n°05 : Le ganglion bronchique gauche cardiaque (cas n°004 N)……...34
Photo n°06 : Le ganglion rétropharyngien de la tête (cas n°005 N)……..35
Photo n°07 : Le ganglion manubrial pathologique (cas n°001 P)…….35
Photo n°08 : Le ganglion parotidien pathologique de la tête (cas n°002 P)…….35
Photo n°09 : Le ganglion de La carcasse avec des foyers de fibreux (cas n°003 P)……...36
Photo n°10 : Le ganglion bronchique gauche cardiaque pathologique (cas n°004 P)…….36
Photo n°11 : Le ganglion rétropharyngien de la tête (cas n°005 P)…….36
Photo n°12 : Le ganglion (poumon/cœur) (cas n°006 P)…….37
Photo n°13 : Le ganglion mésentérique (cas n°007 P)…….37
Photo n°14 : Le ganglion mésentérique (cas n°008 P)…….37
Photo n°15 : Le ganglion rétropharyngien de la tête (cas n°009P)……..37
Photo n°16 : Le ganglion mésentérique (cas n°010 P)…….37
Photo n°17 : Un panier d'acier pour mettre Les cassettes à l'intérieur……....39
Photo n°18 : L'appareil de déshydratation(Leica)……....39
Photo n°19 : Mise en bloc…….41
Photo n°20 : Refroidissement des moules……42
Photo n°21 : Blocs mis au congélateur……42
Photo n°22 : Coupe au microtome……42
Photo n°23 : Séchage des lames sur la plaque chauffante……43
Photo n°24 : Montage lame lamelle……...45
Photo n°25 : Séchage des lames à l'air ambiante……45
Photo n°26 : Aspect macroscopique des lésions de tuberculose sur un poumon de bovin.60
Photo n°27 : Aspect macroscopique des lésions de tuberculose miliaire sur la carcasse du bovin……...61
Photo n°28 : Aspect macroscopique des lésions de tuberculose sur des nœuds lymphatiques de bovin après conservation dans le formol……..62

Photo n°29 : Observation microscopique de la tuberculose ganglionnaire de la tête du ganglion parotidien (cas n° 002 p)……65
Photo n°30 : Observation microscopique de la tuberculose du Ganglion bronchique gauche cardiaque cas (n° 004 pl) à faible grossissement…….65
Photo n°31 : Observation microscopique d'un parenchyme ganglionnaire tuberculeux d'un Ganglion bronchique gauche cardiaque (cas n° 004 pl) à Fort grossissement……66
Photo n°32 : (Cas n° 004 pl) à fort grossissement……..66
Photo n°33 : Grossissement de la partie **C** de la figure précédente……...67
Photo n°34 : Observation microscopique de la Tuberculose ganglionnaire du ganglion rétropharyngien de la tête (Cas n° 005 P)……67
Photo n°35 : Observation microscopique de la tuberculose gastrique du ganglion mésentérique (Cas n° 008 Pt)……...67
Photo n°36 : Observation microscopique de la tuberculose gastrique du ganglion mésentérique (Cas n° 007 PT)…….68
Photo n°37 : aspect histopathologique d'un parenchyme ganglionnaire d'une adénite cervicale tuberculeuse…….68
Photo n°38 : Aspect histopathologique d'un parenchyme ganglionnaire d'une adénite cervicale tuberculeuse…….68
Photo n°39 : Observation microscopique de la tuberculose cutanée…….69
Photo n°40 : Observation microscopique de la tuberculose ganglionnaire……..69
Photo n°41 : Tuberculose ganglionnaire, L'observation microscopique d'un parenchyme ganglionnaire cervicale……69
Photo n°42 : a/ L'observation microscopique du parenchyme ganglionnaire (cas n°005 N).70
Photo n°43 : b/ Un parenchyme richement vasculaire : vaisseaux sanguins riches en globule rouges et des vaisseaux lymphatiques (cas n°005 N)……..70
Photo n°44 : Observation microscopique des Bacilles Acido-Alcoolo Résistants (B.A.A.R.)...72
Photo n°45 : Culture sur milieu de (L-J) Aspect macroscopique des colonies de *M. tuberculosis*.....73

Liste des graphes: **page**

Graphe n°01 : Etude d'évolution de la tuberculose en général à Médéa durant la période de 2004 à 2016…….....52

Graphe n°02 : Evolution de la tuberculose extra-pulmonaire et la tuberculose pulmonaire dans les années de 2004 à 2016 à Médéa…….....53

Graphe n° 03 : Comparaison des fréquences entre la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à Médéa durant la période (de 2004 à 2016)……53

Graphe n° 04 : Fréquence des cas de tuberculose par rapport aux EPSP……..54

Graphe n° 05 : Répartition des cas de la tuberculose à Médéa par sexe et par âge……...54

Graphe n°06 : Répartition des localisations de la tuberculose extra-pulmonaire par rapport aux EPSP…….55

Introduction générale

Introduction générale :

La tuberculose est une maladie infectieuse inégalement répartie dans le monde, dont la fréquence reste encore élevée dans les pays en développement, mais qui a connu une diminution importante dans les pays industrialisés **(DELMAS, 2015).** Bien que communément considérée comme « vieille maladie », elle reste une des principales causes de décès dus à un agent infectieux unique dans le monde. **(OMS, 2016)**

Malgré l'existence d'antibiotiques actifs sur le germe responsable et des programmes nationaux de lutte, la tuberculose demeure encore un problème de santé publique. Deux défis majeurs restent à relever dans le cadre de la lutte contre cette endémie : la co-infection de la tuberculose avec l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et l'émergence des cas de tuberculose Multi-résistantes (MDR-TB) et ultra résistantes (XDR-TB**) (Aubry, 2016)**

Chaque année, on compte environ 9 millions de nouveaux cas et près de 2 millions de personnes meurent de cette maladie**. (Vanina, 2013)**

C'est un fléau de l'humanité depuis ses origines, en progression dans les pays en développement de part sa fréquence et sa gravité en raison de la poussée démographique, du SIDA et des conditions socio-économiques précaires.

Mais elle est stationnaire, voire en diminution dans certains pays riches.

La forme pulmonaire, reste la plus fréquente mais Les formes extra-pulmonaires autrefois considérés comme très rares, sont revenue à l'ordre du jour avec une fréquence qui augmente d'année en année bien qu'encore sous-évaluée. **(SYLLA, 2004)**

N'importe quel organe peut être atteint, mais ce sont les ganglions et la plèvre qui sont, d'assez loin, les localisations extra-pulmonaires les plus fréquentes**. (KETATA, 2015)**

Dans cette optique, afin de mieux comprendre cette affection nous nous sommes intéressées en premier lieu à étudier les différences épidémiologiques, entre la tuberculose pulmonaire et la tuberculose extra-pulmonaire, ainsi de suivre l'évolution de la TEP durant ces dernières années dans la région de Médéa et sa distribution par rapport aux différents paramètres (Age, Sexe, EPSP et Localisation). Aussi, nous avons renforcé ce travail par l'étude histologique afin de révéler s'il existe des différences au niveau des localisations lésionnelles entre la tuberculose humaine et la tuberculose bovine.

Partie I : Recherches bibliographiques

Chapitre 01 : Généralités sur la tuberculose

I.1. Définition de la tuberculose :

La tuberculose est l'une des maladies infectieuses les plus mortelles au monde, elle est contagieuse transmissible et non immunisante, avec des signes cliniques variables, elle est réémergente, dont la morbidité et la mortalité sont importantes. **(BENAMARA, 2013)**

Cette affection est commune à l'homme et à toutes les espèces animales. C'est une zoonose majeure bien connue qui sévit dans le monde entier et qui occupe une place importante en raison de graves problèmes économiques et de santé publique qu'elle pose aux pays affectés. **(SAHRAOUI et al., 2012).**

Elle est provoquée par une mycobactérie du complexe *tuberculosis* correspondant à différentes espèces et principalement *Mycobacterium tuberculosis* (MT) appelé bacille de Koch ou BK du nom du professeur *Robert Koch* qui l'a isolé en 1882 **(Jones et Niederweis, 2011)** dont le réservoir est humain et la transmission est aérienne par les gouttelettes de Pflugge. **(L, M. M, 2014)**

Ce bacille pénètre habituellement dans le poumon par inhalation. Donc *M. tuberculosis* atteint particulièrement les poumons (tuberculose pulmonaire) ou il se multiplie et gagne d'autres parties de corps via le système sanguin, le système lymphatique et les voies aériennes (tuberculose extra-pulmonaire). **(Aubry, 2016)**

I.1.1. La tuberculose pulmonaire [TP] :

La tuberculose pulmonaire s'attaque habituellement aux poumons, mais aussi à la plèvre. **(Jones et Niederweis, 2011)**

C'est la forme la plus courante et la plus répandue de tuberculose (environ 85 % des cas) **(GUILHEM, 2016).**

Le bacille tuberculeux détruit les tissus pulmonaires, créant ainsi des cavités. La maladie donc reste localisée dans les poumons. **(Jones et Niederweis, 2011)**

I.1.2. La tuberculose extra pulmonaire [TEP]:

Les formes extra-pulmonaires, de diagnostic plus difficile, connaissent cependant un regain d'intérêt en raison d'une augmentation de leur fréquence relative, phénomène mal expliqué mais qui a été observé. **(Diallo et al., 2016)**

Elle se définit par la présence d'un foyer tuberculeux dans l'organisme en dehors du parenchyme pulmonaire. **(SYLLA ,2004)**

A partir d'une localisation pulmonaire initiale (primo-infection), *M. tuberculosis* peut essaimer dans l'organisme au cours d'une phase silencieuse, en général au début de l'infection. Une TB évolutive peut donc se développer aux niveaux de nombreux autres organes, en particulier : ganglions lymphatiques, méninge, vertèbres, articulations, reins, organes génitaux et cavité abdominale. **(SYLLA ,2004)**

Les formes de TEP peuvent survenir à tout âge. Les patients infectés par le VIH sont plus susceptibles de développer une TEP.

Ces affections présentent des caractéristiques cliniques variées. Toutefois, leurs caractéristiques communs sont : une évolution insidieuse s'accompagnant d'une altération de l'état général et l'absence de réponse au traitement symptomatiques ou anti-infectieux non spécifiques. Elle peut être accompagnée d'une localisation pulmonaire, qu'il faut toujours rechercher même si le diagnostic de TEP est posé ou suspecté. **(Varaine, 2014)**

I.1.2.1. Caractéristiques de la TEP :

La TEP Contrairement aux tuberculoses pulmonaires, est généralement paucibacillaire donc pauvre en bacilles et siège dans des organes souvent profonds, sans communication avec l'air extérieur c'est pour cela qu'elle ne constitue pas une source de contamination et ne transmet ni l'infection, ni la maladie dans la collectivité **(Ketata et al., 2015)**. De ce fait, son diagnostic requiert le recours à la culture ou à l'examen histopathologique d'un prélèvement de tissu malade **(Ketata et al., 2015)**. La TEP a une possibilité d'atteindre tous les organes. Ses localisations les plus fréquentes sont ganglionnaires périphériques, pleurales, suivies par les formes ostéo-articulaires et uro-génitales. Et les plus rares sont méningées, péritonéales et péricardiques. **(Ketata et al., 2015)**

I.2. Historique :

La tuberculose existe au moins depuis 120 siècles; elle était reconnue par les médecines grecque, chinoise, égyptienne et indienne.

Hippocrate décrit des tubercules «phtisis», des ulcérations et des pleurésies ainsi que les premiers « traitements ». **(BOUIZEM et CHELLALI, 2010)**

En 1882 R. Koch isole le bacille tuberculeux humain : Mycobacterium tuberculosis.

Déclaré Problème majeur de santé publique à la fin du XlXème siècle.

De 1908 â 1920 mise au point du BCG par A. Calmette et C. Guérin â partir d'une souche

vivante atténuée de bacille tuberculeux bovin et vaccination à partir de 1921.

En 1947 Waksman découvre le premier antibiotique actif sur le BK : la streptomycine.

En 1998 le génome complet de Mycobacterium tuberculosis est séquencé. **(BOUIZEM et CHELLALI, 2010)**

I.3. Epidémiologie de la tuberculose :

I.3.1. Dans le monde : La tuberculose (TB) est une maladie endémo-épidémique, et l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde. **(OMS, 2017)**

Depuis le début du 20ième siècle, à partir de 1952, avec l'apparition d'une chimiothérapie efficace, le déclin de la tuberculose était réel. Dans les pays industrialisés, le risque d'infection déclinait de 10 à 15% et le seuil d'éradication était fixé à 2015-2030. L'amélioration des conditions de vie et la découverte des médicaments antituberculeux, ont été à l'origine de cette évolution favorable. **(Aubry, 2016)**

En Afrique Noire et en Asie du sud-est, l'importance de l'endémie tuberculeuse et la prévalence élevée de l'infection à VIH/Sida ont rendu cette situation plus fréquente qu'ailleurs.

Pour expliquer ce changement d'évolution plusieurs facteurs peuvent être évoqués:

• L'émergence de l'épidémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

• La dégradation des conditions socioéconomiques et la précarité.

• La diminution des moyens alloués par les gouvernements aux structures de lutte contre la tuberculose.

en 2005, l'OMS prédit que le nombre de cas de tuberculose maladie devrait dépasser les 10 millions et le nombre de décès devrait atteindre 3,5 millions. **(Diallo, 2006)**

Globalement aujourd'hui, un tiers de la population mondiale est infectée, et 22 pays totalisent à eux seuls 80% des cas mondiaux. Le Rapport 2015 sur la tuberculose dans le monde révèle des chiffres toujours aussi alarmants. Il y a eu en 2015, 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose à travers le monde (8,6 millions en 2012, 9 millions en 2013, 9,6 millions en 2014). Six pays représentaient 60% de la charge totale : l'Inde était la plus touchée, suivie par l'Indonésie, la Chine, la Nigeria, le Pakistan et l'Afrique du Sud. 1,8 million de personnes sont décédées en 2015 (dont 0,4 million ayant aussi le VIH). **(Aubry, 2016)**

I.3.2. Evolution de la situation épidémiologique de la tuberculose en Algérie:

Au cours de la période 1962-2006, l'Algérie, jadis pays à haute prévalence de tuberculose a rejoint depuis le début des années 1980 le groupe des pays à prévalence modérée, où l'incidence annuelle de la tuberculose toutes formes se situe entre 20 et 99 cas pour 100.000 habitants. **(BOUIZEM et CHELLALI, 2010)**

Cette évolution favorable a accompagné le développement socio-économique du pays, et L'application des mesures techniques spécifiques de lutte contre la tuberculose, mesures qui ont-elles même évolué en fonction des progrès des connaissances et des recommandations des institutions internationales. **(BOUIZEM et CHELLALI, 2010)**

I.4. Etiologie :

Il existe plus de 70 espèces de *Mycobactérium*, les bactéries responsables de la tuberculose sont regroupées dans : Le Complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*MTBC*). **(Cole et al., 1998)**

Parmi les, deux souches sont responsables d'une tuberculose humaine :

- *M. tuberculosis.*
- *M. africanum* : qui est un bacille de type intermédiaire et identifié chez l'homme en Afrique**. (Varaine, 2014)**

Les autres sont responsables de tuberculoses animales :

- *M. bovis :* chez les bovins
- *M. caprae :* chez les chèvres et les moutons
- *M. microti :* chez les campagnols
- *M. pinnipedii :* chez les phoques et lions de mer

M. canettii : est considérée comme étant à l'origine phylogénétique du *Complexe M. tuberculosis.* **(Smith et al., 2006)**

Il a récemment été proposé d'intégrer la souche *M. orygis*, responsable de tuberculoses humaines et animales, au complexe *MTBC* **(van Ingen et al., 2012).** Il existe d'autres groupes de *Mycobacterieum* qui sont :

- Complexe *Mycobacterium leprae :* responsable de la lèpre chez l'homme.
- Les autres *Mycobactérium* sont dites atypiques

I.5. La transmission :

La tuberculose est transmise par différentes voies selon le type de *Mycobactérium,*

et la localisation des lésions chez le contaminateur. **(HASSAN, 2013)**

La transmission du bacille est interhumaine et s'effectue essentiellement par voie aérogène d'une personne atteinte de tuberculose pulmonaire à une personne non infectée **(Bénet et al., 2014).** Le malade bacillifère expulse les bacilles dans de petites gouttelettes de sécrétion salivaire (bronchiques), dites "Gouttelettes de Pflügge", en parlant ou en toussant. Ces gouttelettes sèchent rapidement et peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures. **(UICTMR, 2010)**

Une quinte de toux disperse 3 500 particules, un éternuement un million de particules **(Ait Khaled et Enarson, 1999)**. Seules les microparticules contenant un à trois bacilles peuvent infecter un sujet indemne, il suffit d'en inhaler quelques-unes pour être infecté [5 à 200 bacilles vivants doivent être inhalés pour que puisse se développer une lésion tuberculeuse]**(CMI ,2017)**. Les sécrétions du malade peuvent également souiller le linge, les vêtements, les cheveux, et réaliser une contamination indirecte. Ce risque reste cependant faible car les BK sont sensibles à la sécheresse et à la lumière et ne peuvent rester en vie que dans les lieux humides et obscurs. **(BOUIZEM et CHELLALI, 2010)**

Le lavage des vêtements, de la vaisselle et des couverts suffisent à empêcher sa transmission.

Les autres voies de transmission sont soit : **(BOUIZEM et CHELLALI, 2010)**

I.5.1. Exceptionnelle:

Les lésions tuberculeuses ouvertes, autres que pulmonaires, sont sources de contamination faible telle que la tuberculose ganglionnaire ou ostéo-articulaire fistulisée, rénale ou digestive.

- Blessure accidentelle, réalisant une contamination cutanée. Elle peut être observée chez le personnel de soins.
- Cette transmission percutanée est très rare et demeure sans importance épidémiologique.

I.5.2. Rare:

- Entrainée par l'absorption du lait cru provenant de vache infectée (mammite tuberculeuse).

Ou en phase prénatale liée à l'inhalation de sécrétions génitales maternelles infectées. **(BOUIZEM et CHELLALI, 2010)**

- *Mycobactérium bovis : La transmission de M. bovis à l'homme se fait le plus souvent* sur le mode indirect par ingestion de lait cru qui constitue un véhicule idéal.

Les bacilles se mettent en émulsion dans la graisse, et leur migration à travers le mucus vers

le tissu lymphoïde du tube digestif est facilitée par la digestion simultanée des aliments. L'infection humaine par le *M. bovis* est en voie d'élimination dans les pays développés, ceci résulte de la pasteurisation du lait et des programmes de contrôle du bétail, par contre, elle n'est pas rare dans les pays où la tuberculose chez les animaux est endémique. **(Kleeberg, 1984)**

I.5.3. Les risques de transmission :

La probabilité de la contamination dépend de 3 facteurs : **(Varaine, 2014)**

I.5.3.1. Facteurs augmentant les risques de transmission :

Contagiosité du patient source :

- Statut bactériologique positif : les patients ayant un frottis positif sont les plus contagieux.
- Virulence des bactéries (certaines souches sont hautement transmissibles).

Environnement de l'exposition :

- Les petites pièces non ventilées sont les conditions favorables de la transmission par contre au plein air et l'ensoleillement.
- La proximité entre la personne et le patient source. **(Ait Khaled et Enarson, 1999)**

Durée d'exposition:

Les personnes en contact étroit avec les patients atteints de TB sont les plus à risque d'être infectées. Et finalement la prédisposition de la personne en contact et en particulier de l'état de son système immunitaire. **(Ait Khaled et Enarson, 1999)**

I.5.3.2. Facteurs diminuant les risques de transmission :

Ce sont les facteurs qui permettent d'interrompre la chaîne de transmission :

- En tarissant progressivement les sources d'infection dans une collectivité.

La détection et le traitement du plus grand nombre de cas à frottis positifs existant dans une collectivité est le facteur essentiel, car il permet « d'assécher » le réservoir de germes.

- En diminuant les risques d'infection des sujets sains, par l'amélioration de l'habitat (Réduction de la promiscuité, aération et ensoleillement) et de la nutrition.

- En prévenant le risque de maladie dans les groupes à risque : par la vaccination BCG des sujets jeunes non infectés et la chimio prophylaxie individuelle des sujets exposés à un risque particulier**. (Ait Khaled et Enarson, 1999)**

Chapitre II : Aspects cliniques de la tuberculose

Chapitre II : Aspects cliniques de la tuberculose

II.1. Histoire naturelle de la tuberculose :

II.1.1. Sources d'infection :

Le bacille de la tuberculose est un bacille non tellurique ayant pour réservoir essentiel les malades atteints de tuberculose pulmonaire. **(Ait Khaled et Enarson, 1999)**

II.1.2. La primo-infection :

La primo-infection tuberculeuse est la conséquence de la première pénétration du bacille de KOCH dans un organisme indemne de tout contact antérieur.

Les bacilles inhalés vont entraîner une réaction immunitaire de type cellulaire qui aboutit à la formation d'un granulome ou chancre d'inoculation.

Cette réponse immunitaire se développe dans les 2 à 6 semaines suivant l'infection et se traduit par la positivité des réactions à la tuberculine.

Lorsque quelques bacilles tuberculeux virulents pénètrent dans l'alvéole pulmonaire d'un sujet sain, ils sont phagocytés par les macrophages alvéolaires à l'intérieur desquels ils se multiplient. D'autres macrophages et monocytes sont attirés, et participent au processus de défense contre l'infection. Le foyer infectieux ainsi constitué est le **foyer initial**.

Ce foyer initial ou « chancre d'inoculation » est ensuite le siège d'une **nécrose caséeuse** spécifique à la tuberculose. Il existe alors dans ce foyer 1000 à 10000bacilles qui perdent progressivement leur viabilité et ont une multiplication très ralentie. Quelques bacilles peuvent persister quelques mois ou plusieurs années ; ce sont des **« bacilles quiescents ».**

La même évolution se produit au niveau du ganglion lymphatique entraînant la formation du ganglion caséeux qui évolue spontanément dans la majorité des cas vers la guérison fibreuse puis la calcification. **(Ait Khaled et Enarson, 1999)**

La primo-infection tuberculeuse est habituellement silencieuse cliniquement et asymptomatique mais elle se traduit par la conversion tuberculinique : l'intradermo réaction à la tuberculine**. (Ait Khaled et Enarson, 1999)**

II.1.3. Constitution des foyers secondaires *:*

L'infection s'arrête généralement à cette étape. Mais, avant que l'immunité ne s'installe, des bacilles provenant du foyer infectieux initial ou du ganglion satellite ont été transportés et disséminés dans tout l'organisme par voie lymphatique puis sanguine.

Des foyers secondaires, contenant un nombre limité de bacilles, sont ainsi constitués en particulier dans les ganglions, les séreuses, les méninges, les os, le foie, le rein et le poumon. Dès que survient la réponse immunitaire la plupart de ces foyers guérissent spontanément. Cependant, quelques bacilles restent quiescents au niveau des foyers secondaires pendant des mois ou des années.

Différentes causes susceptibles de diminuer les moyens de défense de l'organisme peuvent entraîner une réactivation des bacilles et leur multiplication au niveau de l'un de ces foyers. Cette réactivation est dite endogène est à l'origine de toutes les tuberculoses extra-pulmonaires**. (Ait Khaled et Enarson, 1999)**

II.1.4. La tuberculose pulmonaire :

La tuberculose pulmonaire survient chez un sujet précédemment infecté par l'un des trois mécanismes suivants:

• Soit de manière rare par aggravation progressive du foyer initial de la primo-infection.

• Soit par réactivation endogène de bacilles restés quiescents après la primo-infection.

• Soit par réinfection exogène **:** les bacilles à l'origine de cette tuberculose proviennent d'une nouvelle contamination**. (Ait Khaled et Enarson, 1999)**

II.1.4.1. Facteurs de risque de développer une TB évolutive :

Le risque dépend d'un certain nombre de facteurs tels que :

- **Groupes à haut risque:** La maladie tuberculeuse s'est difficilement débarrassée d'un caractère de fatalité et d'opprobre ainsi que d'une marque familiale héréditaire. Actuellement, ces deux aspects n'ont plus de justification mais la notion de terrain garde un intérêt puisque :

- l'état nutritionnel, les conditions sociales et financières, l'habitat, l'alcoolisme, consommation de tabac. Peuvent jouer en influant sur les compétences immunitaires du sujet **(BOUIZEM et CHELLALI. ; 2010).**

On distingue:

- **Les groupes à hauts risques traditionnels: (BOUIZEM et CHELLALI. ; 2010).**

- Groupes socio-économiques défavorisés.

- Sujets souffrant de diabète (Risque multiplié par 3-5), d'ulcère, ou ayant subi une gastrectomie.

- Personnels soignants très exposés au cours de leurs activités professionnelles

- **Les groupes à hauts risques actuels: (BOUIZEM et CHELLALI. ; 2010). (UMVF ,2013)**

- Les exclus sociaux (fréquence de l'intoxication tabagique, alcoolique, les toxicomanes).
- Les sujets séropositifs pour le VIH (Risque multiplié par 20-40).
-Les immunodépressions diverses, transplantations d'organes, corticothérapie prolongée et autres thérapies immunosuppressive.
- Maladie rénale sévère : les sujets dialysés chroniques.
- Certains cancers (p.ex. leucémie, maladie de Hodgkin, cancer ORL).
- Grossesse.
- Age : Jeune enfant (moins de 6 ans) et Personne de plus de 60 ans (Risque multiplié par 5)

II.1.5. Réponse immunitaire à l'infection par *M. tuberculosis* **:**

Le cycle infectieux caractéristique de *M. tuberculosis* est rythmé par une réponse immunitaire ainsi que par les mécanismes mis en place par les mycobactéries pour le déjouer. Les macrophages, acteurs principaux de cette interaction, sont au carrefour entre les réponses immunitaires innées et adaptatives, faisant d'eux la cible des mécanismes de résistances mycobactériens.

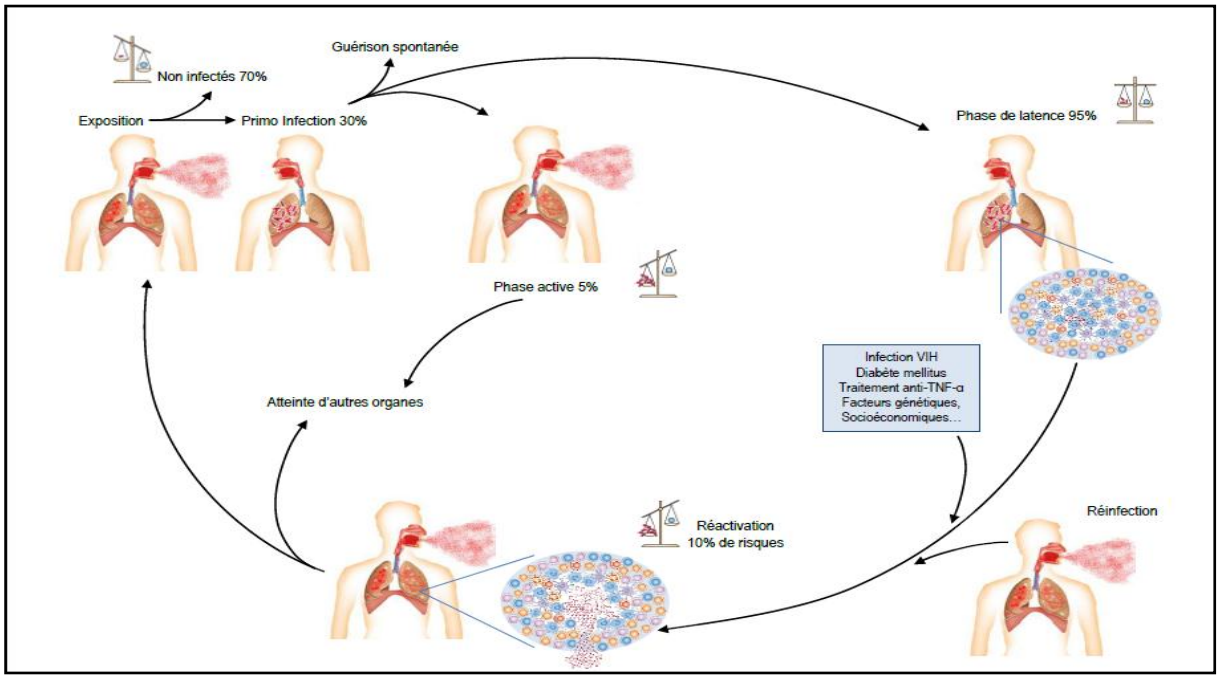


Figure n°01 : Pathogénèse de la tuberculose **(Kaufmann and Mc Michael, 2005)**

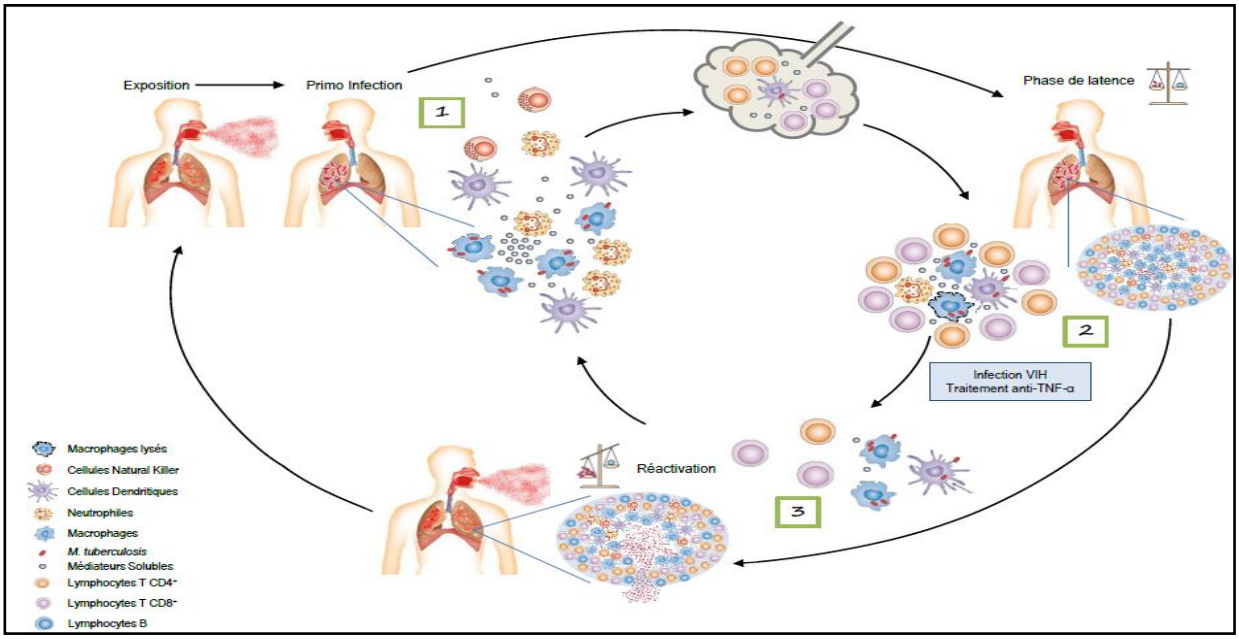


Figure n°02 : Réponse immunitaire antituberculeuse**.**

II.1.5.1. Réponse immunitaire innée :

L'interaction des mycobactéries avec les cellules des alvéoles pulmonaires permet la mise en place de la réponse immunitaire innée, qui débute par l'internalisation du pathogène au sein de la cellule hôte.

La réponse inflammatoire qui en découle met en jeu différents mécanismes antimicrobiens et est régulée par la production de médiateurs solubles.

La réponse immunitaire de l'hôte ayant pour objectif de contenir l'infection le temps de la mise en place de la réponse immunitaire adaptative.

Les macrophages alvéolaires infectés quittent les alvéoles et migrent au sein des tissus pulmonaires où s'initie la formation du granulome. **(Pour revue Ramakrishnan, 2012).**

Parallèlement, ces macrophages sécrètent des médiateurs solubles parmi lesquels des cytokines molécules essentielles à la mise en place des différents processus cellulaires, et des chimiokines qui participent à l'attraction depuis la circulation sanguine des neutrophiles, des DCs, des monocytes et plus tardivement des cellules Natural killer (NKs) vers le site d'infection où ils s'accumulent **(Junqueira-Kipnis et al., 2003; Kang et al., 2011; Wolf et al., 2007) (Figure n°02).** Sur place, les neutrophiles agissent sur les mycobactéries en les phagocytant, en utilisant leur fonction de dégranulation permettant la libération de facteurs

antimicrobiens dans le milieu extracellulaire, ou enfin en formant des **NETs (Neutrophils Extracellular Traps)** aux effets séquestreurs sur les mycobactéries. **(Korbel et al., 2008; Ramos-Kichik et al., 2009).**

Les cellules NKs sont quant à elles capables d'induire la mort des cellules infectées par exocytose de granules cytolytiques ou encore en induisant l'apoptose **(Brill et al, 2001; Vankayalapati et al, 2002).** Enfin, à l'interface entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative se trouvent les cellules dendritiques. Outre leur fonction de phagocytes, ce sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPAs) (**Figure n° 05**).

Les macrophages infectés activent et potentialisent les capacités phagocytaires des DCs en Une fois internalisées, les mycobactéries sont dégradées et les fragments antigéniques d'origines peptidiques qui en résultent sont présentés à la surface des DCs via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II ou de type I. (**Figure n°05**).

La spécificité de ces CPAs est de migrer via la circulation sanguine jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires pour y interagir avec les lymphocytes et induire leur expansion clonale. D'autres cellules, telles que les cellules épithéliales des alvéoles pulmonaires, sont capables d'interagir avec le pathogène au niveau pulmonaire dès les premières étapes de l'infection) **(Bermudez et Goodman, 1996).** L'accumulation de ces cellules engendre sur le site d'infection les prémices de la formation du granulome.

II.1.5.2. Formation du granulome : (Figure n°03 et 04).

La migration des cellules dendritiques (CD) activées par le BK vers le ganglion relais n'apparaît qu'au bout d'une dizaine de jours après l'inoculation. Les cellules dendritiques activées participent à la maturation des lymphocytes T (LT) naïfs du ganglion en CD4+ et CD8+. Là encore, l'induction de la réponse immunitaire à médiation cellulaire est retardée.

En gagnant les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques ayant phagocytés le bacille tuberculeux, participent à sa dissémination par voie lymphatique au même titre que les polynucléaires neutrophiles le font par voie sanguine. Cette dissémination est à l'origine des formes extra-pulmonaires, voire disséminée de la TB et est favorisée par l'immunodépression. L'induction retardée de la réponse immunitaire adaptative permet au bacille tuberculeux de continuer de se multiplier dans le poumon et dans le ganglion relais.

A l'inverse de la majorité des maladies infectieuses au cours desquelles les pathogènes attirent les cellules du système immunitaire nécessaires à une forte diminution, voire l'élimination complète de ces pathogènes, *M. tuberculosis* semble profiter de l'accumulation de ces cellules immunitaires dans les premières étapes de l'infection car elles lui procurent de nouvelles niches de multiplication **(Davis and Ramakrishnan, 2009).** Ainsi, les macrophages infectés incapables de contrôler la multiplication mycobactérienne vont devenir apoptotiques, et les vésicules qui en découlent vont alors être phagocytées par les cellules phagocytaires nouvellement recrutées, permettant l'infection de nouvelles cellules par le bacille tuberculeux **(Davis and Ramakrishnan, 2009).** Ce recrutement cellulaire profite aussi à la défense de l'hôte, lui permettant à la fois de contenir l'infection mais aussi d'accumuler des DCs qui une fois matures migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où elles initient la mise en place de la réponse adaptative **(Cooper, 2009) (Figuren°02).**

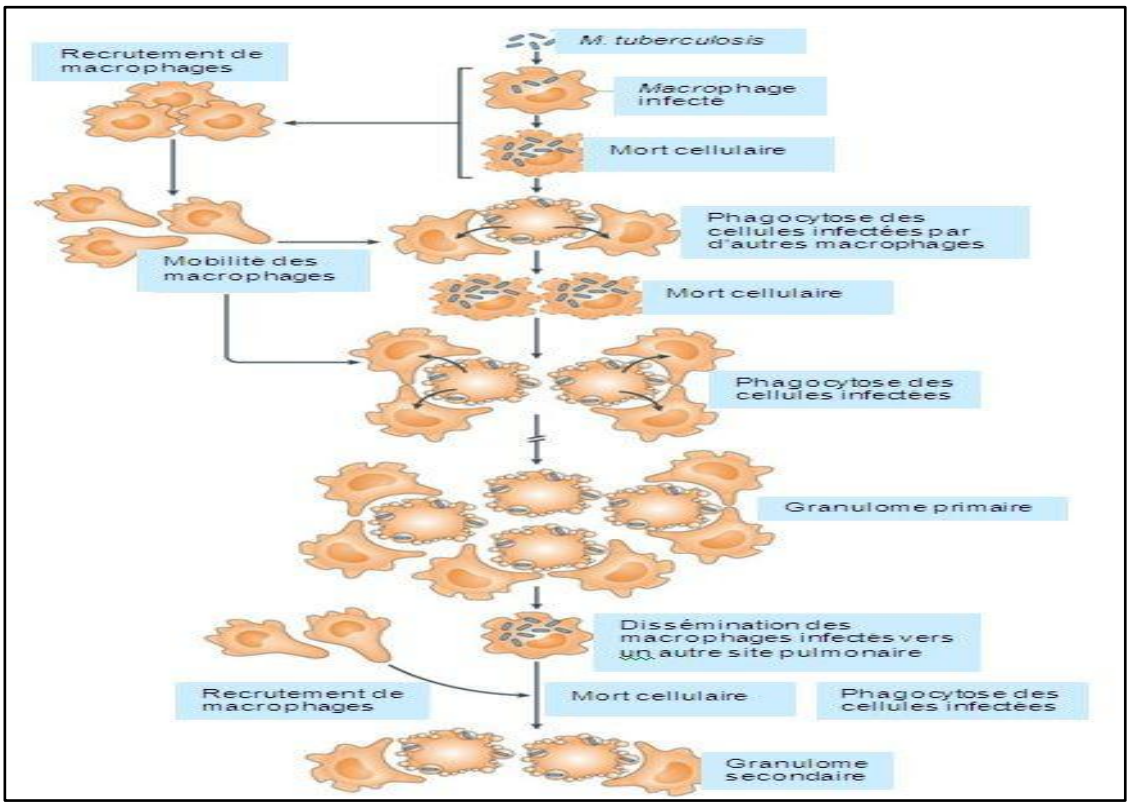


Figure n°03 : Formation de la lésion initiale primaire **(Ramakrishnan, 2009).**

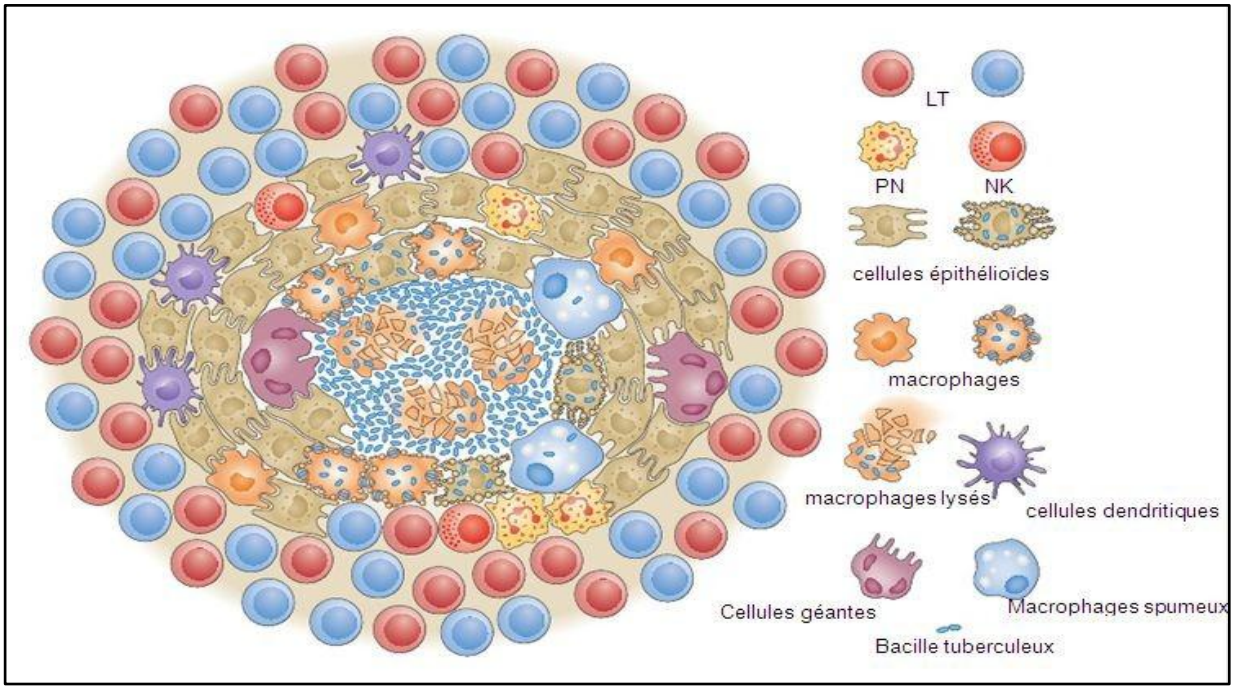


Figure n°04 : Organisation du granulome primaire. **(Ramakrishnan, 2009)**

II.1.5.3. Réponse immunitaire adaptative :

La réponse immunitaire adaptative à une infection par *M. tuberculosis* se fait dans des délais relativement longs en comparaison à d'autres agents pathogènes.

Ces résultats suggèrent le développement de mécanismes subversifs par les mycobactéries face à ces cellules ainsi que face aux mécanismes anti microbiens mis en place dans ces délais. Le temps nécessaire aux cellules dendritiques matures, principales cellules présentatrices de l'antigène (CPA), pour migrer au niveau des organes lymphoïdes secondaires peut être plus augmenté par les mécanismes développés par *M. tuberculosis* afin de retarder la mise en place de la réponse immunitaire adaptative **(Blomgran et al., 2012; Blomgran and Ernst, 2011).** Dans les organes lymphoïdes secondaires, l'interaction des DCs avec des lymphocytes T (LTs) naïfs via le CMH II entraîne leur activation en LTs effecteurs CD4+.

Il existe deux sous-populations de LTs CD4+ effecteurs classiquement définies. Les LTs CD4+ Th1 sont des cellules impliquées dans une réponse pro-inflammatoire et essentielles à la réponse immunitaire contre *M. tuberculosis*. Elles sécrètent de l'IFN-γ ainsi que du TNFα, qui a principalement une action synergique sur l'activation des mécanismes microbicides des

macrophages. Récemment, un mécanisme de contrôle de *M. tuberculosis* par ces cellules a été mis en évidence, indépendamment de la voie de sécrétion IFN-γ/TNFα. **(Gallegos et al, 2011; Rook et al, 2004) (Figure n°05).**

Une seconde sous-population de LTs CD4+, dite Th2, est impliquée dans une réponse anti-inflammatoire et régule aussi la réponse immunitaire à médiation humorale. Cette sous-population est généralement décrite comme n'étant pas impliquée dans l'immunité anti tuberculeuse. Cependant, la sécrétion d'Il-4 qu'elle induit pourrait moduler la croissance mycobactérienne en modulant l'effet du TNFα **(Potian et al, 2011).** La réponse immunitaire CD4+ est dépendante de la sécrétion d'Il-12p40 par les DCs **(Khader et al, 2006).**

Cette cytokine est le précurseur de deux autres : l'Il-12p70 et l'Il-23, respectivement impliquées dans la différentiation des LTs CD4+ en Th1 et Th17.

Les LTs CD4+ Th17 sont des cellules pro-inflammatoires impliquées dans les étapes précoces de la réponse immunitaire adaptative à *M. tuberculosis* et dont la sécrétion d'Il-17 s'avèrerait être essentielle à la formation des granulomes **(Khader et al, 2007; Okamoto Yoshida et al, 2010).** Par présentation croisée, les DCs activent des LTs CD8+, cellules cytolytiques. **(Figure n °05).**

Si le rôle de ces cellules dans la sécrétion de cytokines activatrices des macrophages (TNFα, IFN-γ) ou encore dans la mort des cellules infectées par cytotoxicité est bien décrit in vitro, il n'a pas encore été défini chez l'homme. Beaucoup moins étudiés jusqu'alors, les lymphocytes B (LBs) sont depuis peu suspectés de jouer un rôle dans le façonnement de l'immunité antituberculeuse **(Maglione and Chan, 2009).** En effet, leur présence dans les poumons de patients atteints de tuberculose, et plus précisément au niveau des granulomes, laissent à penser qu'ils jouent un rôle dans le contrôle de l'infection. (**Phuah et al., 2012; Tsai et al., 2006).**

L'ensemble de ces cellules participe à la formation complète du granulome, solidifié par une structure fibreuse composée majoritairement de collagène et permettant de définir la structure granulomateuse, caractéristique de la tuberculose. Jusqu'alors, cette organisation cellulaire était considérée comme principalement bénéfique à l'hôte.

En effet, la fonction principale du granulome est de contenir l'infection, à défaut de l'éradiquer, et de ce fait instaurer une phase de latence au cours de laquelle la balance entre la réponse immunitaire et la multiplication bactérienne est à l'équilibre et peut durer plusieurs années. L'absence de cette organisation cellulaire entrainerait donc une plus grande prolifération et dissémination des mycobactéries dans l'organisme, laissant penser un avantage exclusif de la formation du granulome au bénéfice de l'hôte **(Bean et al, 1999; Chakravarty et al, 2008; Flynn et al, 1995).** Récemment, de nouveaux arguments en faveur d'un bénéfice de la formation du granulome pour *M. tuberculosis* ont été avancés. Parmi eux, l'exploitation de la formation du granulome par les mycobactéries afin de faciliter leur réplication. En effet, l'utilisation du poisson zèbre comme modèle d'étude a permis de montrer que la formation du granulome était corrélée à une augmentation de la prolifération de *M. tuberculosis* **(Volkman et al, 2004).** Cette corrélation est la conséquence d'une induction du recrutement de macrophages au niveau de la structure granulomateuse en formation. Les mycobactéries ne subiraient donc pas la formation du granulome mais y contribueraient et en bénéficieraient.

Dans certains cas, le système immunitaire peut être fragilisé, ce qui entraîne une réactivation de la croissance mycobactérienne et la déstructuration du granulome via la formation de centres nécrotiques et caséeux.

Une des causes de la fragilisation du système immunitaire entraînant une réactivation tuberculeuse est l'immunodépression pathologique par coïnfection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Une autre cause de réactivation possible est liée à une immunodépression thérapeutique par traitement anti-TNFα.

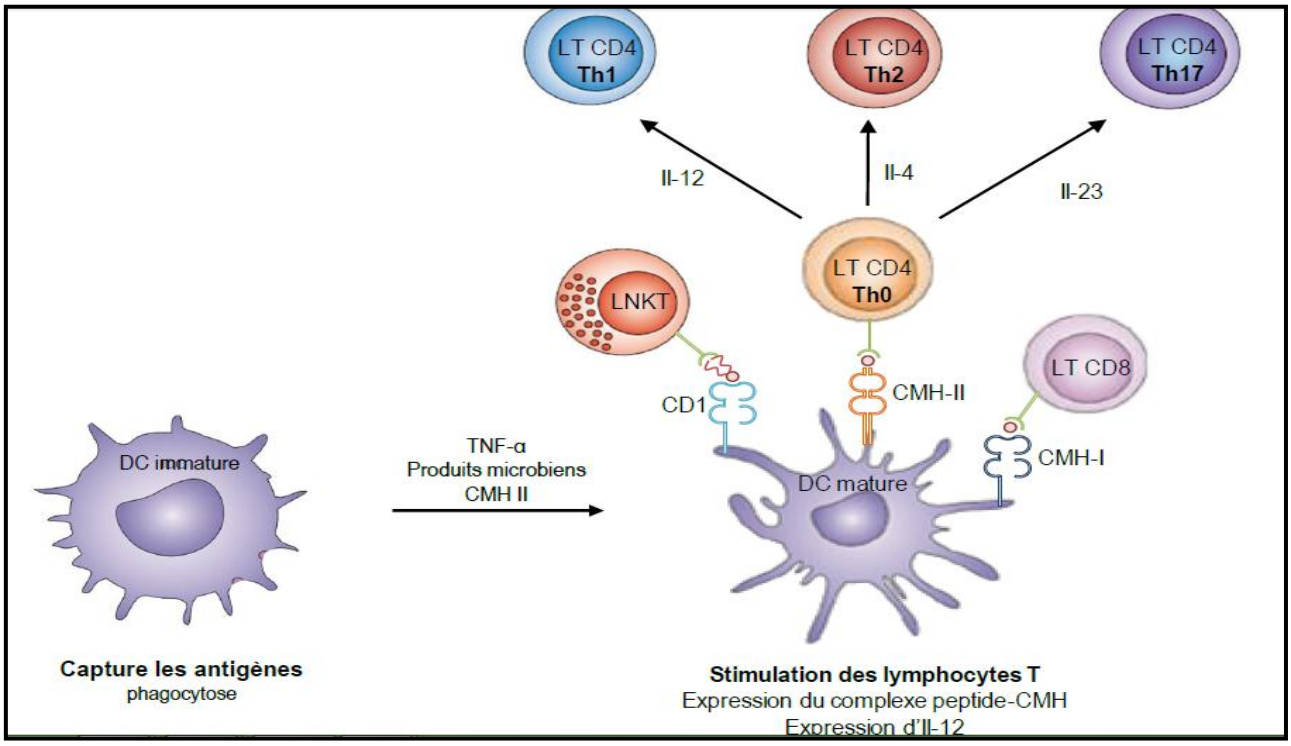


Figure n°05 : Les cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes.

II.1.5.4. Evolution de la nécrose caséeuse :

Dans **90 %** des cas, l'infection est maîtrisée par la réaction immunitaire de l'individu. Les petits foyers de nécrose caséeuse s'entourent de sclérose progressivement, le nombre de bacilles décroit et le foyer se calcifie (calcifications parfois visibles à la radiographie). Les foyers de plus grande taille peuvent persister des années, voire même toute la vie. Les bacilles dans ces foyers persistent mais ne se multiplient pas activement. Ils ont un métabolisme ralenti (bacilles dormants). On parle d'infection tuberculeuse latente.

Dans les 10% de cas restant, l'infection n'est pas maitrisée et le bacille continue de se multiplier → phase de progression rapide vers la maladie tuberculeuse immédiatement après l'infection ou au contraire après une phase de latence qui peut durer plusieurs années. La nécrose caséeuse s'accumule dans le granulome et se ramollit ce qui aboutit à la nécrose et au collapsus du granulome avec la formation d'une caverne pulmonaire.

Cette caverne peut s'ouvrir dans une bronche. A partir des lésions cavitaires ouvertes, les bacilles vont être dispersés à l'occasion de la toux dans l'air pour contaminer d'autres personnes. La caverne étant bien oxygénée, elle va être le siège d'une multiplication intense

du bacille tuberculeux. En effet, le bacille tuberculeux est une bactérie aérobie stricte. Sa multiplication est en fonction de la tension en oxygène du milieu environnant. Il va donc se multiplier bien plus rapidement dans une caverne pulmonaire bien oxygénée que dans les tissus profonds.

Ceci explique que les formes extra-pulmonaires de TB sont rarement riches en bacilles à la différence de la caverne pulmonaire qui contient environ 10^8 bacille tuberculeux.

L'immunité antituberculeuse est un processus complexe faisant intervenir différents partenaires cellulaires. **(UMVF, 2013)**

II.2. L'aspect clinique de la tuberculose :

II.2.1. La tuberculose pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire est dans 80% des cas, elle est le résultat :

- Soit d'une **surinfection exogène** à partir d'un sujet très contagieux.
- Soit d'une **réinfection** tuberculeuse par voie **endogène.**

Le début est le plus souvent progressif et les symptômes s'installent en quelques semaines :

Les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques et peuvent évoquer n'importe quelle autre affection respiratoire :

-Toux et expectoration ; elle est d'abord sèche puis productive, parfois accompagnés de douleur thoracique et/ou de dyspnée.

- L'hémoptysie est le signe le plus caractéristique et alarmant qui conduit le malade à consulter immédiatement, il est retrouvé chez un tiers des patients.

Les signes généraux, fièvre en moyenne à 38°C le soir, sueurs nocturnes profuses, anorexie, asthénie sont peu spécifiques et c'est leur persistance, accompagnée d'un net amaigrissement, qui inquiète le malade.

Les formes évoluées de la maladie et les complications ne sont pas rare :

- Insuffisance respiratoire due à l'extension des lésions et la destruction du parenchyme pulmonaire.
- Hémoptysie massive en cas de caverne importante, avec hyper vascularisation et érosion des vaisseaux.
- Pneumothorax par rupture d'une caverne dans l'espace pleural. **(Varaine et Michael., 2014)**

II.2.2. Tuberculoses extra-pulmonaires :

La tuberculose extra-pulmonaire (TEP) **:** les localisations de la tuberculose situées en dehors du parenchyme pulmonaire sont des tuberculoses extra-pulmonaires.

Nous nous proposons de rappeler les principales caractéristiques des différentes localisations de la maladie :

II.2.3. Types de tuberculose extra-pulmonaire :

(Ait Khaled et Enarson, 1999 ; BOUIZEM et CHELLALI., 2010 ; SYLLA, 2004; Traoré, 2005 ; Diallo, 2006 ; LPS, 2007 ; Mazza-Stalder ,2012 ; Varaine, 2014).

II.2.3. Tuberculoses thoraciques:

II.2.3.1. La pleurésie tuberculeuse :

Elle est isolée ou associée à l'atteinte d'une autre séreuse ou à une tuberculose pulmonaire. Le liquide est citrin, sérofibrineux, riche en lymphocytes. La pleurésie hémorragique et le pneumothorax sont peu fréquents. Le BK recherché par l'examen direct ou la culture est rarement retrouvé. La ponction pleurale à permet un diagnostic rapide lorsqu'elle montre des granulomes caséeux. Ou des marqueurs de la tuberculose dans le liquide pleural ou par l'examen des expectorations induites en cas d'atteinte pulmonaire simultanée.

II.2.3.2. La tuberculose péricardique :

Les atteintes cardiovasculaires sont rares. Elle est observée à tout âge.

Étiologie souvent difficile à prouver : elle doit être évoquée devant toute péricardite aiguë, notamment chez le sujet jeune, transplanté ou le sujet âgé ; elle survient surtout lors de réinfections par voie hématogène, ou au contact d'adénopathies médiastinales lors de la primo-infection.

II.2.4. Tuberculoses extra-thoraciques:

II.2.4.1.Tuberculose abdominale:

Environ **6 %** des tuberculoses extra-pulmonaires. Elle se présente le plus souvent sous forme d'une ascite (liquide dans la cavité abdominale) résultant de la localisation péritonéale de l'infection.

Elle reste dominée par la tuberculose péritonéale, devant les atteintes intestinales (les adénites mésentériques), et l'atteinte hépatique. La ponction d'ascite peut aider à établir le diagnostic.

II.2.4.1.1. Tuberculose intestinale :

La description de la tuberculose intestinale inclut le grêle et le côlon, car la localisation la plus fréquente est iléo-caecale.

II.2.4.1.1.1. Les voies de contamination et de dissémination:

-**Voie entérogène:** après ingestion du BK. Cette voie a été évoquée chez les patients tuberculeux qui déglutissent leurs expectorations bacillifères.

-**Voie hématogène:** Possible car plus de la moitié des tuberculeux (tuberculose miliaire) présente une localisation intestinale.

-**Voie péritonéale:** Se fait à partir des lésions génitales chez la femme, à la faveur d'une perforation dans le péritoine d'une lésion tuberculeuse ulcérée.

II.2.4.1.2. Tuberculose péritonéale :

L'atteinte péritonéale est la plus fréquente des localisations abdominales de tuberculose.

II.2.4.1.2.1. Mode de contamination et de dissémination:

- La voie hématogène:

Résulte soit en cas de miliaire tuberculeuse ou la réactivation d'une TB latente.

- Rupture d'un ganglion mésentérique infecté lors d'une dissémination hématogène.
- A partir de lésions génitales ou intestinales par contiguïté.

➢ **Clinique :**

Elle se manifeste par une ascite avec augmentation progressive du volume de l'abdomen, une prise de poids, un ballonnement abdominal, des douleurs abdominales intenses, des nausées, des vomissements, enfin une altération de l'état général.

II.2.4.2.Tuberculose du système nerveux central :

L'atteinte tuberculeuse du SNC représente environ 1 % des cas de TB mais**.** Elle fait partie des formes les plus graves de tuberculoses et est avant tout responsable de méningite. Elle réalise également des atteintes du cerveau (tuberculomes) ou de la moelle épinière. Mais ces deux localisations sont très rares. Cette forme est prévenue par la vaccination par le BCG.

II.2.4.2.1. La méningite tuberculeuse :

Elle se raréfie depuis la généralisation de la vaccination par le BCG dans le cadre du **programme élargi de vaccination (PEV).** Par contre le développement du SIDA risque de faire remonter sa prévalence.

II.2.4.2.2. Les tuberculomes intracrâniens :

Les tuberculomes sont des masses granulomateuses avasculaires avec un centre nécrotique (caséum) qui mesurent le plus souvent entre 2 et 8 cm, entourées de tissu cérébral normal avec un œdème périlésionnel.

Les patients peuvent se présenter avec de la fièvre, des céphalées, des vomissements, des déficits neurologiques focaux et un œdème papillaire. L'expression clinique peut cependant rester très discrète.

II.2.4.3. La tuberculose ganglionnaire :

La tuberculose ganglionnaire est une pathologie fréquente dans certaines régions d'Afrique et d'Asie où elle représente jusqu'à 25% des cas de TB.

C'est l'une des localisations les plus fréquentes. Les adénopathies médiastinales, hilaires sont en général de taille modérée, mais peuvent parfois obstruer une bronche. En périphérie les adénopathies sont surtout cervicales (70% à 80%), supra claviculaires, sous-mandibulaires puis axillaires et inguinales.

Initialement fermes et mobiles, les ganglions sont ensuite fixés par une péri adénite avec peu de signes inflammatoires.

Les adénopathies sont non-inflammatoires, froides, non douloureuses, uniques ou multiples, évoluant sur le mode chronique vers un ramollissement et une fistulisation. La localisation cervicale est la plus fréquente, devant les localisations axillaires et médiastinales.

Les adénopathies disparaissent habituellement en moins de 3 mois après le début de traitement.

Le diagnostic est avant tout clinique mais il repose sur la recherche de BK et la biopsie exérèse permet mieux d'isoler le BK et d'objectiver une histologie évocatrice.

- **Clinique** :

Dans un premier temps se développe de façon insidieuse une tuméfaction non douloureuse sans modification de revêtement cutané ; avec la progression de l'infection, les ganglions deviennent indurés, fluctuants et se futilisent dans 10% des cas laissant sourdre un pus blanchâtre (caséum).

II.2.4.4. La tuberculose ostéoarticulaires :

II.2.4.4.1. Mal de Pott (La spondylodiscite tuberculeuse) :

C'est une maladie très fréquente dans les pays sous-développés. Elle se localise de préférence sur les lésions osseuses préexistantes et articulations portantes telles que (rachis, hanches, genoux…). La tuberculose ostéoarticulaire représente 3 à 5 % des tuberculoses et 15 % des tuberculoses extra-pulmonaires. L'atteinte tuberculeuse du rachis **(Mal de Pott)** est la plus fréquente des ostéo-arthrites tuberculeuses, c'est une atteinte de la partie antérieure du corps vertébral. Le BK peut atteindre une ou plusieurs vertèbres par voie hématogène. Il provoque une nécrose caséeuse des bords ou du stromades corps vertébraux. La moelle et les racines nerveuses peuvent être lésées par des abcès intrarachidiens ou des lésions osseuses.

- **Clinique :**

Le processus tuberculeux est généralement lent, et la clinique pauvre. Le mode de début est habituellement progressif, subaiguë ou chronique. Le principal symptôme est la douleur rachidienne localisée et continue, aggravatrices.

II.2.4.4.2. Arthrites :

Il s'agit de mono arthrite chronique, débutant insidieusement, peu ou pas douloureuse, s'accompagnent de destruction articulaire. Les articulations les plus souvent touchées sont celle de la hanche; du genou; du coude et du poignet. La moitié des patients ont simultanément un TBP.

II.2.4.4.3. Ostéites :

Moins fréquente; elles siègent électivement au niveau des os long et s'accompagne parfois d'abcès froids. Comme les arthrites, elles se distinguent des infections à germes banales par l'importance de destruction observée à la radiographie.

II.2.4.5. la tuberculose cutanée :

La tuberculose cutanée peut revêtir différents aspects anatomo-cliniques. Les formes cliniques les plus fréquentes sont **le lupus tuberculeux (lupus vulgaris)** et **les scrofulodermes**.

Les différentes formes cliniques de cette maladie vont surtout dépendre du terrain, principalement de l'immunité du patient vis-à-vis du bacille de Koch, du mode d'inoculation à la peau et de la quantité de l'inoculum bactérien.

II.2.4.6. la tuberculose urogénital :

C'est la TEP la plus fréquente dans les pays de l'Europe. Elle affecte les reins, les uretères, la vessie, les organes génitaux. Chez l'homme elle est urinaire ou génito-urinaire alors que chez la femme elle est urinaire ou génitale et est responsable de 10% des stérilités féminines dans le tiers monde.

II.2.4.7. Autres localisations rares :

Elles sont très rares, voire exceptionnelles dans les pays industrialisés mais restent toujours d'actualité dans nos pays : **La tuberculose laryngée, l'otite tuberculeuse, une atteinte tuberculeuse des glandes surrénales, différentes atteintes oculaires tuberculeuse.**

II.2.4. La miliaire tuberculeuse :

La tuberculose miliaire est une tuberculose disséminée qui atteint tous les organes et ne se limite pas aux poumons.

Elle est purement radiologique, correspond à une dissémination hématogène de BK Dans les deux champs pulmonaires, soit à partir d'une infection récente, soit à partir de la réactivation d'un foyer ancien. Elle réalise à la télé thorax de fines images micronodulaires en **« grains de mil »** de 1 à 3 mm de diamètre. Les lésions tuberculeuses s'étendent à un grand nombre d'organes ; d'où le terme de ''tuberculoses disséminées''. C'est une forme grave mettant enjeu le pronostic vital. Elle représente moins de 2% des tuberculoses et environ **10%** des tuberculoses extra-pulmonaires. **(BOUIZEM et CHELLALI, 2010)**

- **Clinique :**

- Dyspnée : elle n'est pas constante.
- Toux sèche.
- Nausées, diarrhée, douleurs abdominales trompeuses.

Altération de l'état général, avec anorexie, asthénie et amaigrissement.

- Fièvre à 39-40 °C permanente en plateau, parfois marqué par des oscillations dans la journée; et parfois elle est bien tolérée.

II.2.4.1. Pathogénie :

Elle se réalise par 3 mécanismes :

- **Dissémination Hématogène :**

- Elle est la (+) fréquente.

- Elle se fait habituellement à partir d'un foyer caséeux préexistant, d'où les bacilles pénètrent par effraction dans un vaisseau et vont ensemencer les différents organes. **(BOUIZEM et CHELLALI, 2010)**

- **Dissémination Bronchogène:** Elle se fait,

- Soit par ouverture d'une caverne.
- Soit par fistulisation ganglionnaire dans une grosse bronche.

- **Dissémination Lymphatique:** elle est rare.

II.3. Les différentes méthodes diagnostiques de la tuberculose :

II.3.1. Tests de diagnostics immunologiques :

II.3.1.1. L'intradermoréaction à la tuberculine :

L'IDR ou test de Mantoux a été le premier test mis au point pour le diagnostic immunologique de la tuberculose. Il consiste en l'injection intradermique de tuberculine.

La tuberculine est un dérivé protéinique purifié (PPD), préparée à partir d'un broyât de *M. tuberculosis* et contient donc des fractions protéiques poly antigéniques, plus d'une centaine d'antigènes communs à de nombreuses espèces mycobactériennes dont *M. bovis* utilisé pour le vaccin B.C.G et toutes les mycobactéries environnementales ou non tuberculeuses (MNT).

Son injection intradermique provoque chez le sujet infecté la libération de lymphokines à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire de type retardé (type IV).

- **Lecture du test :**

Elle se fait 3 à 4 jours après l'injection et comporte l'observation de la réaction sur la peau et la mesure de cette réaction, L'observation de la peau au point d'injection montre différents aspects :

- Soit la peau est normale,
- Soit elle est surélevée par une papule plus ou moins rouge en son centre.

Cette papule est parfois entourée d'une grande aréole rouge ou surmontée de quelques phlyctènes.

La mesure du résultat du test doit se faire avec palpation de la réaction ce qui permet de repérer les contours indurés de la papule (et non de la rougeur) que l'on marque avec un crayon. On mesure ensuite le diamètre transversal de l'induration à l'aide d'une réglette transparente. **(Ait-Khaled et Enarson, 1999)**

Le résultat du test est toujours exprimé en mm (voir annexe n °01)

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine n'est pas une preuve de la nature tuberculeuse de l'affection. Plusieurs réactions sont capables d'induire des réactions faussement positives : Injection trop profonde, une lecture tardive ou sous-estimée, immunodépression ou infection récente et la vaccination BCG. **(Ait-Khaled et Enarson, 1999)**

II.3.2. Diagnostic bactériologique :

II.3.2.1. Méthodes c1assiques :

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose repose sur l'isolement des bacilles de la tuberculose :

Mise en évidence de l'acido-alcoolo-résistance des bacilles après coloration de Ziehl-Nielsen.

Mise en culture sur milieu de Lowenstein Jensen.

Identification biochimique et antibiogramme selon la méthode des proportions.

II.3.2.2. Nouvelles techniques bactériologiques :

De nouvelles techniques sont actuellement disponibles qui tendent à diminuer les délais des méthodes classiques. Il s'agit de :

La détection radiologique en milieu liquide

Systèmes automatisés de détection de la croissance mycobactérienne, une évolution en termes de rapidité de diagnostic .Nous prendrons l'exemple de la détection radiométrique en milieu liquide par le système Bactec® (Becton Dickinson). Ce système permet de réduire le temps d'obtention des premiers résultats à un délai de 7 à 10 jours comparativement aux

2 à 4 semaines nécessaires au développement d'une culture sur milieu solide. Cependant, elle est coûteuse et ne peut être utilisée en routine dans tous les laboratoires **(Godreuil, 2003)**

II.3.3. Diagnostic moléculaire : (Godreuil, 2003)

II.3.3.1. Sondes nucléiques :

Les techniques d'hybridation avec des sondes spécifiques ont démontré leur intérêt pour l'identification des cultures mycobactériennes qui est ainsi réalisée en quelques heures.

Mais ça nécessite un appareillage coûteux et reste réservé à quelques laboratoires hautement spécialisés.

II.3.3.2. Méthodes d'amplification génique :

Les méthodes d'amplification génique comme la PCR consistent à amplifier et à détecter une séquence nucléique spécifique. Le processus est puissant et rapide car il s'affranchit du temps de génération des bacilles en ne mettant en œuvre que des réactions enzymatiques.

Ces méthodes ont donc la potentialité d'identifier spécifiquement les bacilles de la tuberculose en quelques heures, directement dans les échantillons cliniques sans que le préalable d'une culture bactérienne soit nécessaire. **(D, A. S. M. et Rauf.,2001)**

Ces méthodes sont donc très prometteuses quant à la réduction des délais nécessaire aux examens bactériologiques. Cependant, leur application aux échantillons cliniques n'a pas encore fait la preuve de leur efficacité et présente des défauts de sensibilité comme de spécificité.

II.3.4. Diagnostic Sérologique :

Les tests sérologiques actuellement commercialisés sont d'interprétation incertaine: leur emploi n'est pas recommandé à l'état actuel.

II.3.5. Diagnostic histologique et cytologique :

Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence du follicule tuberculeux. Ce dernier n'est pas spécifique mais il constitue un argument de diagnostic majeur.

La technique cytologique faite par une aspiration du matériel cellulaire des adénopathies cervicales à travers une fine aiguille, puis étalée et fixée sur une lame de verre de microscope reste toujours un diagnostic d'orientation.

II.3.6. Diagnostic radiologique : La radiographie oriente le diagnostic dans la plupart des cas de tuberculose. Les signes radiologiques sont très variables, intérêt important dans l'orientation de diagnostic. Le diagnostic définitif est fondé sur l'isolement ou la culture du bacille.

II.4. Traitement de la tuberculose :

Le traitement de toutes les formes de tuberculose repose sur la prise régulière d'antibiotiques. Le repos et l'arrêt des activités professionnelles sont décidés en fonction de l'état clinique et/ou de la situation sociale du malade**. (Emery, 1996), (Small, 1991)**

II.4.1.Traitement curatif : basé sur l'application d'une chimiothérapie dans le but de guérir le malade et éviter les complications ainsi Interrompre la transmission des bacilles.

La chimiothérapie : (Huchon, 1997), (Jouveshomme, 1997)

- Association initiale de deux à quatre produits selon la forme à traiter.
- Prise unique quotidienne pour obtenir le pic sérique le plus élevé possible; à jeun pour une absorption digestive optimale.
- Adéquation de la posologie aux fonctions rénale et hépatique.
- Surveillance régulière clinique, biologique et bactériologique.

✓ Les cinq médicaments antituberculeux majeurs sont : l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide, l'éthambutol et la streptomycine.

Le régime **2 RHZE / 4RH**, est un traitement standard qui fait appel aux antibiotiques de la tuberculose extra pulmonaire. Dits de « première ligne ». Ou un régime de **2 RHZ / 4RH** pour la tuberculose pulmonaires **(Voir annexe n°02). (Comité médical national, 2011)**

Ou bien le traitement pédiatrique, qui suis un régime de : 2RHZ pédiatrique/4RH pédiatrique : le régime du traitement et les doses varient selon les poids.

- L'isoniazide et la rifampicine : sont les plus puissants et représentent des médicaments majeurs, hautement bactéricides. Actifs contre tous les types de bacilles

- La streptomycine est très active sur les bacilles extracellulaires qui se multiplient très rapidement.

-Le pyrazinamide ; est essentiellement actif en milieu acide contre les bacilles intracelllaires qui se multiplient lentement en association à trois autres antituberculeux majeurs, il permet de raccourcir la durée du traitement. **(Comité médical national, 2011)**

- Ethambutol (E) : est bactériostatique, sa diffusion semble bonne y compris à travers la barrière méningée et il semble pénétrer la membrane macrophagique. Il est éliminé par voie urinaire et doit être évité en cas d'insuffisance rénale.

II.4.2. Traitement préventif :

II.4.2.1. L'amélioration du niveau de vie :

La tuberculose est une maladie de la pauvreté et des mauvaises conditions d'hygiène. Elle est donc combattue par l'élévation du niveau de vie et par l'éducation sanitaire des populations **(Diallo,2006)**

II.4.2.2. Le dépistage et le traitement des sujets contacts :

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

II.4.2.3. La vaccination par le BCG :

L'injection du vaccin BCG permet à l'organisme d'acquérir une immunité contre le bacille de Koch équivalente à celle qui est obtenue après une primo-infection.

La protection apportée par le BCG est de 50%. Les études effectuées dans de nombreuses régions du globe montrent que la vaccination par le B.C.G. des nouveau-nés et des enfants d'âge préscolaire permet, lorsqu'elle est bien pratiquée, de les protéger efficacement contre toutes les formes de la tuberculose infantile et spécialement contre les formes graves et parfois mortelles de la maladie (méningite ou miliaire tuberculeuses).

Toutefois, il ne protège pas de façon fiable contre la tuberculose pulmonaire, qui représente la plus grande part de la charge de la maladie dans le monde. Par ailleurs, les conditions d'utilisations du BCG, exclusivement chez les enfants, ne permettent pas d'explorer son efficacité à l'adulte. **(Dautzenberg, 2003)**

II.4.3. Autres méthodes préventives :

- Chimioprophilaxie pour les sujets contacts ayant des tests tuberculiniques négatifs.
- Traitement systématique des patients présentant des images évocatrices du diagnostic et n'ayant jamais été traitées.
- Isolement des patients contagieux et déclaration obligatoire de tous les cas aux programmes officiels de prévention.

Partie II : Matériels et méthodes

I. Etude épidémiologique de la répartition des cas de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire dans la Wilaya de Médéa :

Notre étude épidémiologique était rétrospective et la métholologie suivis pour la réaliser est :

I.1. Méthodologie :

I.1.1.Type d'étude : notre étude est basée sur la répartition des cas de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire dans la Wilaya de Médéa, allant de l'année 2004 à 2016 ; soit une période de douze ans.

I.1.2. Lieu d'étude : on a récolté les données statistiques concernant la tuberculose maladie dans la Wilaya de Médéa à partir de la direction de la santé et de la population et de la réforme hospitalière (DSP), service de prévention.

On a répartis les cas de tuberculose selon plusieurs paramètres et on compte analyser statistiquement les résultats.

I.1.3. Population d'étude :

Notre étude a porté sur l'ensemble des cas déclarés comme malades et enregistrés dans les registres de DSP.

I.1.4. Exploitation des données :

Les données ont été analysées sur Epi -info avec une marge de signification $p \leq 0,05$. (Toute différence inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement Significative).

La saisie des données a été effectuée sur le logiciel Excel 2013. Les moyennes et les pourcentages ont été comparés à l'aide du test Anova suivant leurs conditions d'applicabilité.

II. Etude histologique :

L'examen anatomopathologique est effectué selon trois modalités : la biopsie, les pièces opératoires et l'autopsie. Il confirme le diagnostic si la bactériologie est inefficace ou alors peut aider la bactériologie.

II.1. Type d'étude :

Notre travail est une étude anatomopathologique fondée sur une analyse histologique réalisée sur de multiples échantillons des ganglions présentant des lésions tuberculeuses récoltés à partir des bovins atteints de la tuberculose.

II.2. Population d'étude : Notre étude a porté sur l'ensemble des 10 bovins abattus au niveau de l'abattoir de Médéa à découverte fortuite de tuberculose après inspection vétérinaire de l'abattage par un examen post mortem.

II.3. Lieu d'étude :

II.3.1. Récolte des échantillons : La récolte des 15 échantillons est passée au niveau d'un abattoir qui se situe dans La wilaya de Médéa. Daïra de Médéa. Commune de Médéa. En dehors de l'agglomération (1 Km).

II.3.2. Réalisations des coupes histologiques : c'était au niveau du Laboratoire du service d'anatomie et de cytologie pathologique de l'EPH (Etablissement Public Hospitalier MOHAMAED BOUDIAF de Médéa).

II.4. Période d'étude :

Notre étude a déroulé dans la période suivante :

La récolte des échantillons au niveau de L'abattoir de MEDEA étais : à partir du 18 décembre 2016 au 08 mars 2017.

La réalisation des coupes histologiques a été effectuée au niveau du laboratoire du service d'anatomie pathologique à partir de 14 Mars 2017 au 11 avril 2017.

II.5. Matériels :

II.5.1. Matériels utilisés à l'abattoir : (voir annexe n°07)

II.5.1.1. Animaux participant à l'étude à l'abattoir :

Les animaux abattus proviennent de nombreuses régions autour de Médéa. Le nombre de bovins abattus par jour varie selon les saisons, Les périodes de fêtes religieuses…

II.5.1.2. Caractéristiques des animaux étudiés :

Les animaux sont des bovins de race locale (pie noire, pie rouge), âgés de 18 mois à 9 ans et de sexes mâle et femelle**.**

II.5.1.3. Fiche d'enquête :

Une fiche d'enquête a été utilisée pour l'enregistrement des données individuelles des bovins **(voir annexes n°03).**

❖ **Tableau 01 : Un tableau représentant la répartition des bovins par sexe, âge, et race ainsi les différents ganglions (pathologiques et normaux) prélevés :**

					Type de ganglion prélevé	
Nombre d'échantillons	**Sexe**	**Age**	**Etat**	**Robe**	**Des ganglions pathologiques**	**Des ganglions normaux**
001 P	Male	2 ans	maigre	Pie noire	Ganglion manubrial	
002 P	Femelle VL	3 ans	moyen	Pie noire	Ganglion parotidien de la tête	
003 P	Male	2 ans	maigre	Pie noire	Ganglion de La carcasse	
004 P	Femelle VL	9 ans	moyen	Pie rouge	Ganglion bronchique gauche cardiaque	
005 P	Femelle VL	8 ans	moyen	Pie noire	Ganglion rétropharyngien de la tête	
006 P	Femelle VL	8 ans	moyen	Pie rouge	ganglion (poumon/cœur)	
007 P	Femelle VL	8 ans	moyen	Pie rouge	Ganglion mésentérique	
008 P	Male taurillon	18 mois	moyen	Pie rouge	Ganglion mésentérique	
009 P	Male taurillon	18 mois	moyen	Pie rouge	Ganglion rétropharyngien de la tête	
010 P	Male	7 mois	moyen	Pie rouge	Ganglion mésentérique	
001 N	Femelle VL	6 ans	moyen	Race locale		Ganglion manubrial
002 N	Femelle VL	6 ans	moyen	Race locale		Ganglion parotidien de la tête
003 N	Femelle VL	6 ans	moyen	Race locale		La carcasse
004 N	Femelle VL	6 ans	moyen	Race locale		Ganglion bronchique gauche cardiaque
005 N	Male	3 ans	moyen	Pie rouge		Ganglion rétropharyngien de la tête

P : pathologique ; N : normale ; VL : vache laitière

II.5.2. Matériels et produits utilisés au laboratoire :

Il s'agit du matériels et produits d'un laboratoire du service d'anatomie pathologique.

II.5.2.1. Gros matériel :

On peut en citer :

-Un distributeur de paraffine (TISSUE-TEK DISPENSING CONSOLE) à 2 chambres chaudes et une chambre froide (TISSUE-TEK CRYO CONSOLE).

- Un microtome (Leica RM 2235).
- Une étuve (Sakura).
- Un microscope optique (Leica DM 750).
- Un bain-marie.
- Un réfrigérateur.
- Une plaque chauffante.
- Un automate de déshydratation (Leica 1020).
- La hotte.

II.5.2.2. Petits matériels et les divers produits chimiques utilisés au laboratoire (voir annexe n°08)

II.5.3. Période d'enquête au laboratoire :

Le travail au laboratoire a été réalisé du 14 mars 2017 jusqu'au 11 avril 2017.

II.6. Méthodes :

II.6.1. A l'abattoir :

Le recueil des informations et des prélèvements pour des analyses de laboratoire a été réalisé au cours de notre stage pratique au niveau de l'abattoir de Médéa.

Pour chaque bovin, et après abattage on détectait visuellement la présence ou l'absence de lésions à base d'un examen post mortem de différents ganglions **(voir annexe n°05)** dont on a prélevé ceux qui présentent des lésions tuberculeuses et quelques cas normaux.

Après l'abattage, les renseignements relatifs aux échantillons prélevés de chaque animal ont été recueillis et mentionnés sur des fiches individuelles, on prend toutes les informations possible sur l'animal (la race, le sexe, l'âge), Ces informations sont rapportées et résumées dans le tableau ci-dessus **(Voir le tableau n°01).**

II.6.1.1 La réalisation des prélèvements :

Pour l'analyse histopathologique, Au total 15 prélèvements de ganglions bovins présentant des lésions tuberculeuses (ganglions: mésentériques, rétropharyngiens, manubrial…) ont été effectués très minutieusement pour ne pas altérer l'architecture de l'organe et de telle sorte que l'échantillon prélevé comporte en la partie lésée.

D'autres prélèvements des ganglions normaux (Control) ont été réalisés 5 ganglions

Une fois prélevés, on a mis immédiatement les échantillons dans les flacons de 50 mL contenant un liquide fixateur (formol 10%) **(Voir annexe n°04)** ce dernier permet de conserver la structure du tissu dans un état aussi proche que possible de l'état vivant. Ensuite, on a étiquetés et identifiés les flacons par un numéro d'ordre de l'animal puis acheminés au laboratoire.

II.6.1.2. Rôle de la fixation :

Elle a pour buts :

La conservation des structures et le durcissement des tissus.

Elle s'oppose en effet à l'autolyse des constituants cellulaires sous l'effet des enzymes, évite aussi la putréfaction (ou décomposition post-mortem) et cytolyse.

La protection contre l'attaque bactérienne.

Les tissus sont placés dans un volume de fixateur équivalent à 10 fois le volume de la pièce.

Les prélèvements sont laissés en place dans le liquide fixateur au minimum pendant 24 heures afin de permettre une bonne imprégnation. On prend en considération la taille des organes pour plus ou moins ajouter le temps de fixation.

II.6.2. Au laboratoire :

II.6.2.1. L'étude macroscopique :

Les échantillons fixés sont numérotés de façons ordonnés, ils sont transportés au laboratoire où l'on effectue la recoupe proprement dite.

Une étude macroscopique est faite sur les prélèvements en présence d'un médecin pathologiste afin d'étudier l'état, l'aspect et la mensuration de chaque pièce à l'œil **(voir tableau n°02).**

Ces dernières sont recoupées en fragments de petite taille sous la hotte et mises dans des cassettes en plastiques numérotées et à usage unique qui sont ensuite placées dans l'appareil de déshydratation.

Pour éviter de malaxer l'organe, il faut le couper avec un instrument bien tranchant.



Photo n° 01 : Préparation à l'étude macroscopique après fixation des échantillons dans le formol.

Observation macroscopique des ganglions normaux (contrôles) et identification des cassettes :

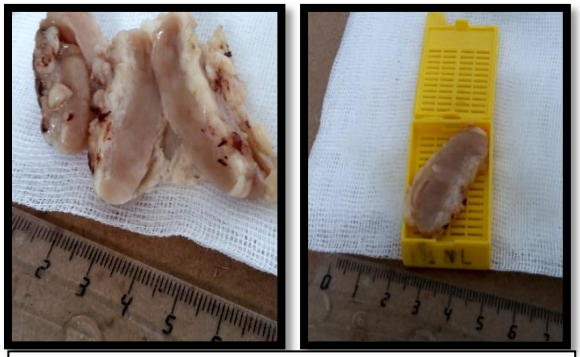


Photo n° 02 : Le ganglion manubrial contrôle (cas n°001 N).

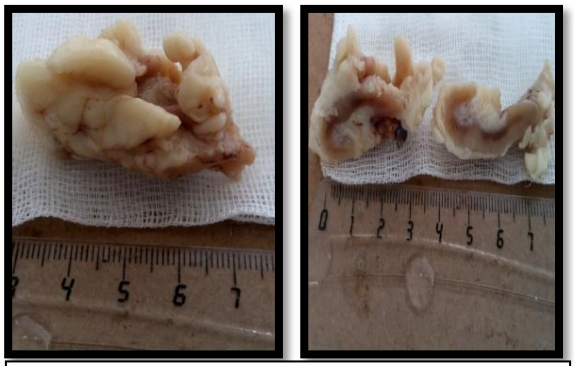


Photo n° 03 : Le ganglion parotidien de la tête (cas n°002 N).



Photo n° 04 : Le ganglion de La carcasse (cas n°003 N)



Photo n° 05 : Le ganglion bronchique gauche cardiaque (cas n°004 N)

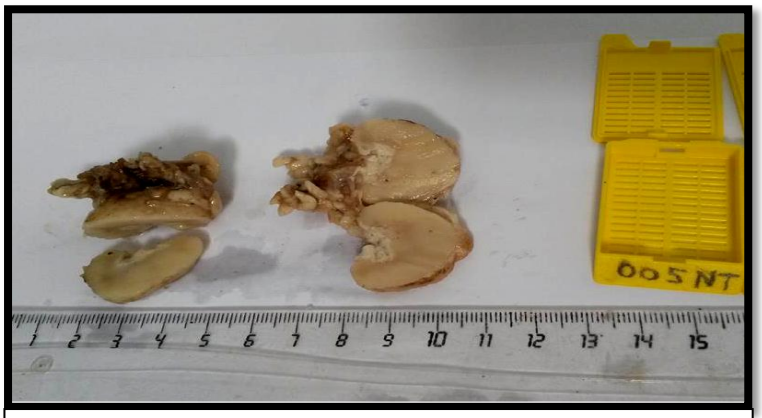


Photo n° 06 : Le ganglion rétropharyngien de la tête (cas n°005 N).

Observation macroscopique des ganglions pathologiques et identification des cassettes :

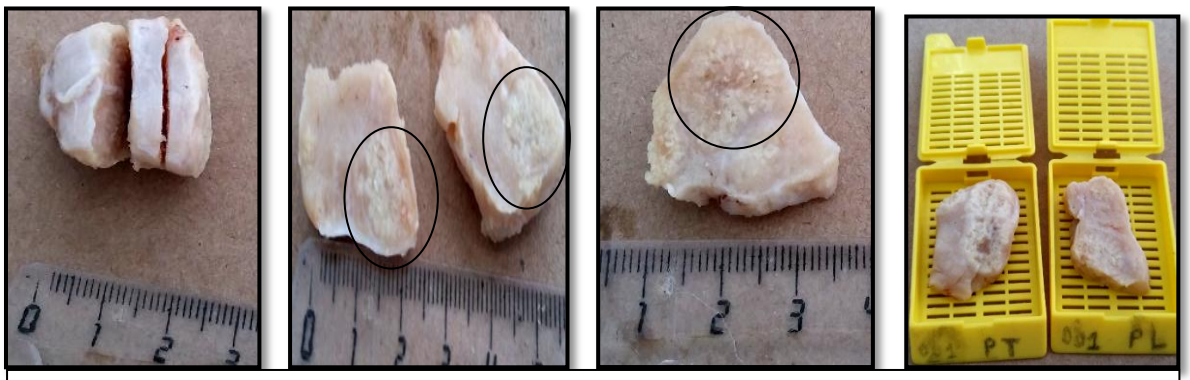


Photo n° 07 : Le ganglion manubrial pathologique présentant des adénopathies calcifiées avec un foyer nécrotique (cas n°001 P).

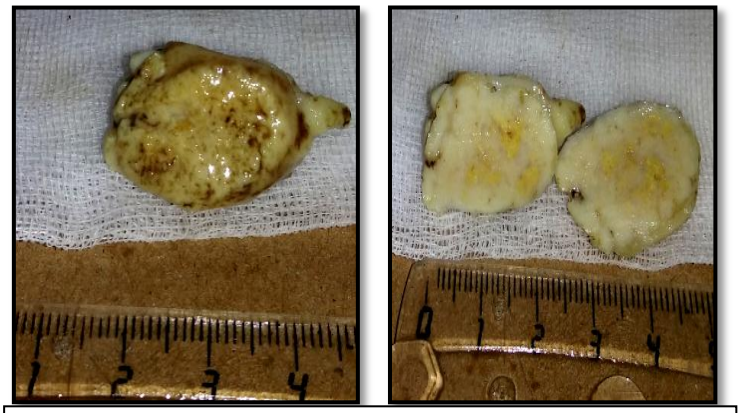


Photo n° 08 : Le ganglion parotidien pathologique de la tête présentant des adénopathies avec des foyers de nécroses caséeuses (cas n°002 P).

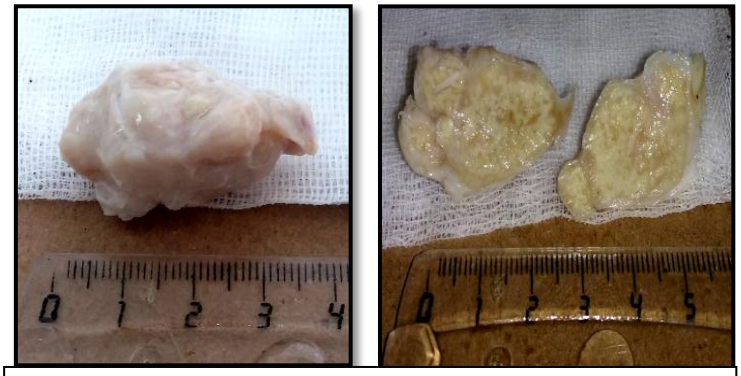


Photo n° 09 : Le ganglion de La carcasse avec des foyers fibreux (cas n°003 P).

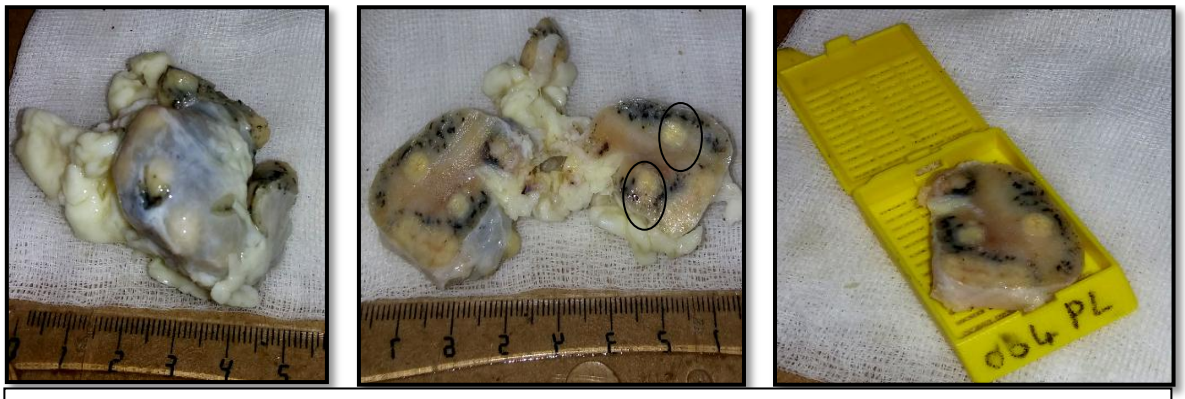


Photo n° 10 : Le ganglion bronchique gauche cardiaque pathologique présentant une adénopathie avec des foyers fibreux et nécrotique (cas n°004 P).

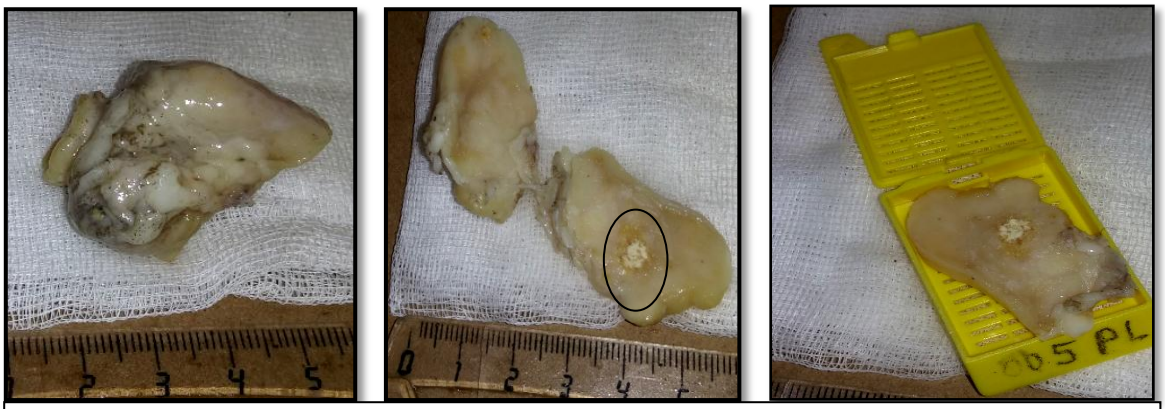


Photo n°11 : Le ganglion rétropharyngien de la tête présentant une adénopathie avec la présence de foyers de nécrose (cas n°005 P).

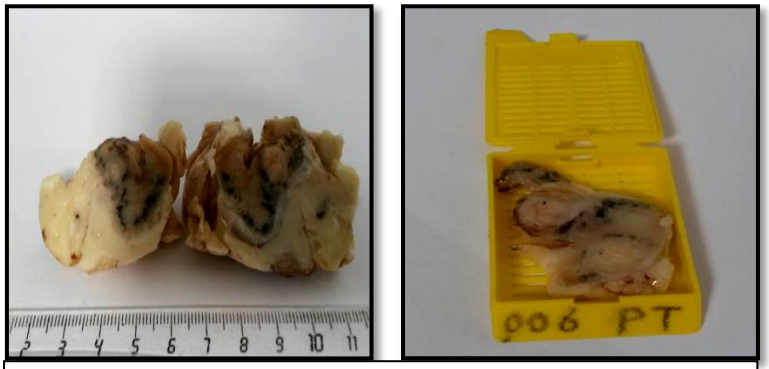


Photo n°12 : Le ganglion (poumon/cœur) présentant une adénopathie avec un foyer de nécrose (cas n°006 P).

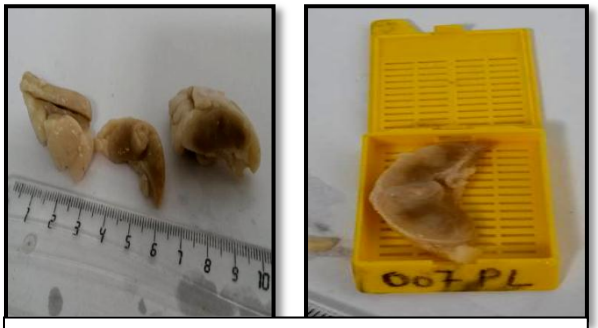


Photo n°13 : Le ganglion mésentérique de nécrose présentant une adénopathie avec des foyers de nécrose. (Cas n°007 P).



Photo n°14 : Le ganglion mésentérique présente une adénopathie avec un foyer fibreux de nécrose calcifiée (cas n°008 P).

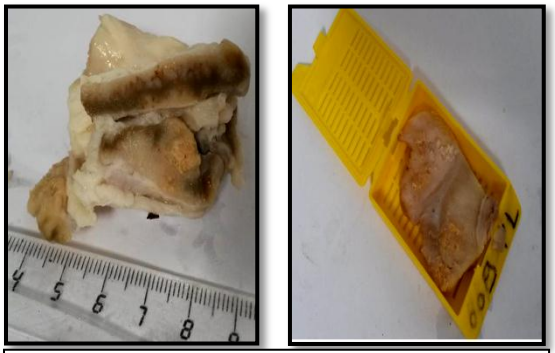


Photo n°15 : Le ganglion rétropharyngien de la tête présentant une adénopathie avec présence d'un foyer de nécrose calcifié. (Cas n°009P)

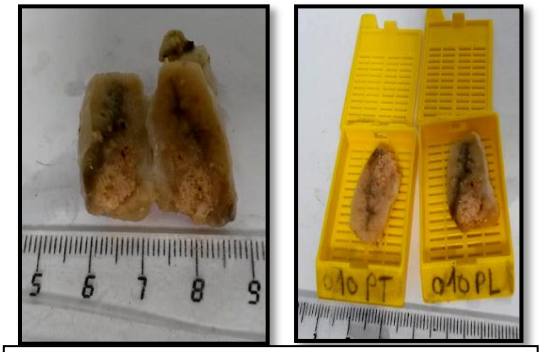


Photo n°16 : Le ganglion mésentérique présente une adénopathie avec présence d'un foyer de nécrose très calcifiée cas n°010 P).

❖ **Tableau n°02 : Un tableau représentant l'interprétation macroscopique de l'aspect des différents ganglions :**

Nombre d'échantillons	Aspect du ganglion
001 P	Le ganglion manubrial présente une adénopathie qui mesure (3.5cm) calcifiée, coupe du grand axe à tranche de section montre des foyers de calcification avec un foyer nécrotique de (1.3cm).
002 P	Le ganglion parotidien de la tête présente une adénopathie qui mesure (3x1.7cm) encapsulé avec présence de foyers de nécrose de couleur blanche jaunâtre.
003 P	Le ganglion de La carcasse présente une adénopathie qui mesure (3.8x2.5cm) encapsulée à l'ouverture aspect fibreux blanchâtre hétérogène avec des foyers fibreux.
004 P	Le ganglion bronchique gauche cardiaque présente une adénopathie qui mesure (4cm) encapsulée à l'ouverture présence de foyers blancs jaunâtre fibreux et nécrotique.
005 P	Le ganglion rétropharyngien de la tête présente une adénopathie qui mesure (3.5cm) avec la présence de foyers de nécrose à l'ouverture aspect fibreuse blanchâtre.
006 P	Le ganglion (poumon/cœur) est enrobé, il présente une adénopathie qui mesure (3x3.5cm) siège d'un foyer de nécrose de (0.5cm).
007 P	Le ganglion mésentérique présente une adénopathie qui mesure (5x2cm) avec présence de deux foyers de nécrose.
008 P	Le ganglion mésentérique présente une adénopathie qui mesure (3x2cm) avec présence d'un foyer fibreux de nécrose calcifiée de (1.5cm)
009 P	Le ganglion rétropharyngien de la tête présente une adénopathie qui mesure (3.5x3cm) avec présence d'un foyer de nécrose calcifié.
010 P	Le ganglion mésentérique présente une adénopathie qui mesure (2.5x2cm) avec présence d'un foyer de nécrose très calcifiée.
001 N	Le ganglion manubrial est hypertrophié, la coupe du grand axe montre à l'ouverture aspect plein grisâtre homogène.
002 N	Le ganglion parotidien de la tête est allongé fusiforme d'aspect homogène.
003 N	Le ganglion de La carcasse mesure (3x2cm), il est dépourvu de nécrose.
004 N	Le ganglion bronchique gauche cardiaque est d'aspect homogène et dépourvu de foyers de nécrose.
005 N	Le ganglion rétropharyngien de la tête est d'aspect homogène, il mesure (2.5x2cm).

II.6.2.2. Circulation :

Pour fournir des coupes histologiques, les tissus doivent avoir une certaine consistance et rigidité pour cela, les pièces sont plongées dans une série de bacs adéquats afin d'obtenir une Rigidité suffisante pour la confection des coupes.

La circulation est divisée en 3 étapes :

II.6.2.2.1. La déshydratation :

Les casettes sont misent dans un appareil de déshydratation comportent des alcools a différents pourcentages de 50° à 96°.

La déshydratation permet de débarrasser l'eau contenue dans le tissu. Elle comporte une série d'étapes (**Tableau n°03)** qui se déroulent dans un appareil à circulation automatique (Leica 1020) et qui assure une agitation continuelle des paniers contenant les cassettes. Il s'agit d'un appareil à bains multiples.

Disposé en cercle, le panier contenant les cassettes est suspendu à un système mobile qui le transporte d'un bain à l'autre selon un programme prédéterminé. Le système de transport est construit de telle manière que le panier subisse une agitation pendant toute l'opération qui dure 24 heures.





Photo n°17 : Un panier d'acier pour mettre Les cassettes à l'intérieur.

Photo n°18 : L'appareil de déshydratation.

II.6.2.2.2. Eclaircissement :

Cette étape, également appelée désalcoolisation, consiste à remplacer l'alcool présent dans les tissus par un liquide miscible avec la paraffine.

L'alcool est remplacé par un agent éclaircissant qui est le xylène.

II.6.2.2.3. Imprégnation :

Le but de l'imprégnation est de donner au tissu une consistance homogène, un durcissement, et une rigidification.

Cette étape consiste à éliminer l'agent éclaircissant du tissu et à le remplacer par de la paraffine fondue, qui nécessitant d'être à l'état liquide pour pouvoir pénétrer correctement dans les tissus à une température proche du point de fusion de la paraffine aux environs de 56°C.

L'appareil à circulation automatique (Leica 1020) comporte au total 12 bains :

❖ **Tableau n° 03 : Etapes de déshydratation (circulation)**

Etapes	Opérations	Bains	Durée
1	**Fixation**	Formol 10%	2 heures
2	**Post-lavage**	Eau courante	2 heures
3	**Déshydratation**	Alcool à 50°	2 heures
4		Alcool à 60°	2 heures
5		Alcool à 70°	2 heures
6		Alcool à 80°	2 heures
7		Alcool à 90°	2 heures
8		Alcool absolu à 96°	2 heures
9	**Eclaircissement**	xylène	2 heures
10		xylène	2 heures
11	**Imprégnation**	Paraffine	2 heures à 60°C
12		Paraffine	2 heures à 60°C

II.6.2.3. L'inclusion en paraffine :

L'inclusion dans un bloc de paraffine suit la circulation c'est une étape qui consiste à incuber les tissus imprégnés dans des blocs à partir d'un milieu d'inclusion (paraffine). Elle donne au prélèvement un support externe à la fois pendant et après la coupe pour permettre de réaliser des coupes fines au microtome.

Elle rend les manipulations plus aisées. Et permet d'entreposer les pièces et de les identifier plus facilement. Elle assure également une meilleure conservation pendant de longues périodes.

On met les cassettes dans un appareil à 2 chambres chaudes (TISSUE-TEK DISPENSING CONSOLE) qui contient de la paraffine fondue à la température de 60°C. On fait retirer les échantillons des cassettes et les déposer au centre des moules métalliques de taille adaptée, à l'aide d'une pince, en veillant à orienter correctement la pièce selon l'incidence de la coupe désirée, par la suite la paraffine est coulée de manière à faire le plein du moule qui contient l'échantillon.

Ensuite on laisse refroidir les moules sur une plaque de refroidissement (TISSUE-TEK CRYO CONSOLE).Le plus rapidement possible pour permettre le durcissement de la paraffine.

Après refroidissement, on obtient un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse.

Une fois la paraffine est solide, les blocs peuvent être démoulés et stockés au congélateur.



Photo n°19 : Mise en bloc.



Photo n° 20: Refroidissement des moules.

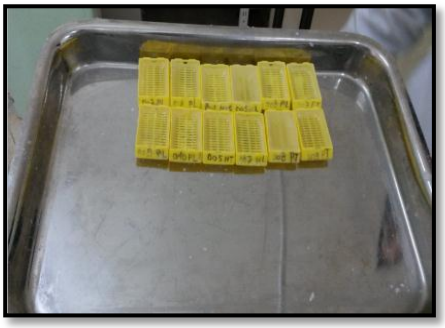


Photo n° 21: Blocs mis au congélateur

II.6.2.4. La coupe :

II.6.2.4.1. Confection des coupes/ microtomie :

Les coupes histologiques se font à l'aide d'un appareil appelé microtome (LEICA RM2235).

Sur le microtome, on positionne le bloc refroidi sur le support selon la position de la lame du microtome, on débloque le volant et la réalisation des coupes en série est rendue possible grâce au rasoir du microtome placé sur le porte rasoir.

On débute par un dégrossissement à partir de 15 à 30 micromètres (µm) puis on fait réduire progressivement l'épaisseur jusqu'à atteindre le tissu enfui dans la paraffine et en augmentant progressivement la vitesse jusqu'à atteindre l'épaisseur 3 à 5µm.



Photo n°22: Coupe au microtome.

II.6.2.4.2. Etalement :

Après avoir réalisé les coupes, on identifie les lames avec un crayon de façon que l'identification soit la même que celle de la cassette correspondante.

Ensuite on place une goutte de l'eau sur la lame où on met le ruban, ce qui permet de faire un bon étalement des coupes, sans replis.

II.6.2.4.3. Séchage :

Par la suite, on laisse les lames séchées sur une plaque chauffante pendant 5 à 10 minutes régler de 60 C° à 100 C° puis on place les lames dans un porte lame et le mettre dans une étuve régler à 90 C° pendant 10 minutes.

Une fois séchées, les lames subissent la coloration.



Photo n°23 : séchage des lames sur la plaque chauffante.

II.6.2.5. la coloration :

Cette étape a pour objectif de permettre la différenciation entre les éléments tissulaires afin de mieux les identifier et d'apprécier les éventuelles modifications pathologiques.

Elle suit un sens inverse à celui de la déshydratation et de l'inclusion en paraffine.

Pour la coloration des coupes histologiques sur lames, on a utilisé La coloration à l'Hemalun-Eosine (HE), ou coloration de routine. Qui permet de mettre en évidence certains constituants cellulaires (noyau, cytoplasme) et les fibres de collagènes.

En effet, l'hemalun est un colorant nucléaire qui colore les noyaux cellulaires en violet plus ou moins intense ; tandis que l'éosine colore le cytoplasme en rose.

Elle comporte 5 phases qui consistent d'abord au déparaffinage des coupes sur lames dans le xylène puis à leur réhydratation dans l'alcool absolu. Avant la coloration, il y a un passage

des lames dans l'eau courante pour un rinçage de courte durée ensuite il y'aura la réaction de l'hématoxyline, suivi par un rinçage à l'eau courante.

La coloration prend fin avec l'éosine et on procède à un dernier rinçage à l'eau suivi par des bains d'alcool pour la Déshydratation et de xylène pour l'Eclaircissement.

La coloration au total se fait par une série de bains multiples comprenant 20 bains. **(Voir annexe n°09)**

D'une manière chronologique, ces différents bains sont représentés de manière synthétique dans le tableau suivant :

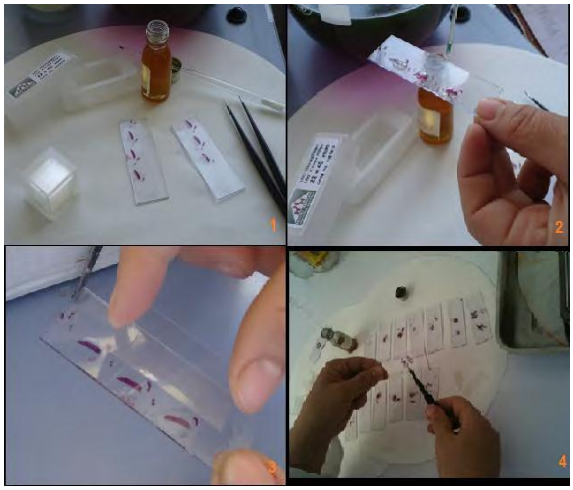
❖ **Tableau n°04 : Principales étapes de la coloration à l'Hémalun-Eosine (HE) :**

Etapes			Durée
1	**Déparaffinage**	xylène	3 minutes
2		xylène	3 minutes
3		xylène	3 minutes
4	**Réhydratation**	Alcool à 100°	3 minutes
5		Alcool à 96°	3 minutes
6		Alcool à 80°	3 minutes
7	**Rinçage**	Eau distillé	3 minutes
8	**Coloration**	Hemalun	6 minutes
9		Eau courante	3 minutes
10		Acide chlorhydrique (HCL)	Passage
11		Alcoolà 100°	3 minutes
12		Carbonate de lithium	3 minutes
13		Eau courante	3 minutes
14		Eosine	12 minutes
15		Eau courante	3 minutes
16	**Déshydratation**	Alcool à 96°	3 minutes
17		Alcool à 100°	3minutes
18	**Eclaircissement**	xylène	3 minutes
19		xylène	3 minutes
20		xylène	3 minutes

II.6.2.6. Le montage des lames:

Pour le montage lames/lamelles, d'abord on retire les lames du dernier milieu (xylène) puis on dépose une goutte de colle (Eukitt) sur ces lames qui sont rapidement recouvertes par les lamelles couvre-objet. La lamelle adhère rapidement à la lame en faisant un léger appui à l'aide d'une pince sur la lamelle pour la bien disposer et éviter la formation des bulles d'air qui risqueraient de produire un mauvais contraste de l'image de la coupe au microscope.

L'ensemble est laissé à l'air ambiant afin de permettre la fixation des lamelles sur les lames et séchage avant l'observation au microscope.



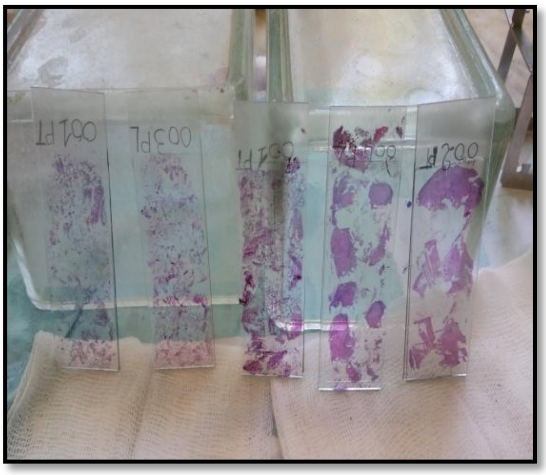


Photo n° 24 : Montage lame lamelle. **Photo n° 25 :** séchage des lames à l'air ambiante.

II.6.2.7. L'observation des coupes histologiques :

Les coupes histologiques préparées sont examinées au microscope optique.

Cette observation permet de lire et d'interpréter les éventuelles lésions microscopiques (nature, intensité, stades d'évolution) présentes sur les coupes histologiques. On commence d'abord par l'observation au faible grossissement (Gx4) pour apprécier l'architecture globale des tissus ganglionnaires et les modifications lésionnelles. Ensuite, on passe aux forts grossissements (Gx10, Gx40, Gx100) pour voir les détails du tissu examiné.

III. Etude bactériologique :

La qualité des résultats fournis par la bactériologie dépend en grande partie des conditions de recueil et de transport des prélèvements, de leurs répétitions et quelques fois de leur conservation.

La mise en évidence du bacille de la tuberculose par la microscopie ou la mise en culture constitue le diagnostic de certitude de la tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire.

III.1. Lieu d'étude : Notre étude a déroulé au niveau du Dispensaire Anti Tuberculeux (DAT) de MEDEA (Zoubairia), Service de contrôle de la Tuberculose et des Maladie Respiratoire, Laboratoire de Microscopie et de Culture.

III.2. Période d'étude : Notre étude bactériologique a duré du 28 mars 2017 à 20 Mai 2017.

III.3. Matériels :

III.3.1. Matériel biologique :

Crachat, tubage gastrique, liquide d'aspiration bronchique, urine, pus, liquide d'ascite.

Et d'autres matériels et produits chimiques **(voir annexe n°10)**

III.4. Méthodes :

III.4.1. Les techniques bactériologiques classiques :

Les méthodes classiques décrites, évaluées et appliquées de longue date restent les méthodes de références comportant différentes étape :

Mise en évidence de l'acido-alcoolo-résistance des bacilles après coloration de Ziehl-Nielsen.

Mise en culture sur milieu de Lowenstein Jensen.

III.4.1.1. Tuberculose pulmonaire :

III.4.1.1.1. Prélèvement :

III.4.1.1.1.a. Expectoration (les crachats) :

Prélevés le matin à jeun après un effort de toux profond afin de ramener les sécrétions bronchiques. Recueillis dans des flacons propres, à fermeture étanche et à large ouverture ; portant une étiquette (collé sur le pot et non sur le couvercle) avec nom et prénom du malade ainsi que son service demandeur.

La présence de bacilles dans les sécrétions respiratoires étant discontinue le prélèvement doit être répéter 3 jours de suite.

* la première après la consultation (Spot spicimen)
* la deuxième le matin au réveil (overnight spicimen)
* la troisième quand le malade ramène la deuxième (Spot spicimen)

Tout prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements, indiquant l'identité du malade, son âge et son adresse, ainsi que la nature et la durée du traitement antituberculeux reçu éventuellement avant le prélèvement.

III.4.1.1.1.b. Tubage gastrique :

Utilisé surtout chez les enfants et femmes (pas d'expectoration volontaires).

Il consiste à un recueil des secrétions bronchiques dans l'estomac déglutis par le malade durant la nuit à l'aide d'une sonde naso-gastrique ce qui nécessite une courte hospitalisation, Il se pratique le matin à jeun, avant le lever du patient, sur 3 jours consécutifs.

III.4.1.1.1.c. Autres prélèvements :

- Liquide d'aspiration bronchique

III.4.1.1.2. Examen microscopique :

III.4.1.1.2.a. Confection du frottis à partir d'un crachat :

* Sur une lame neuve (dégraissé et séchée) contenant le nom du malade.

* Prendre chaque lame par la partie où est gravé le numéro, la poser à cheval sur un support lame, la partie gravée tournée vers soi.

* Prendre le crachoir correspondant au numéro de la lame, l'ouvrir, poser le crachoir à droite du support de lames et poser à côté son couvercle.

* Passer l'anse métallique à la flamme en la portant au rouge et la laisser refroidir.

* Etaler sur la lame une parcelle muco purulente ou hémorragique à l'aide de l'anse de platine flambée de façon circulaire sur 2cm de long / 1cm de large **(Figure n °06).**

* le frottis doit être séché à l'air.

* Flamber l'anse métallique pour la stériliser avant de prendre un autre crachoir.

* Préparer les autres lames de la même façon.

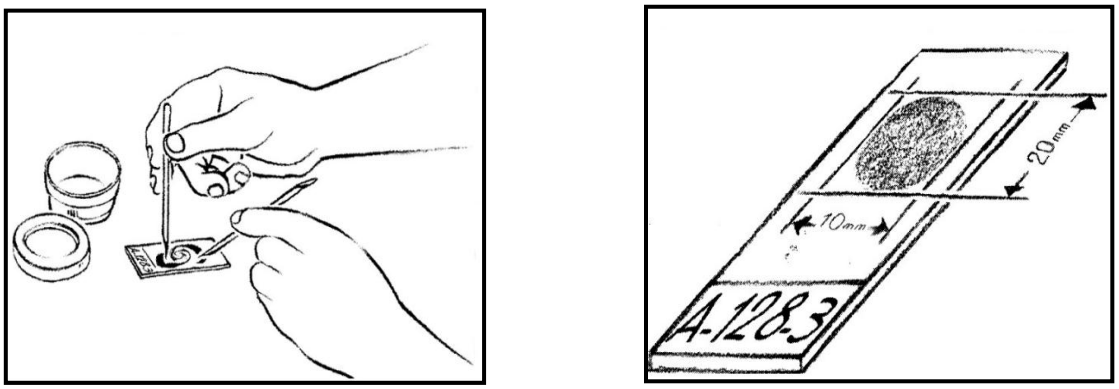


Figure n°06 : Confection du frottis à partir d'un crachat

III.4.1.1.2.b. Fixation du frottis :

-A la chaleur : par 3 à 4 passages rapides de la lame au-dessus d'une flamme d'un bec bunsen

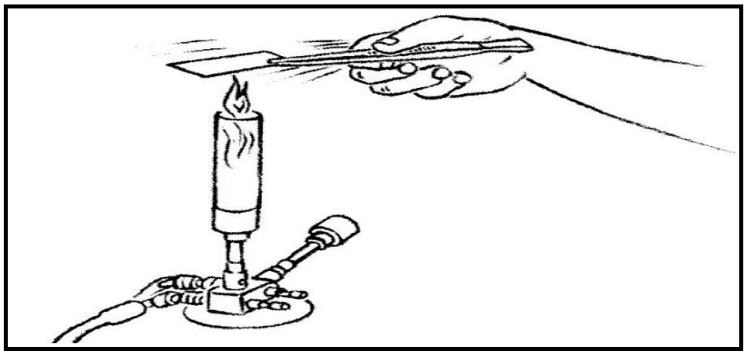


Figure n°07 : Fixation du frottis.

III.4.1.1.3. Coloration de Ziehl Nielsen :

III.4.1.1.3.a. Coloration : (figure n° 08.a)

1) Placer les lames sur le porte-lame, frottis tournés vers le haut, en faisant attention qu'elles ne se touchent pas.

2) recouvrir la lame de fuschine phéniquée de Ziehl filtrée.

3) chauffer la lame à l'aide d'un coton monté sur une tige ; trempé dans l'alcool et flambé, passer la flamme sous la lame recouverte de fuschine, puis arrêter immédiatement dès l'émission de vapeur.

4) laisser agir 3mn.

5) répéter cette opération 3 fois.

6) rejeter la fuschine et rincer la lame à l'eau du robinet.

III.4.1.1.3.b. Décoloration : (figure n°08.b)

1) recouvrir la lame de l'acide sulfurique dilué au quart (à 25%), laisser agir pendant 3mn.

2) rincer à l'eau.

3) recouvrir la lame de l'alcool à 95°, et laisser agir pendant 5mn.

4) rincer à l'eau (le frottis est alors légèrement rose ou incolore).

III.4.1.1.3.c. Contre coloration : (figure n°08.c)

1) recouvrir la lame de bleu de méthylène pendant 30 secondes à 1mn.

2) rincer chaque lame et laisser sécher a l'air libre.

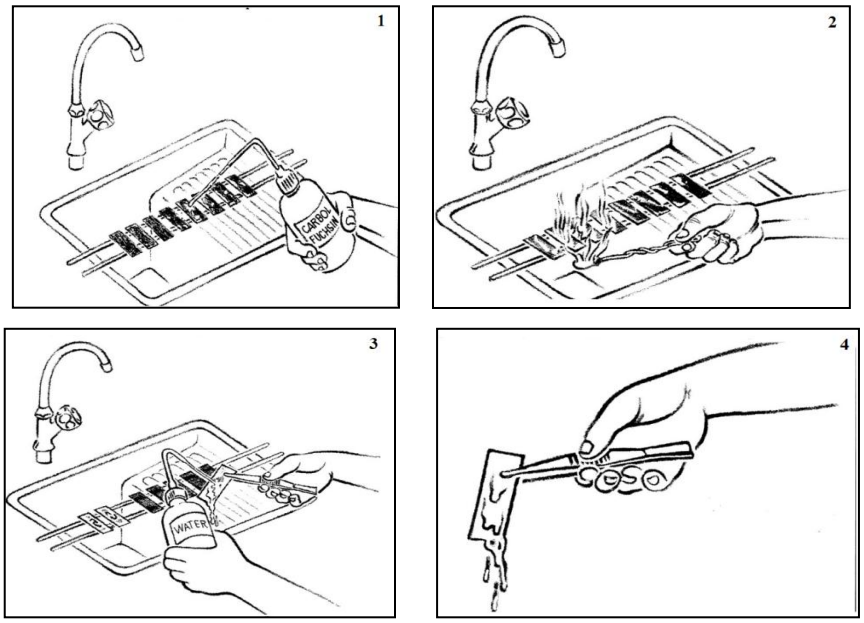


Figure n°08 : a) La Coloration.

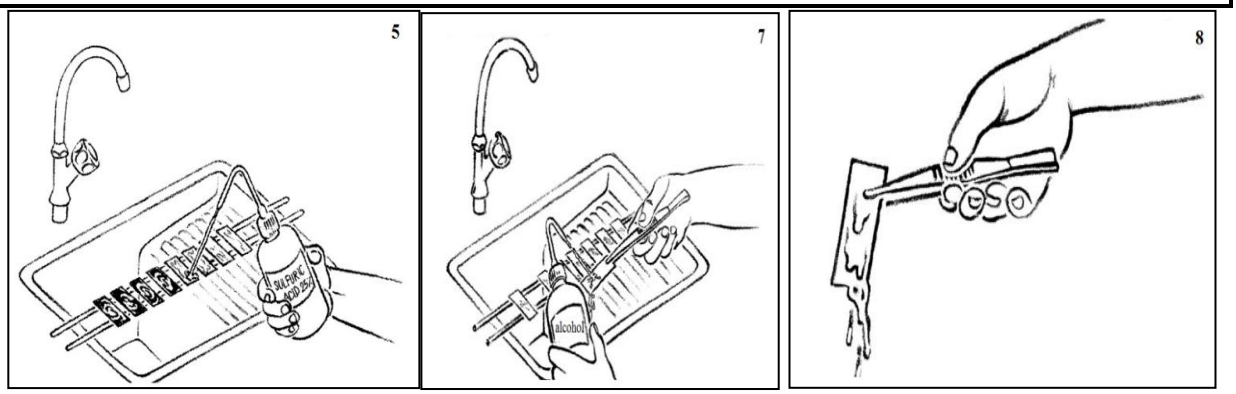


Figure n°08 : b) la décoloration

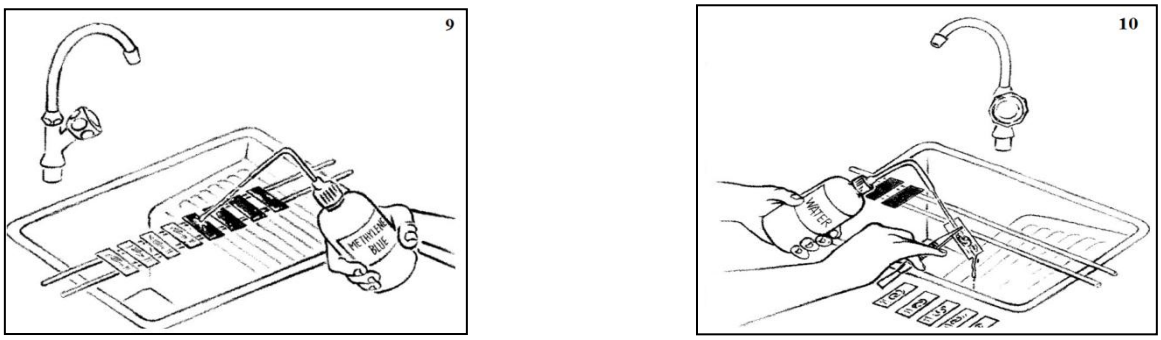


Figure n°08 : c) Contre coloration

III.4.1.1.4. Lecture au microscope :

La lecture se fait au microscope optique binoculaire (10 x) disposant d'un objectif de grossissement (100 x) à l'huile d'immersion. Pour éviter les contaminations entre lames via l'huile d'immersion, nettoyer l'objectif à immersion entre chaque lame.

III.4.1.1.4.a. Mise au point :

1) déposer une goutte d'huile à immersion sur la préparation, et éviter de toucher la lame pour ne pas transporter des bacilles sur des préparations suivantes.

2) amener l'objectif (x100) au contact de la goutte jusqu'à obtenir une image nette (un champ microscopique).

III.4.1.1.4.b. Lecture en créneau :

Sur 100 champs et on note le nombre de B.A.A.R / 300champs

→→→→→→ 100 champs

←←←←←← 100 champs

→→→→→→ 100 champs

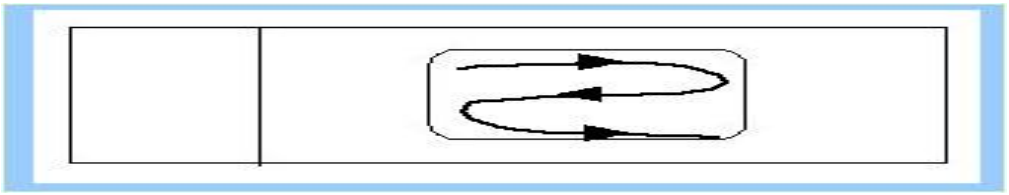


Figure n°09 : Lecture des lames en créneau.

III.4.1.2. Tuberculose extra-pulmonaire :

III.4.1.2.1. Prélèvements :

***Prélèvements pauci microbiens :(sans flore microbienne)**

- Proviennent des cavités fermées : liquide de ponction (LCR, pleural, péritonéal, articulaire), Pus de ponction ganglionnaire; biopsie chirurgicale.
- Doivent être recueillis dans des tubes stériles sous condition d'asepsie.
- Ensemencement dans le milieu de Lowstein Jensen sans décontamination.

*** Prélèvements poly microbiens :(avec flore microbienne)**

- Proviennent des cavités ouvertes : urines selles pus d'abcès fistulisés.
- Nécessitent une décontamination avant ensemencement.

III.4.1.2.2. Culture :

La culture est la seconde étape après l'examen direct ainsi le moyen le plus fiable de faire le diagnostic de la tuberculose. La sensibilité de la culture est 2 à 3 fois supérieure à celle de l'examen microscopique. Elle permet aussi de pratiquer un test de sensibilité aux antibiotiques.la culture se fait généralement sur un milieu solide qui est le milieu de **Lowensten-Jensen (L.J)** : milieu à l'œuf. C'est un milieu de référence et le plus employé. **(Voir annexe n°16)**

III.4.1.2.2.1. La méthode :

- Décontamination : Pour détruire les bactéries qui peuvent contaminer le milieu de culture, il est nécessaire de décontaminer le prélèvement avec des antiseptiques basiques qui tuent les bactéries contaminantes beaucoup plus vite que les mycobactéries. Cette décontamination permet aussi d'homogénéiser le produit pathologique**. (Voire la méthode de Petroff en annexe n°11).**

- Centrifugation et neutralisation : Les produits pathologiques sont ensuite centrifugés, le liquide surnageant éliminé et le culot est ramené à pH neutre par un acide faible.

- Ensemencement: le culot de centrifugation est ensemencé dans au moins 2 tubes contenants un milieu de culture spécifique **(Lewstein Jensen).**

III.4.1.2.3. Mise à l'étuve : les tubes ensemencés sont placés dans une étuve à 37°pendant 4 à 12 semaines, *M. tuberculosis* poussant très lentement, ne donnera des colonies visibles à l'œil nu qu'après 3 à 4 semaines d'incubation.

Partie III : Résultats et disscusion

I. Résultats globaux de l'étude épidémiologique :

I.1. Le cadre d'étude :

Notre étude, clinique et essentiellement descriptive souffre de certaines limites notamment :

- Son caractère rétrospectif amenant la perte de certains renseignements importants,

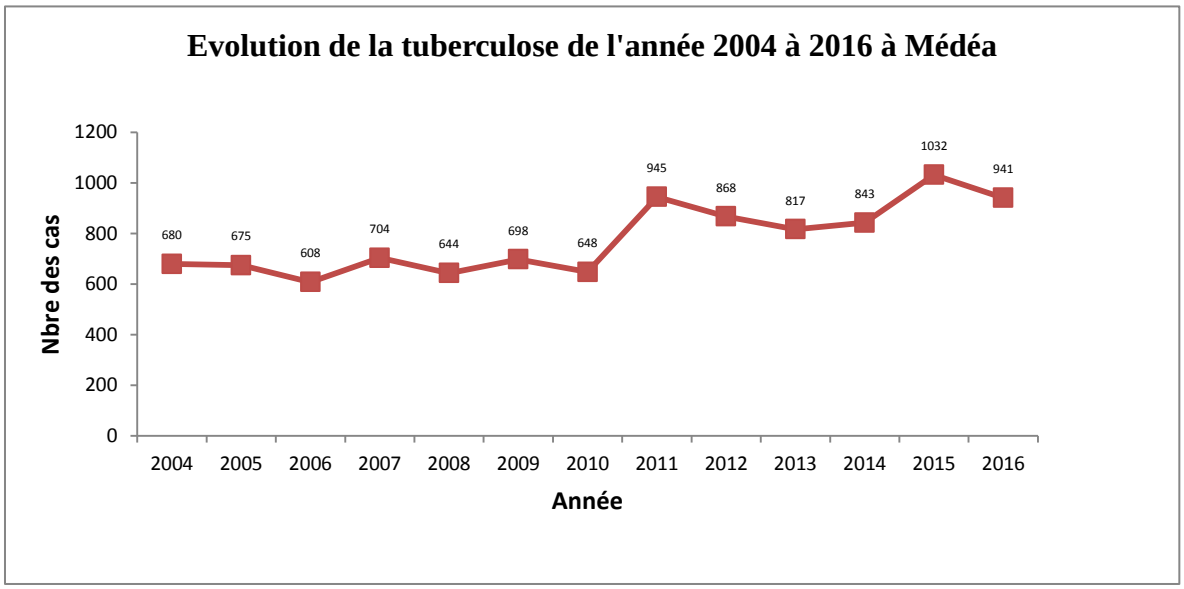
I.2. Répartition des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à Médéa selon les années et leurs fréquences :

Notre travail est une étude rétrospective comme la plupart des études rapportées dans la littérature. De l'année 2004 à 2016 soit une période de 12 ans**,** 10103 patients ont été déclarés comme atteints de la tuberculose en général quel que soit le type TP ou TEP dans la région de Médéa.

2782 avaient une localisation pulmonaire soit une fréquence de 27,5%,

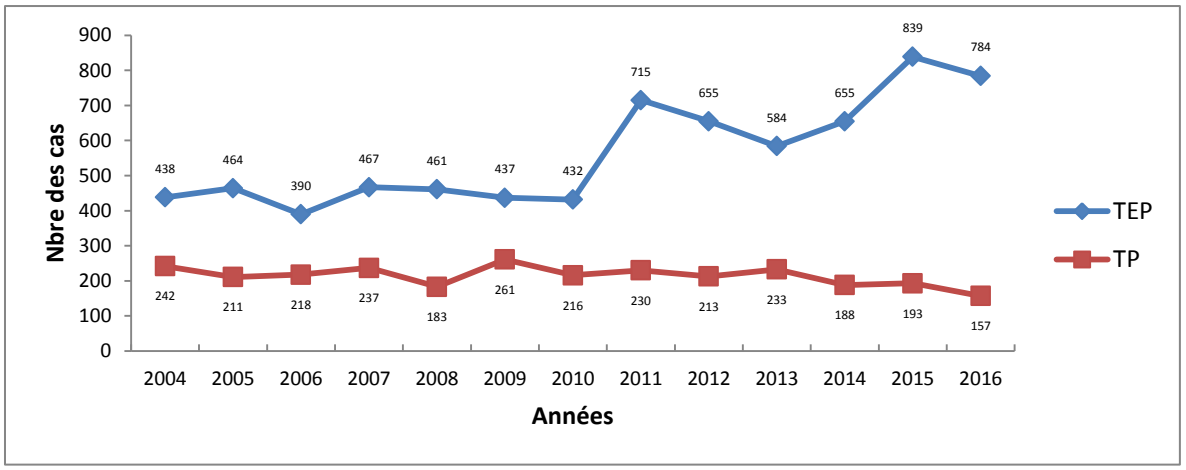
7321 avaient une localisation extra-pulmonaire d'une fréquence de 72,5%.

I.3. Répartition des nombres des cas déclarés chaque année à Médéa afin d'étudier l'évolution de la maladie au fil des années à partir de 2004 à 2016 (Annexe n° n°12) :

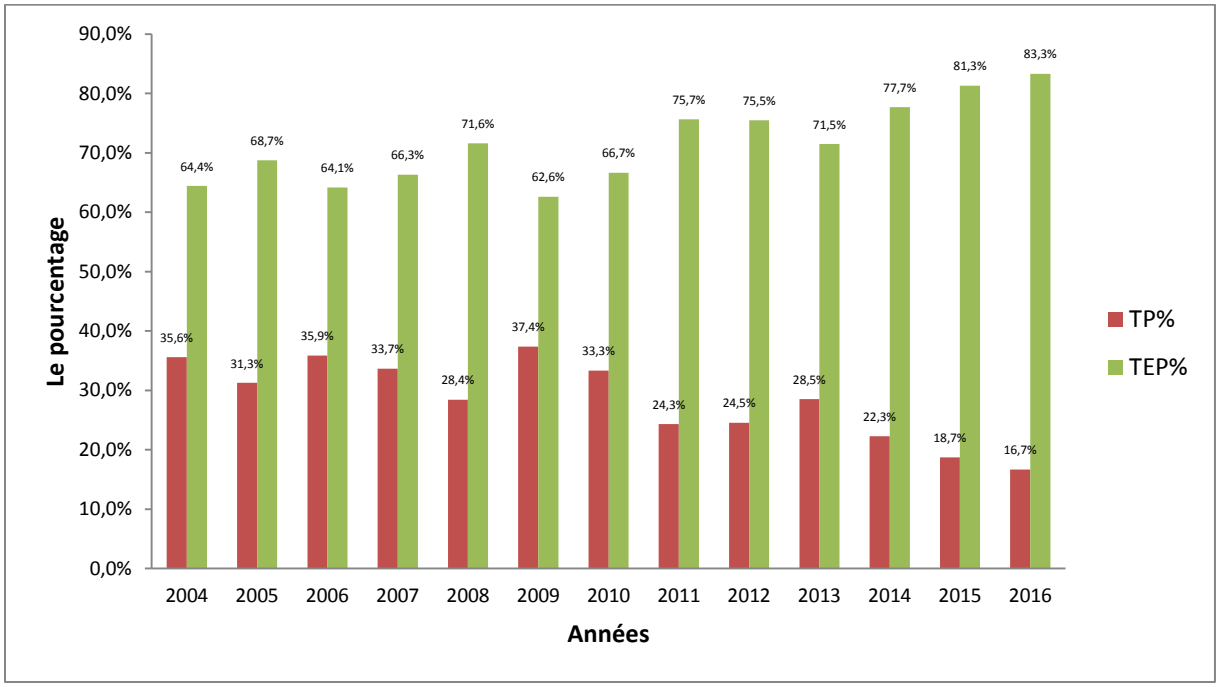


Graphe n°01 : Etude d'évolution de la tuberculose en général à Médéa durant la période de 2004 à 2016.

I.4. Répartition des cas selon la localisation de la tuberculose pulmonaire (TP) ou extra-pulmonaire (TEP) à Médéa selon les années (2004 à 2016) et leurs fréquences : afin de comparer l'évolution de chacun des 2 types. **(Annexe n°12)**



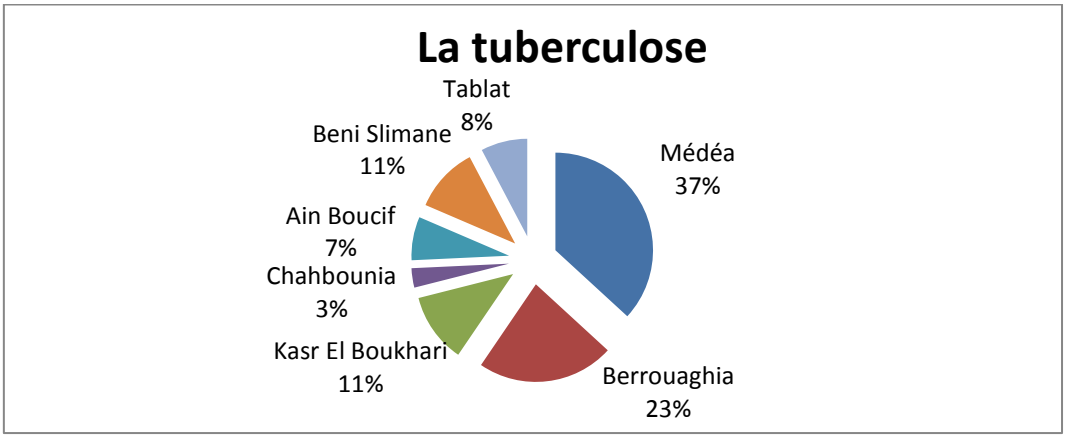
Graphe n°02 : Evolution de la tuberculose extra-pulmonaire et la tuberculose pulmonaire dans les années de 2004 à 2016 à Médéa.



Graphe n° 03 : Comparaison des fréquences entre la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à Médéa durant la période (de 2004 à 2016).

- Le résultat est d'une différence statistiquement très significative avec un (P= 1,96676E-14)

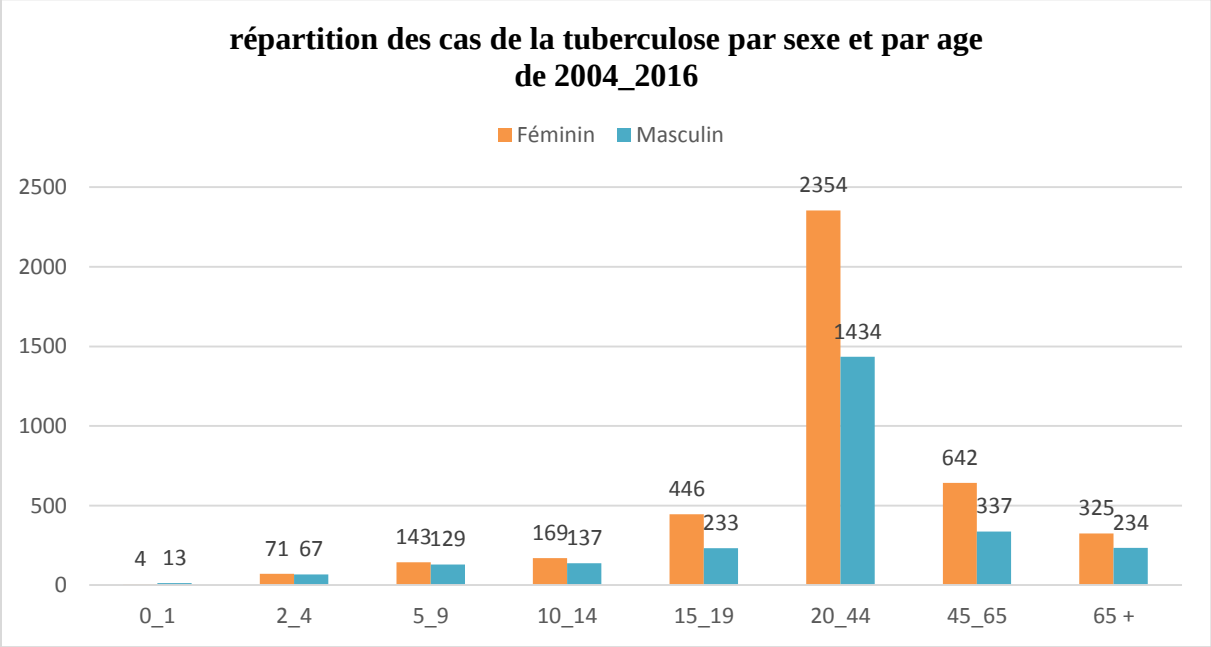
I.5. Répartition des cas de tuberculose à Médéa par rapport aux EPSP selon le pourcentage (Annexe n°13) :



Graphe n° 04 : Fréquence des cas de tuberculose par rapport aux EPSP.

Le grand nombre des cas a été suivi au niveau de l'EPSP de Médéa 37 % puis on trouve L'EPSP de Berrouaghia en deuxième place avec une fréquence de 23%, par contre on note une faible fréquence a Chahbounia de 3%. (P value = 0,0075 < 0.05)

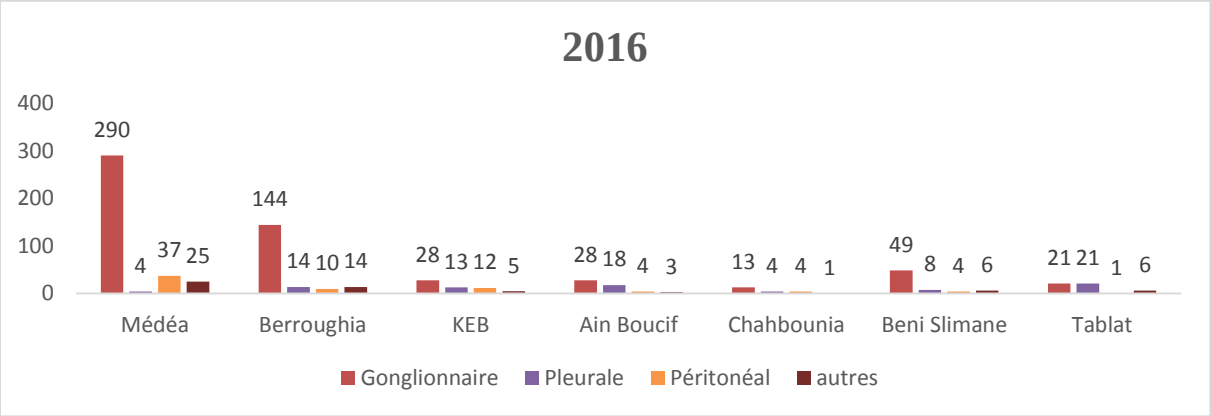
I.6. Répartition des cas de la tuberculose à Médéa par sexe et par âge de 2004 à 2016 (Annexe n°14) :



Graphe n° 05 : Répartition des cas de la tuberculose à Médéa par sexe et par âge.

- Une prédominance féminine a été observée dans la région de Médéa et une tranche d'âge de 20-44 la plus touchée.

I.7. Répartition des nombre des cas de la tuberculose extra-pulmonaire en fonction de la localisation et l'EPSP dans la région de Médéa pendant l'année 2016 : (Annexe n°15)



Graphe n°06 : Répartition des localisations de la tuberculose extra-pulmonaire par rapport aux EPSP

- La localisation ganglionnaire est la plus fréquente dans la wilaya de Médéa en général quel que soit l'EPSP. (P value = 0,035).

Discussion :

1. Répartition des cas selon la Localisation TP ou TEP :

L'analyse statistique entre les deux groupes de TP et TEP (l'étude comparative) a démontré une différence statistiquement très significative avec un $p < 0.000000095$, ce qui explique l'état épidémiologique de la tuberculose pulmonaire qui est caractérisé par "une stabilité" du nombre de cas d'atteintes enregistrés annuellement entre les années 2004 et 2010 dans la région de Médéa avec une fréquence moyenne de 34%. Voir une diminution progressive à partir de l'année 2011 jusqu'à l'année 2016 ou la maladie a reconnu une baisse d'une très faible fréquence de 16.7%.

Contrairement à la tuberculose extra-pulmonaire qui a reconnu une augmentation progressive et remarquable, plus précisément à partir de l'année 2010 ou la fréquence étais de 67% de l'ensemble de la tuberculose arrivant à l'année 2014 ou la tuberculose a reconnu une fréquence trop élevée de 77.7 %.

Ces résultats concordent avec les résultats annoncés par des représentants du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière de l'Algérie , que plus de 22.000 cas de tuberculose ont été déclarés en Algérie en 2014, dont la plupart extra pulmonaires, soit 61,9 %, sont extra pulmonaires, a indiqué le chargé du programme national de lutte contre la

tuberculose, Sofiane Ali halassa, lors d'une rencontre organisée à l'institut national de la santé publique (INSP). Le 24 Mars 2015.

Il a relevé que l'incidence de la tuberculose pulmonaire contagieuse a baissé de 10 cas sur 100.000 habitants depuis 2001, mais celle de la tuberculose extra pulmonaire a par contre, enregistré une "progression" et a atteint un niveau relativement "élevé"

Ainsi, Même si l'Algérie a réussi à inverser la tendance de la tuberculose pulmonaire vers la baisse, la tuberculose extra pulmonaire est aujourd'hui "un défis criard" à relever.

En effet, L'année 2016 a connu une diminution de 4% du nombre total des cas signalé lors de la journée mondiale de la tuberculose en Algérie (Mars, 2017).

Ainsi la TP continue à baisser et enregistre en 2016 une incidence de 16.3 cas pour 100 000 habitants ainsi que la TEP qui baisse pour la première fois avec une incidence de 36.2 cas pour 100 000 habitants mais qui reste prépondérante avec un taux de 64.4 % par rapport au nombre total des cas.

Pour le DG, l'"essentiel" est d'avoir réussir à maîtriser la tuberculose contagieuse pulmonaire, puisque l'augmentation des cas de la tuberculose extra pulmonaire est enregistrée dans tous les pays qui ont réussi à vaincre la forme pulmonaire. Les mêmes résultats sont signalés à Constantine durant l'année 2015, révélés au cours d'une journée d'étude et de sensibilisation sur la situation épidémiologique organisée au Centre hospitalo-universitaire de Constantine(CHUC). 169 cas consistent en une tuberculose pulmonaire et 554 cas de tuberculose extra pulmonaire, a précisé, Amar Benkheireddine, chargé de la santé à l'Organisation nationale de la société civile pour la promotion de la citoyenneté, organisatrice de cette rencontre, Soulignant la "recrudescence" de cette pathologie à Constantine avec une hausse d'environ 50% par rapport à la moyenne habituelle.

Nos résultats d'autre part sont en parfait accord avec ceux de la littérature que l'on soit en zone de forte endémie tuberculeuse ou non **(SYLLA, 2004)**

En Afrique, Dont **(SYLLA, 2004)** a trouvé dans son étude que la TEP seule (sans atteinte pulmonaire) a représenté 80.3% des cas. Ces résultats sont comparables à celui de Ravalomanana qui a trouvé que 79% de ses patients avait une TP isolée. Contrairement à la tuberculose pulmonaire qui peut être maîtrisable du point de vue diagnostic et suivi, la tuberculose extra pulmonaire demeure difficile à diagnostiquer car elle touche les lymphomes et la couche protectrice des poumons, et non pas le poumon en lui-même.

2. Répartition des cas par âge et sexe :

Dans notre série, nous avons retrouvé une prédominance féminine.

2.1. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, nous avons retrouvé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.68 en faveur des femmes. Ce résultat se diffère des résultats démontrés par plusieurs études où les auteurs ont constaté une prédominance masculine généralement observée dans les formes extra-pulmonaires de la tuberculose aussi bien à Madagascar **(Pécarrére et al., 1995; Aurégan et al., 1988, Ménard et al., 1995)** qu'en Afrique **(Ajmi et al., 2010; Gentilini et al., 1986) (SYLLA., 2004)**, ou dans les pays occidentaux **(Beytout et al., 1998). (Assimadi et al. 1989)** ont également souligné cette atteinte plus élevée du sexe masculin chez les enfants togolais. Le sex-ratio (0,5) était inférieur à celui observé par d'autres auteurs africains **(Ajmi et al., 2010; Toure, 2000; Ouedraogo et al., 1999; Soumaré et al., 2008).**

Ce résultat s'oppose aussi avec les études effectué en Belgique, dont 67% des cas déclarés sont des hommes Le sex ratio est de l'ordre de 2 en 2000 ; il est relativement constant dans le temps et se rapproche de celui calculé pour l'ensemble des pays de l'Europe de l'Ouest (1,6) **(Broekmans et al., 2002)** . D'autre part notre résultat concorde avec ceux qui sont menés par **(Guenaoui et al., 2015)** dans la région de Sidi-Bel-Abbès (Algérie).

Ainsi avec d'autres études menés aux USA et en Allemagne dont le résultats a révélé une association accrue entre la TEP et le sexe féminin, **(Peto et al., 2009)** ; **(Forssbohm et al)** respectivement.

L'incidence plus élevée chez les hommes pourrait refléter une prévalence plus importante de l'infection et pour certains types de population une sous déclaration chez les femmes due à un moins bon accès aux soins.

Selon l'OMS Même si dans la plupart des régions du monde, la tuberculose touche et tue plus d'hommes que de femmes, elle est l'une des principales causes infectieuses de décès chez la femme. Chaque année, 750 000 femmes environ meurent de la tuberculose et plus de trois millions contractent la maladie. Étant donné que la tuberculose touche principalement les femmes lorsqu'elles sont économiquement productives et en âge de procréer.

L'expression «appartenance sexuelle» désigne les représentations sociales des hommes et des femmes autres que les caractéristiques biologiques (liées au sexe). Le taux de notification des cas de tuberculose chez les hommes est peut-être partiellement dû à des différences épidémiologiques – en termes d'exposition, de risque d'infection et d'évolution vers la maladie. Certaines études indiquent qu'une plus grande proportion de femmes que

d'hommes évolue vers la tuberculose-maladie et que le taux de létalité est plus élevé dans les premières années où la femme est fertile.

C'est pour cela l'équipe Stratégie et opérations de lutte antituberculeuse (TBS) a proposé des stratégie afin d'étudier de façon systématique les différences entre hommes et femmes face à la tuberculose.

2.2. Répartition selon l'âge :

Dans notre étude. La tranche d'âge de 20 à 44 ans a constitué une fréquence de 57 % des cas par rapport aux autres classes d'âge.

La quasi-totalité des études menées en Europe, aux USA, à Madagascar et à Dakar, s'accorde à reconnaitre que la TEP est une affection de l'adulte jeune dont l'âge est compris entre 20 ans et 40ans ces résultats sont comparable à ceux de **Robert, Cabié, Ménard, SYLLA**, dont l'âge moyen des malades est respectivement 38 ans, 33 ans, 35 ans et 39.1 ans .

Ces résultats sont aussi conformes à ceux déjà observés par d'autres auteurs qui avaient constaté que dans les pays en développement, la tuberculose atteignait avec prédilection l'adulte jeune en pleine activité socio- économique, ce qui est responsable d'un accroissement de la pauvreté **(Ait Khaled et al., 1997).** Quant à **(Ouedraogo et al., 1999)** avaient observé un âge compris entre 25-44 ans chez 57,5% de leurs patients. Des constatations pareilles ont été faites par **(Houngbe et al., 1995)** à Cotonou qui avaient observé que 60% des patients avaient moins de 40 ans.

Ces résultats prouvent la prédilection de la maladie pour la population adulte jeune. Cette tranche d'âge constitue la couche la plus active de la population et aussi sujette aux migrations.

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

En 2016 La tuberculose ganglionnaire a été la forme la plus fréquente des formes extra-pulmonaires avec plus de la moitié des cas la fréquence est de 73% à Médéa. Ce résultat concorde avec les résultats déclaré par L'INSP à l'échèle nationale en Algérie dont la tuberculose ganglionnaire a constitué en 2012 (51.4%) de l'ensemble des autres localisations.

Ce résultat aussi rejoint ceux des études antérieures **(Ajmi et al., 2010; Aurégan et al., 1988; Ménart et al., 1995; Coulanges et al., 1970; Diombana et al., 1998).**

En Tunisie, l'atteinte ganglionnaire a été retrouvée chez 19% des cas **(MSPT, 2006).** Cette prédominance de la forme ganglionnaire de la tuberculose parmi les formes extra pulmonaires a été retrouvée dans d'autres études. Dans l'étude de **(Ralisata et al., 2000)** et **(d'Ajmi et al., 2010)** 53,12% et 46% respectivement des localisations extra pulmonaires étaient des

localisations ganglionnaires et dans l'étude de **(Te Beek et al., 2006)** la localisation ganglionnaire a représenté 39% des cas de tuberculose extra pulmonaire.

La tuberculose ganglionnaire (TG) est aussi la localisation extra pulmonaire la plus fréquente au Maroc **(Hamzaoui et al.,2014)** . Cette localisation est de 69,5% dans des études réalisées en Ethiopie et en Tanzanie **(Muluye et al., 2013).**

Dans notre étude on a remarqué aussi que La tuberculose ganglionnaire atteint surtout l'adulte jeune, de sexe féminin. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de **(Te Beek et al., 2006)** et **(d'Ajmi et al., 2010)**. Cependant, l'étude de **(Ralisata et al., 2000)** rapporte une atteinte par la tuberculose ganglionnaire plus fréquente chez l'adulte jeune de sexe masculin.

Dans l'Europe d'avant-guerre, *Mycobacterium bovis* était une cause fréquente d'adénopathies cervicales. Depuis l'éradication de la tuberculose bovine et la généralisation de la pasteurisation du lait, cette éventualité est devenue très rare : dans le Sud-Est de l'Angleterre, entre 1980 et 1989, *M. bovis* n'était retrouvé que dans 1,4 % des mycobactéries isolées à partir d'adénopathies tuberculeuses **(Yates et al., 1992)**. Dans les pays en voie de développement, bien que sa fréquence soit globalement faible **(Müller et al., 2013)**, *M. bovis* est parfois une cause importante d'adénopathies tuberculeuses dans certaines circonstances particulières, principalement dans des zones rurales où les populations vivent à proximité de bovins infectés et boivent de leur lait cru. C'est ainsi que dans le Sud éthiopien, la fréquence de *M. bovis* à l'origine d'adénopathies tuberculeuses était de 0 % dans une série de 171 cas observés à l'hôpital de Butajira **(Beyene, 2009)** alors qu'elle s'élevait à 17 % dans un centre des soins rural **(Kidane et al .,2002).**

En Conclusion Nous avons mené une étude rétrospective portant sur les tuberculoses extra-pulmonaires dans la région de Médéa. 10103 ont été colligés pendant notre période d'étude (2004-2016), une tranche d'âge entre 20 ans et 44 ans est la plus présenté avec une prédominance féminine. La localisation ganglionnaire et plus précisément cervical est la plus fréquente.

Les aspects thérapeutiques et évolutifs doivent être évalués par d'autres études ultérieures.

II. Etude histologique :

II.1. Les lésions macroscopiques des ganglions tuberculeux :

Les lésions macroscopiques retrouvées chez les animaux atteints de tuberculose peuvent être de trois types :

II.1.1. localisées ou nodulaires : tubercules d'aspects variables selon leur stade évolutif, allant de la granulation de la taille d'une tête d'épingle au volumineux nodule avec un centre

occupé par une substance blanc-jaunâtre (le caséum), puis caséo-calcaire, enfin calcifié et qui est entouré par une capsule fibreuse d'épaisseur variable **(photo n°26)** Ce sont les lésions retrouvées dans la majorité des cas en abattoir.

Ces localisations sont classées en fonction de leur taille:

- Les granulations miliaires : blanches, d'environ 1 mm de diamètre et disséminées de façon régulière, elles sont à la limite de la visibilité.
- Les tubercules miliaires : plus volumineux, blancs avec un centre jaune (Nécrose caséeuse).
- Les tubercules enkystés: de 1 à 3 cm de diamètre, blancs, homogènes sur les tranches de section, régulièrement répartis et délimités par une coque fibreuse grisâtre qui tranche avec la couleur blanche du centre. Il existe parfois une surcharge calcaire (tubercules crétacés).

II.1.2. étendues et mal délimitées : infiltrations exsudatives étendues à tout un territoire ou un organe. Cet aspect lésionnel est plus rare.

Ce sont des lésions mal limitées, un peu grisâtres, correspondant à des plages de nécrose caséeuse confluentes.

II.1.3. épanchements : (exsudats inflammatoires, séro-fribrineux, séro-hémorragiques, riches en cellules lymphocytaires) dans les cavités séreuses (pleurésie, péricardite, péritonite), les articulations ou les méninges. Les épanchements liés à l'infection tuberculeuse sont retrouvés de manière très exceptionnelle.

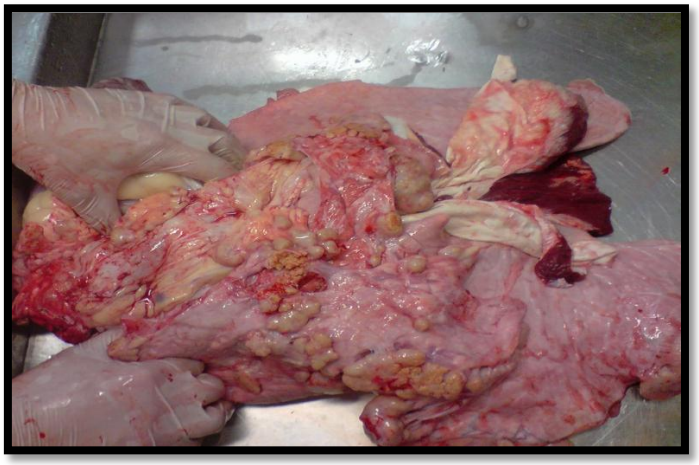


Photo n°26 : Aspect macroscopique des lésions de tuberculose sur un poumon de bovin.

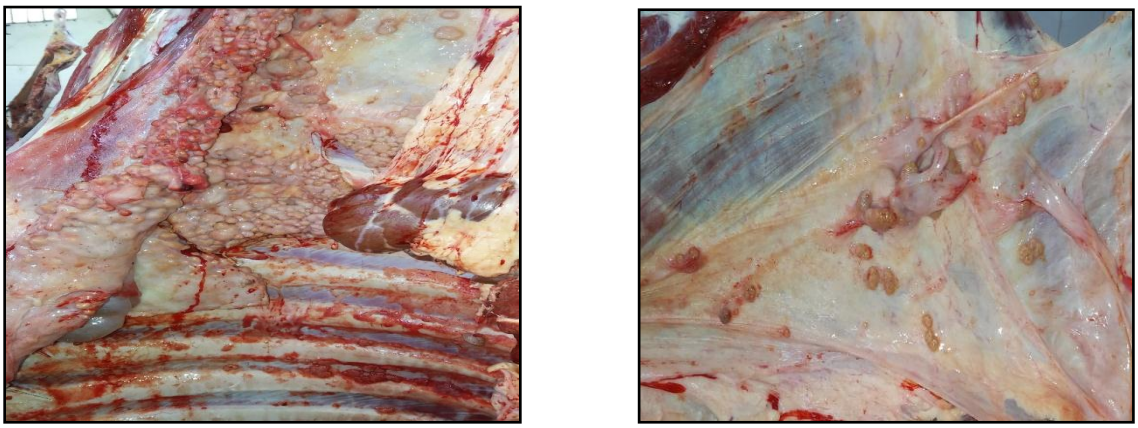


Photo n°27 : Aspect macroscopique des lésions de tuberculose miliaire sur la carcasse de bovin.

II.2. Aspect caractéristique des ganglions tuberculeux :

Les nœuds lymphatiques sont également caséeux, caséo-calcaires ou calcifiés, ils peuvent être hypertrophiés et présenter des granulations, comme illustré sur la **(photo n°28)**. En général, les lésions sont de très petite taille (de l'ordre de quelques millimètres) et leur détection nécessite un examen approfondi. Les lésions viscérales sont en principe accompagnées d'une infiltration des nœuds lymphatiques, mais les nœuds lymphatiques sont souvent les seuls à présenter des lésions, d'où la nécessité de rechercher ces adénopathies surtout si les lésions viscérales sont peu nombreuses. Les lésions, le plus souvent caséeuses, peuvent s'ouvrir sur une voie de drainage naturelle (tube digestif, bronches…) donnant des formes ouvertes de tuberculose à l'origine de sécrétions visibles extérieurement.

La grande majorité des lésions (70 à 90%) se trouve dans la cavité thoracique ou au niveau de la tête et concerne les nœuds lymphatiques bronchiques, trachéo-bronchiques, rétropharyngiens, médiastinaux et les poumons : cette localisation est à relier au mode de transmission respiratoire et à la pathogénie de *M. bovis*.

Les lobes caudaux sont les plus atteints. La présence de lésions au niveau du tractus digestif est possible et peut être reliée à une contamination digestive primaire ou être secondaire à une infection respiratoire dans le cas où l'animal infecté avale son mucus contaminé.

Certains animaux portant des lésions ne présentent pas de symptômes avant d'être abattus, puisqu'il faut une atteinte lésionnelle importante et étendue pour mener à l'expression clinique de la maladie.

Comme le cas de la tuberculose miliaire aiguë chez les bovins qu'on a rencontré au niveau de l'abattoir **(Photo n°27).**

Le caséum ou nécrose caséeuse, est spécifique de la tuberculose. Récent, il est blanc jaunâtre, pâteux, onctueux rappelant le fromage blanc ; plus ancien il devient grisâtre et peut s'imprégner de calcaire.

Lorsque du caséum est retrouvé (ponction d'abcès froid, fistulisation d'un ganglion...), le diagnostic de tuberculose est immédiatement évoqué. Parfois ce caséum subit un ramollissement, devient liquide et peut s'éliminer par un conduit de drainage laissant en place une cavité appelée caverne.



Photo n°28 : Aspect macroscopique des lésions de tuberculose sur des nœuds lymphatiques de bovin après conservation dans le formol.

II.3. Aspects microscopiques :

La lésion microscopique considérée comme spécifique s'appelle « follicule tuberculeux » ; elle est formée :

- d'un centre nécrotique homogène appelé caséum,
- d'une couronne de cellules épithélioïdes (issues d'une transformation morphologique et fonctionnelle des histiocytes et macrophages) et de cellules géantes multinucléées, les cellules de Langhans, dont les noyaux sont répartis en fer à cheval.
- d'une couronne plus en périphérie de lymphocytes et de neutrophiles

L'évolution de cette lésion peut se faire dans le sens d'une calcification du caséum, avec fibrose périphérique.

Le follicule tuberculeux n'est pas spécifique de la tuberculose, uniquement des mycobactérioses, ce qui implique qu'un diagnostic microscopique est insuffisant pour déterminer la bactérie responsable des lésions observées.

Après la coloration HE des échantillons, l'observation microscopique nous a donné les résultats suivant qui sont regroupé dans le tableau ci-dessous **(tableau n°05).**

❖ **Tableau n°05: un tableau d'interprétation microscopique des lames préparées :**

Le cas animal :

Numéro des lames	l'interprétation microscopique
Cas n°001 P	L'observation microscopique montre une plage de nécrose caséeuse éosinophile craquelée, homogène, et acellulaire.
Cas n°002 P	002 PT : l'observation microscopique montre la présence d'un folicule-épithélio-giganto cellulaire, les cellules épithélioides, une cellule géante multinuclées avec un dépôt calcique : foyer basophile représente une fibrose ancienne dans la nécrose caséeuse ancienne calcifiée. A grossissement X10 l'observation microscopique montre un foyer de nécrose caséeuse éosinophile craquelé homogène et anhiste avec la présence d'une bleuté qui est un signe de calcification.
Cas n°003 P	L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire siège d'une réaction granulomateuse folliculaire épithélio-giganto-cellulaire confluentes avec présence de quelques cellules géantes multinuclées.
Cas n°004 P	004 PT : L'observation microscopique montre une plage de nécrose caséeuse calcifiée. 004 PL à grossissement x10 : L'observation microscopique montre une réaction inflammatoire granulomateuse avec présence des follicules épithélio-giganto cellulaires confluant et une nécrose caséeuse typique
Cas n°005 P	l'observation microscopique montre la présence d'un large foyer de nécrose caséeuse éosinophile craquelée et acellulaire.
Cas n°006 P	L'observation microscopique montre une réaction inflammatoire granulomateuse avec présence des plages de nécrose caséeuse typique.
Cas n°007 P	007 PL : l'observation microscopique montre un granulome caractérisé par la présence d'une nécrose caséeuse. 007 PT : l'observation microscopique montre une plage de nécrose caséeuse éosinophile craquelée homogène acellulaire à GX10
Cas n°008 P	008 PT : l'observation microscopique montre de cellules géantes multinucléées de type Langhans dont les noyaux sont positionnés en fer à cheval.
Cas n°009 P	L'observation microscopique objective un tissu ganglionnaire siège d'une lésion chronique faite de la présence d'une cellule géante multinuclée de type Langhans.
Cas n°001 N	L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire sain caractérisé par l'absence de la nécrose caséeuse et des follicules épithélio-giganto cellulaires.
Cas n°002 N	002 NL : L'observation microscopique montre l'absence de la nécrose caséeuse ainsi des follicules épithélio-giganto cellulaires mais d' autre part elle montre un aspect hyperplasique du à une infection
Cas n°003 N	L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire dépourvu de la nécrose caséeuse et d'inflammation granulomateuse.
Cas n°004 N	L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire sain avec des follicules à centre germinatif caractérisé par l'absence de la nécrose caséeuse et des cellules géantes.
Cas n°005 N	L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire avec des follicules à centre germinatif clair richement vasculaire : vaisseaux sanguins riches en globules rouges et des vaisseaux lymphatiques et absence nette de nécrose caséeuse.

❖ **Tableau n°06: un tableau d'interprétation microscopique des lames préparées :**

Le cas humain :

Numéro des lames	l'interprétation microscopique
Cas n°01	L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire siège d'une lésion granulomateuse marqué par la présence d'une cellule géante multinuclée de type Langhans, la position des noyaux est en fer à cheval, ainsi des cellules epithéloides (mastocytes, macrophages), la présence d'un follicule épithélio giganto cellulaire (follicule de koester), entourés par des foyers de nécrose caséeuse d'un aspect homogène éosinophile craquelée acellulaire.
Cas n°02	L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire siège d'une inflammation chronique granulomateuse faite de la constitution d'un follicule épithélio-giganto-cellulaire centrés par une nécrose éosinophile craquelée acellulaire réalisant une nécrose caséeuse.
Cas n°03	L'observation microscopique objective un tissu fibreux siège d'une lésion chronique faite de la présence d'une cellule géante multinuclée de type Langhans autour d'elle se trouve les histiocytes, les cellules épithéloides en semelle de chaussures, le regroupement des cellules épithéloides aboutit à la formation d'un follicule épithélio giganto cellulaire avec des foyers nécrotique.
Cas n°04	L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire siège d'une fibrose abondante avec une réaction granulomateuse folliculaire épithélio-giganto-cellulaire confluentes délimitant de larges foyers d'une nécrose éosinophile craquelée acellulaire, ainsi une cellule géante multinuclée
Cas n°05	L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire largement détruit par un processus inflammatoire chronique caractérisé par des plages de nécrose caséeuse. Cette dernière est entourée par des granulomes épithélio-giganto-cellulaire avec présence d'une couronne lymphocytaire et des bandes de fibrose.

- Observation microscopique des lames des échantillons tuberculeux bovins :

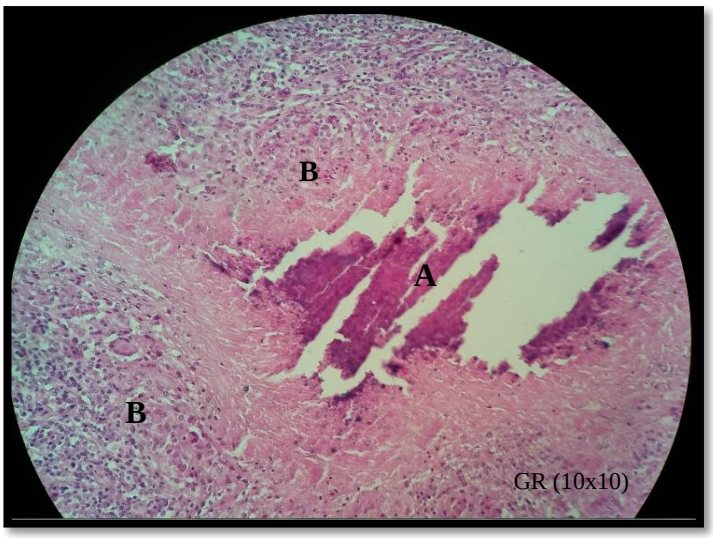


Photo n°29 : tuberculose ganglionnaire de la tête du ganglion parotidien **cas n° 002 p :** Granulome histiocytaire épithélioïde et gigantocellulaire avec nécrose caséeuse. A) Nécrose centrale caséeuse : amorphe, homogène, éosino-phile, acellulaire, anhiste. B) couronne lymphocytaire de cellules épithélioïdes, avec présence de cellules géantes plurinucléées.

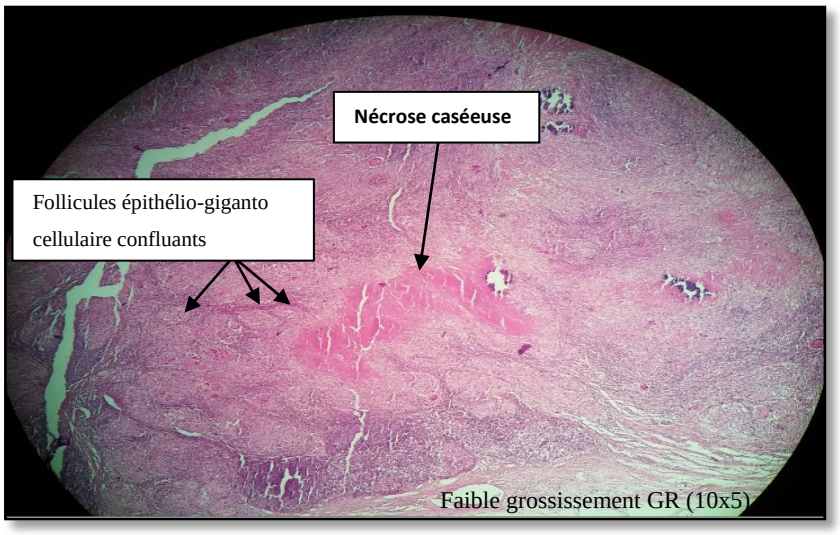


Photo n°30 : Tuberculose d'un Ganglion bronchique gauche cardiaque :
Cas n° 004 pl, observation microscopique à Faible grossissement d'une réaction inflammatoire granulomateuse avec présence des follicules épithélio-giganto cellulaires confluents et une nécrose caséeuse typique.

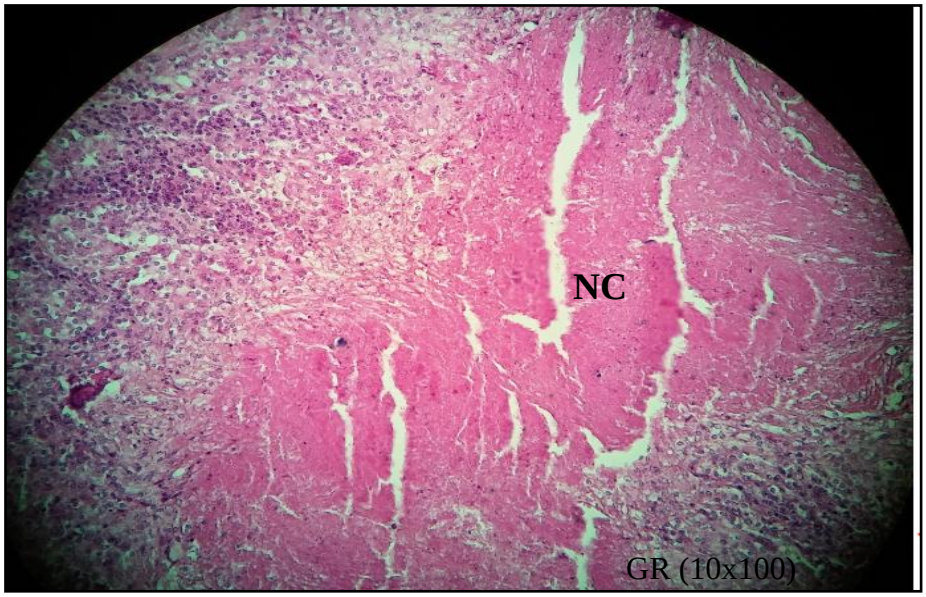


Photo n°31 : Observation microscopique d'un parenchyme ganglionnaire tuberculeux d'un Ganglion bronchique gauche cardiaque : **cas n° 004 pl.** à Fort grossissement.

NC : Nécrose caséeuse.



Photo n°32 : (Cas n° 004 pl) à fort grossissement

A : Nécrose caséeuse.

B : Follicules épithélio-giganto-cellulaire confluents (follicule de koester).

C : Cellules géantes multinuclées.

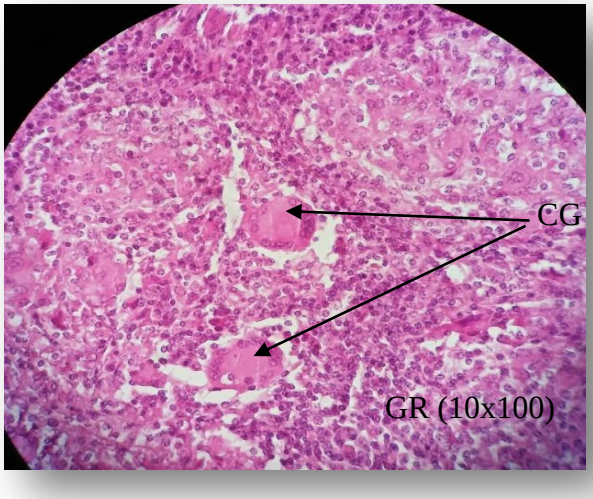


Photo n°33 : Grossissement de la partie **C** de la figure précédente

CG : Cellules géantes de type Langhans à cytoplasme très abondant éosinophile
Nombreux noyaux en couronne ou en fer à cheval.
Ce sont des plasmodes issus de la fusion de cellules épithélioïdes.

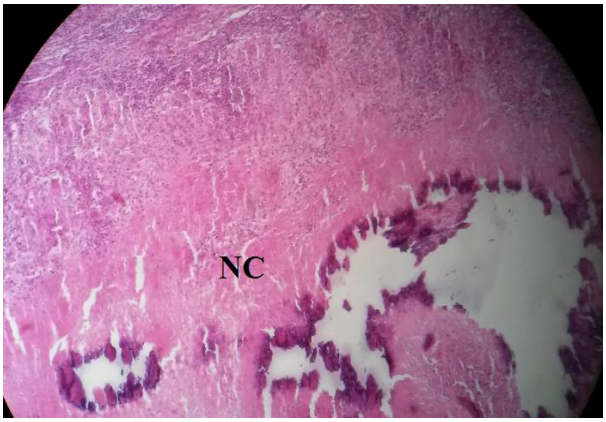


Photo n°34 : aspect histopathologique de la tuberculose ganglionnaire du ganglion rétropharyngien de la tête GR (10x10) (**Cas n° 005p) :** Un large foyer de nécrose caséeuse éosinophile craquelée et acellulaire en microscopie optique.

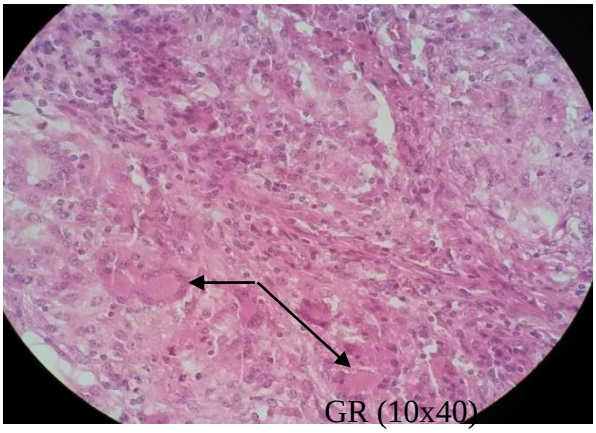


Photo n°35 : Tuberculoses gastrique du ganglion mésentérique **(Cas n° 008 pt) :** des cellules géantes multinucléés de type Langhans observé en microscope.

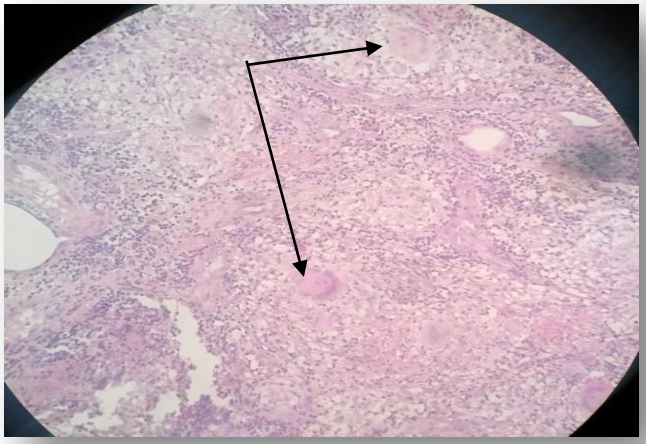


Photo n°36 : Tuberculoses gastrique du ganglion mésentérique **(Cas n° 007 pt) :** des cellules géantes multinucléés de type Langhans GR (10x5).

- **Observation microscopique des lames des échantillons tuberculeux humains :**

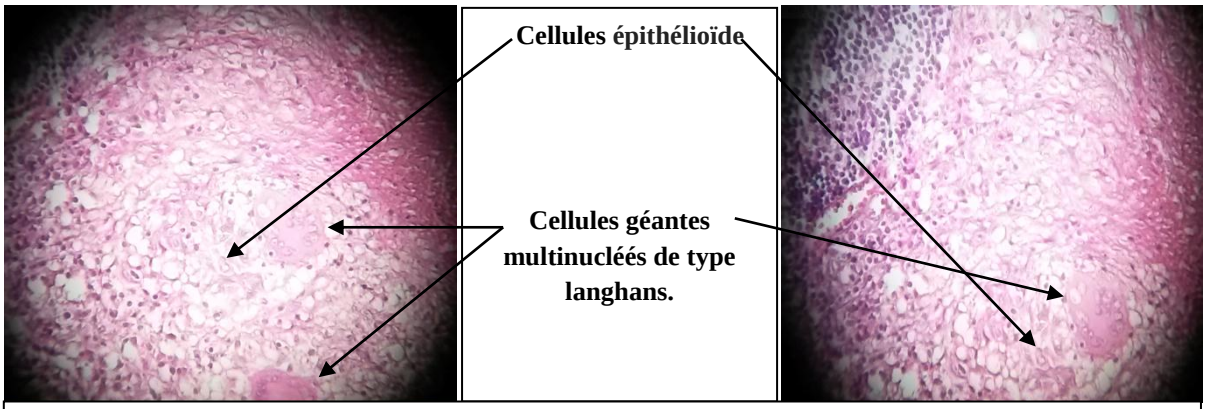


Photo n° 37 : aspect histopathologique d'un parenchyme ganglionnaire d'une adénite cervicale tuberculeuse GR (10x100).

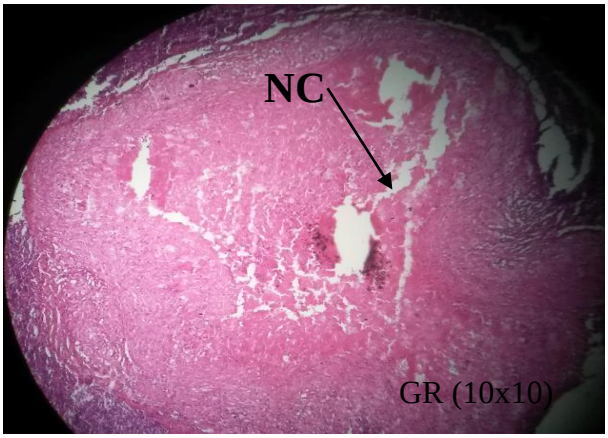
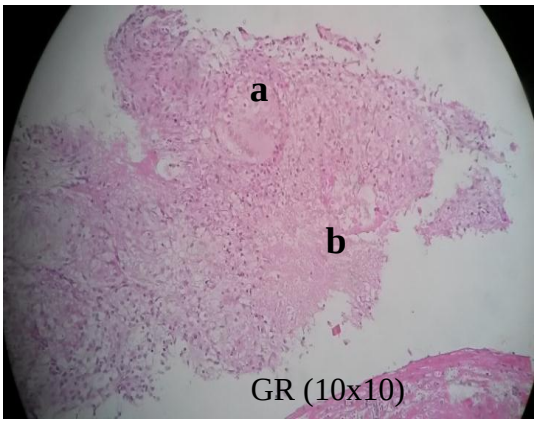


Photo n° 38 : Aspect histopathologique d'un parenchyme ganglionnaire d'une adénite cervicale tuberculeuse. NC : Nécrose caséeuse



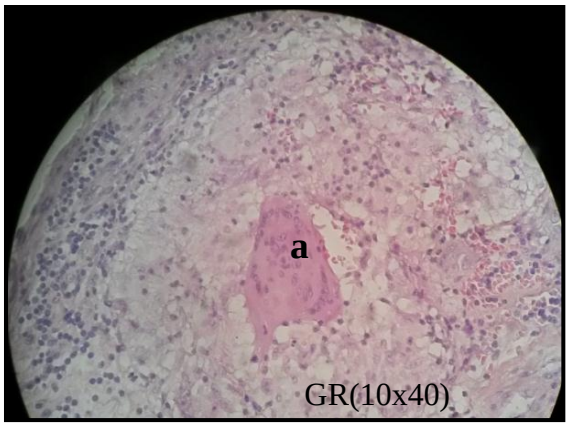


Photo n°39 : Tuberculose cutanée. L'observation microscopique objective un tissu fibreux siège d'une lésion chronique faite de la présence :
a/ d'une cellule géante multinuclée de type Langhans autour d'elle se trouve les histiocytes, les cellules épithéloides, et **b**/ d'un foyer nécrotique.

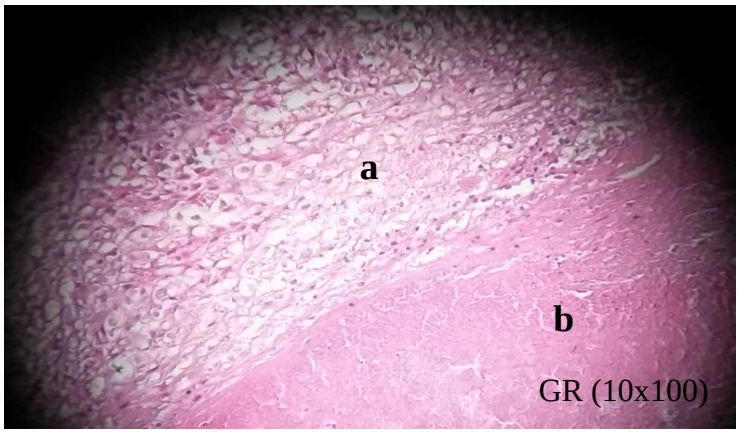


Photo n°40 : tuberculose ganglionnaire. L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire siège : **a/** d'une réaction granulomateuse folliculaire épithélio-giganto-cellulaire confluentes délimitant de **b/** larges foyers d'une nécrose éosinophile craquelée acellulaire.

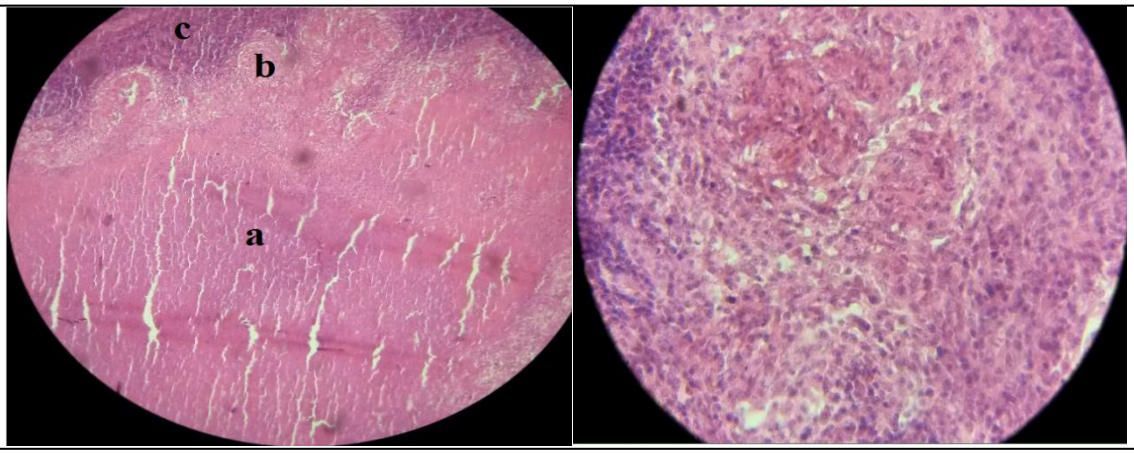


Photo n°41 : Tuberculose ganglionnaire. L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire cervicale largement détruit par un processus inflammatoire chronique caractérisé par : **a/** Des plages de nécrose caséeuse, entourée par :**b/** des granulomes épithélio-giganto-cellulaire avec présence d'une : **c/** couronne lymphocytaire. La photo à gauche GR (10x10) / la photo à droite GR (10x40)

➢ **Observation microscopique des ganglions bovins normaux :**

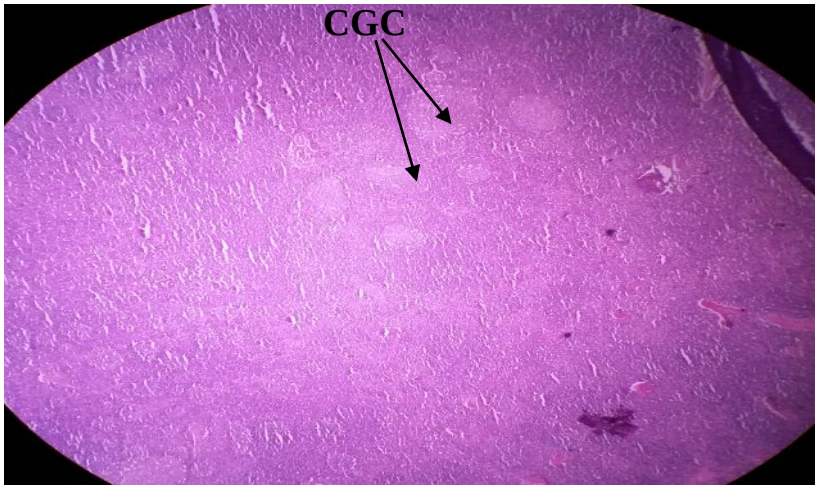


Photo n°42 : a/ L'observation microscopique montre un parenchyme ganglionnaire avec des follicules à centre germinatif clair (CGC) **(cas n°005 N)** GR (10x5)

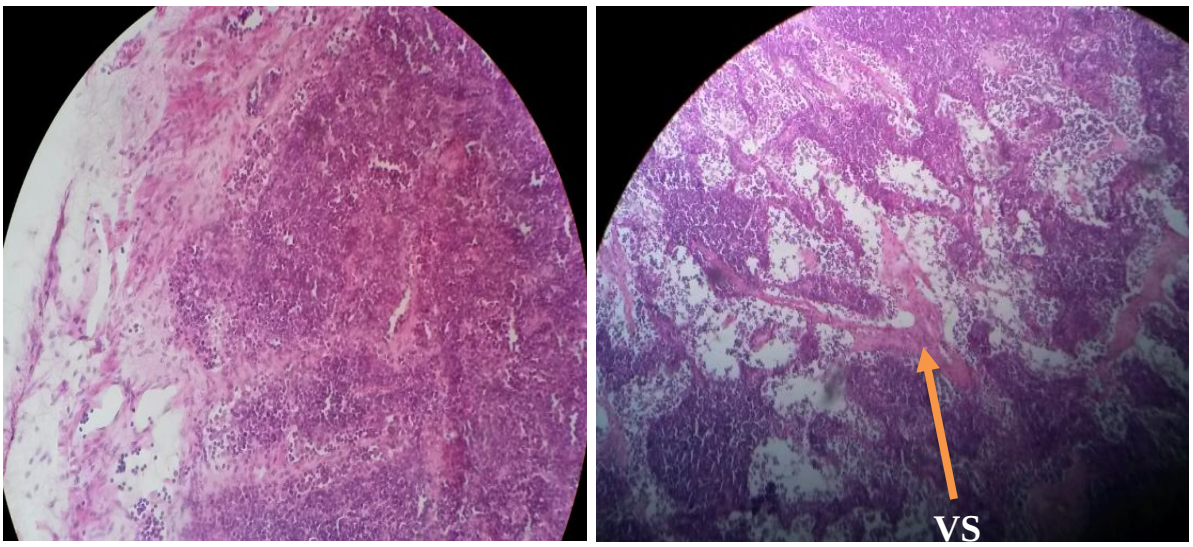


Photo n°43 : b/ Un parenchyme richement vasculaire : vaisseaux sanguins riches en globules rouges (VS) et des vaisseaux lymphatiques **(cas n°005 N)** GR (10x10)

II.4. Comparaison entre le cas animal pathologique et le cas animal normal :

Dans notre série l'examen histologique était systématique chez tous les échantillons. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessus suivis par les photos de l'observation microscopique qui révèlent la présence des lésions de la tuberculose dans le cas pathologique : Les cellules géantes de Langhans, le granulome épithélioïde et giganto-

cellulaire avec nécrose caséeuse, ce dernier est présent dans notre série d'échantillonnage à 100%, c'est un signe pathognomonique de la tuberculose.

Ces lésions n'ont pas été observées dans le cas normal au niveau des ganglions non pathologiques dont on a constaté des parenchymes ganglionnaire sains constitué de :

- 03 zones à la coupe :

· Une zone périphérique : sombre c'est la zone corticale.

· Une zone intermédiaire : mal limitée mais d'une grande importance fonctionnelle c'est la zone para corticale.

· Une zone centrale : claire c'est la zone médullaire.

Ces plages de tissu lymphoïde sont séparées de la capsule et des travées conjonctives par les sinus lymphatiques. **(Voir annexe n°17)**

II.5. Comparaison microscopique entre le cas pathologique de la tuberculose animal et humain :

Après qu'on a effectué l'examen histologique à base de la coloration HE sur les différents échantillons bovins prélevées, et les observer sous microscope optique, on les a comparé avec les lames préparées de la même façon à partir des prélèvements présentant des lésions tuberculeuses humaines.

Après la comparaison des observations microscopiques des lésions tissulaires entre les deux cas pathologiques humain et animal des ganglions tuberculeux. On n'a remarqué aucune différence entre les deux, mais toujours la présence d'un follicule épithélio-giganto-cellulaire avec des foyers de nécrose caséeuse éosinophiles, homogène, craquelés et acellulaires ainsi des cellules géantes multinuclées de type Langhans dont les noyaux sont positionnées en fer à cheval à la périphérie.

III. Etude bactériologique :

III.1. Lecture au microscope des lames après coloration de Ziehl Neelsen :

Les B.A.A.R vont apparaître en rose – rouge sur un fond légèrement bleuté.

Le nombre de bacilles présents dans l'expectoration d'un malade est en relation directe avec son degré de contagiosité.

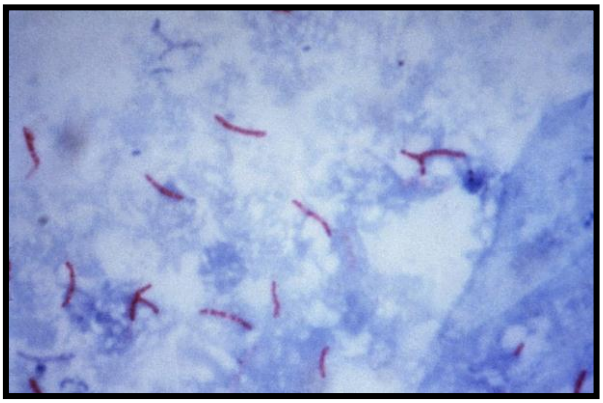


Photo n° 44 : Les Bacilles Acido-Alcoolo Résistants (B.A.A.R.) apparaissent rose sur fond bleu. Droits ou légèrement incurvés de 2 à 4 µm sur 0.3 à 0.5 µm de large. Ils sont souvent granuleux et groupés en amas. Coloration de Ziehl-Neelsen **(Ashish V.Jawarkar, 2014)**

III.2. Expression des résultats :

❖ **Tableau n°07 : un tableau représentant l'expression des résultats après la lecture microscopique des lames colorées par la méthode de Ziehl Neelsen :**

Nombre de B.A.A.R	Réponse
0 B.A.A.R / 300 champs	Lame négative
(1-9) B.A.A.R / 300 champs	Lame douteuse Refaire l'examen
(1-10) B.A.A.R / 100 champs Poursuivre la lecture sur 300 champs (10-99) B.A.A.R / 100 champs (+1) ou (+)	Lame faiblement positive
1 à 10 B.A.A.R par champ	Lame moyennement positive
plus de 10 B.A.A.R par champ	Lame fortement positive

Coloration à l'auramine : Il existe d'autre méthode de coloration dite coloration à l'auramine **;** cette méthode de coloration et de lecture n'est rentable que pour les structures chargées du diagnostic qui traitent plus de 50 lames par jour.

Elle consiste à colorer le B.K. par un fluorochrome (auramine) et à utiliser une lumière excitatrice (lumière bleu) qui va le rendre fluorescent. Les bacilles vont apparaitre comme de petits bâtonnets brillants de couleur jaune sur fond sombre.

III.3. Comparaison de la microscopie à fluorescence avec la technique de Ziehl Nielsen :

La sensibilité et la spécificité de l'examen par fluorescence sont comparables à celles au microscope après coloration de Ziehl. Le principal avantage est la facilité et la rapidité de la

lecture : la même surface de lame qui nécessite 10 minutes de lecture au microscope optique est lue en 2 minutes avec le microscope à fluorescence.

Cette technique nécessitant un équipement beaucoup plus coûteux (microscope et lampes qu'il faut renouveler fréquemment en moyenne après 200 heures d'utilisation), ne sera rentable que si le nombre de lames à examiner par jour est supérieur à 30.

III.4. La culture sur un milieu spécifique (Lowenstein Jensen) : (voir annexe n°16)

III.4.1. Lecture des tubes après cultures :

Au bout de 28 jours si la culture a poussé, on observe à l'œil nu, à la surface du milieu L.J. De grosses colonies en **"choux fleur"** arrondies, de couleur crème beige et surface sèche et rugueuse, bien individualisées ou en nappes selon la richesse du prélèvement en bacilles **(photo n°47).** Et si la culture est négative il faut refaire une deuxième lecture au 42éme jour d'incubation. Si c'est négatif une 3éme et dernière lecture se fera au 72éme jour d'incubation avant de déclarer la culture négative.

III.4.2. Identification :

Lorsque les colonies apparaissent, elles doivent être identifiées par des critères selon leur aspect macroscopique (colonies rugueuses) et par leur réponse à des tests biochimiques.

Aspect macroscopique sur milieu de (L-J) :

Les colonies des mycobactéries de la tuberculose ne sont pas pigmentées.

- *M. tuberculosis* : colonies rugueuses en « chou-fleur » : croissance eugonique.
- *M. bovis* : colonies lisses, petites et fines : croissance dysgonique.
- *M. africanum* : colonies rugueuses, plates avec bourgeon central. « Aspect en tache de bougies » : croissance dysgonique

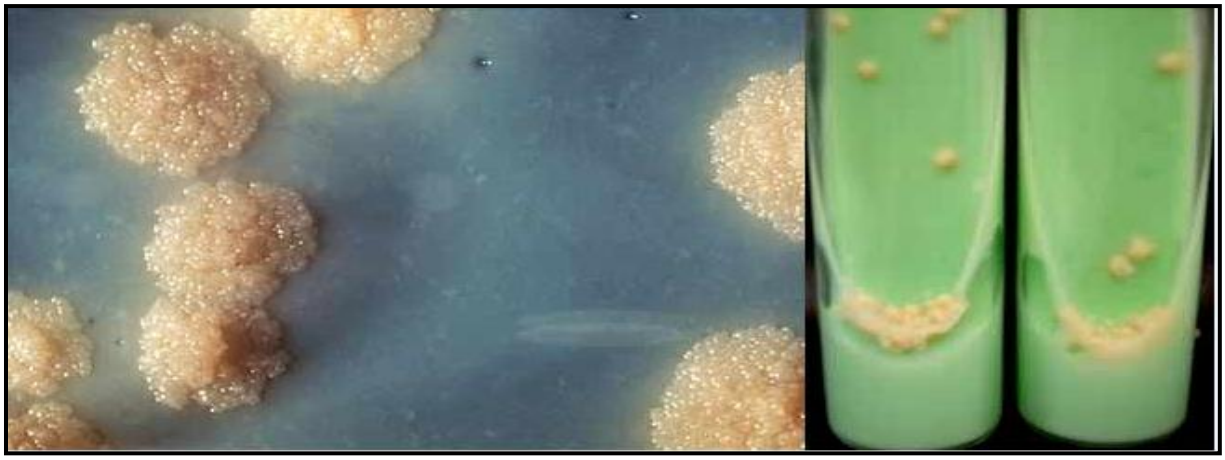


Photo n° 45: Culture sur milieu de (L-J) Aspect macroscopique des colonies de *M. tuberculosis.* **(Ashish V.Jawarkar, 2014)**

III.4.3. Expression des résultats :

Le nombre de colonies présentes dans les tubes de culture est en relation directe avec la richesse en bacilles des lésions. C'est pourquoi les colonies sont comptées et les résultats donnés en nombre de colonies par tubes, sauf si leur nombre est si élevé qu'elles sont confluentes (dans ce cas le résultat sera : colonies confluentes incomptables). Comme pour la microscopie un code de lecture peut être adopté :

❖ **Tableau n°08 : Un tableau représentant l'Expression des résultats de la lecture des cultures selon le nombre de colonies :**

Nombre de colonies	Code de lecture
Absence de colonies	**Culture négative**
Moins de 10 Colonies	**(+)**
(10 à 100) colonies	**(++)**
Plus de 100 Colonies	**(+++)**
Incomptables (confluents)	**(++++)** Incomptables

Les indications de la culture sont limitées aux tuberculoses pauvres en bacilles qui ne sont pas diagnostiquées facilement par la microscopie : tuberculoses pulmonaires à frottis négatifs et tuberculoses extra-pulmonaires.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspective :

Malgré l'existence du traitement antibiotique contre la tuberculose, cette maladie reste l'une des principales causes de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale par rapport aux autres maladies infectieuses. On assiste même à la résurgence de cette dernière, dont les causes seraient étroitement liées à l'émergence de souches multirésistantes (MDR-TB) et ultrarésistantes (XDR-TB) aux antibiotiques.

Nous nous sommes intéressés à ce sujet en prenant la TEP comme une entité clinique globale. Dont l'objectif principal est de réaliser une étude anatomopathologique sur différents échantillons bovins récoltés au niveau de l'abattoir de Médéa, ces échantillons sont des ganglions pathologiques présentant des lésions tuberculeuses à découverte fortuite après abattage. Le résultat est comparé avec l'étude anatomopathologique des ganglions humains pathologiques eux même atteint de la tuberculose extra pulmonaire. Après avoir suivre les méthodes citées auparavant ainsi la coloration HE et l'observation microscopique au niveau de L'EPH de Médéa. On a remarqué sur les parenchymes ganglionnaires tuberculeux dans notre série d'échantillonnage une présence des follicules épithélio-giganto-cellulaires avec des foyers de nécrose caséeuse éosinophiles, homogène, craquelés et acellulaires ainsi des cellules géantes multinuclées de type Langhans dont les noyaux sont positionnés en fer à cheval à la périphérie, cet aspect histologique est un signe caractéristique et pathognomonique de la tuberculose pulmonaire est extra-pulmonaire que ce soit chez les humains ou les bovins .

L'objectif secondaire de ce travail était la mise en évidence de l'acido-alcoolo-résistance des bacilles (agent étiologique de la tuberculose) par des techniques conventionnelles du diagnostic bactériologique de la tuberculose (examen microscopique des frottis colorés au **Ziehl Neelsen** et mise en culture sur le milieu L-J). Cette étude a été réalisée au niveau du Service de contrôle de la Tuberculose et des Maladie Respiratoire, Laboratoire de Microscopie et de Culture de MEDEA. On a aussi réaliser une étude rétrospectif de la tuberculose extra-pulmonaire allant de l'année 2004 à 2016 en étudiant la répartition des cas de la tuberculose selon le sexe , l'âge, l'EPSP et la localisation ganglionnaire dans la région de Médéa.

D'après nos résultats la localisation extra-pulmonaire représente 72,5% de l'ensemble de la tuberculose et la localisation pulmonaire à une fréquence de 27,5%.

Le grand nombre des cas a été suive au niveau de l'EPSP de Médéa 37 % puis on trouve L'EPSP de Berrouaghia en deuxième place avec une fréquence de 23%, par contre on note une faible fréquence a Chahbounia de 3%.

Nos résultats ont fait part d'une prédominance féminine (60 %) que masculine avec une fréquence de (40%). Que ce Soit Chez les hommes ou Chez les femmes la tranche d'âge de 20 à 44 ans a constitué la classe d'âge la plus présenté d'une fréquence de 57% par rapport aux autres tranches d'âge.

Les localisations ganglionnaires représentent 73 % de l'ensemble des TEP suivis pat la localisation pleurale Avec une fréquence de 10 %.

La tuberculose ganglionnaire est l'une des étiologies les plus fréquente des adénopathies cervicales à Médéa, elle est classée première de la tuberculose extra-pulmonaire. Elle touche les deux sexes à un âge jeune, avec une prédominance féminine dans notre contexte.

Des facteurs de risque doivent être recherchés dans des études ultérieures: les antécédents de tuberculose et de traitement antibacillaire, la consommation du lait cru et de ses dérivés.

En Afrique, la TEP reste méconnue car très peu d'auteurs se sont intéressés à ce sujet.

Les études dont nous disposons et qui se sont intéressées à la TEP en tant qu'entité clinique unique sont d'origine anglo-saxonne, et Malgache. Les auteurs anglo-saxonne ont surtout étudié les caractéristiques, cliniques, paracliniques et évolutives des TEP et leur distribution en fonction des localisations alors que les auteurs malgache ont tous mis l'accent sur l'étude de la concordance entre les méthodes diagnostics (bactériologique et histologique). C'est pourquoi, il nous a semblé intéressant de faire une étude de cette affection afin de dégager ses différentes caractéristiques et de préciser l'existence ou l'absence de différence entre la TEP décrite en Afrique et la TEP décrite ailleurs.

Des études complémentaires mériteraient d'être entreprises, incluant: La technique ELISA, la PCR. Ainsi l'identification de la souche bactérienne en cause de la TEP et sa recrudescence chez l'humain.

Liste des références bibliographiques

Liste des références bibliographiques :

A :

Ait-Khaled N. et Enarson D. (1999) Tuberculose manuel pour les étudiants en médecine.

Aubry, P. P. Tuberculose Actualités 2016. 1–9 (2016).

Assimadi, K., Tikhani, O., Tatagnan, K., Pakpo, A., Kpodzro, K., Amedome, A., 1989, Localisation extra-pulmonaire de la tuberculose chez l'enfant togolais. Afr Med, 28, 575-579.

Ajmi, T., Tarmiz, H., Bougmiza, I., Gataa, R., Knani, H., Mtiraoui, A. 2010. Profil epidemiologique de la tuberculose dans la region sanitaire de Sousse de 1995 à 2005. Revue Tunisienne d'Infectiologie-Janvier, 4, 18-22

Aurégan, G., Bichat, B., Chakib, S., Levagueresse, R., Scaravilli, P., 1988, Les tuberculoses ganglionnaires périphériques à Djibouti. Med Trop, 48, 101-105.

B :

BENAMARA M.

La tuberculose péritonéale.

Thèses Méd. Algérie ,2013

BOUIZEM F Z ; CHELLALI A.

La tuberculose en médecine interne. Thèse Méd. Algérie ; Tlemcen, 2010

Bénet, J. J., Praud, A. & al. La tuberculose animale. *Polycopié des Unités Mal. Contag. des Ecoles Natl. Vétérinaires françaises, Mérial* **21,** 100 (2014).

Brill, K.J., Li, Q., Larkin, R., Canaday, D.H., Kaplan, D.R., Boom, W.H., and Silver, R.F. (2001). Human natural killer cells mediate killing of intracellular Mycobacterium tuberculosis H37Rv via granule-independent mechanisms. Infection and immunity *69*, 1755-1765.

Bermudez, L.E., and Goodman, J. (1996). Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells. Infection and immunity *64*, 1400-1406.

Blomgran, R., and Ernst, J.D. (2011). Lung neutrophils facilitate activation of naive antigenspecific CD4+ T cells during Mycobacterium tuberculosis infection. J Immunol *186*, 7110-7119.

Blomgran, R., Desvignes, L., Briken, V., and Ernst, J.D. (2012). Mycobacterium tuberculosis inhibits neutrophil apoptosis, leading to delayed activation of naive CD4 T cells. Cell host & microbe *11*, 81-90.

Bean, A.G., Roach, D.R., Briscoe, H., France, M.P., Korner, H., Sedgwick, J.D., and Britton, W.J. (1999). Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol Mycobacterium tuberculosis infection, which is not compensated for by lymphotoxin. J Immunol *162*, 3504-3511.

Broekmans J.F., Migliori G.B., Rieder H., Leese J., Ruutu P., Loddenkemper R., Raviglione M., European Framework for effective tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence of tuberculosis. Sous presse dans Eur Respir J.

Beyene D, Bergval I, Hailu E, Ashenafi S, Yamuah L, Aseffa A,et al. Identification and genotyping of the etiological agentof tuberculous lymphadenitis in Ethiopia. J Infect Dev Ctries2009;3:412—9.

Beytout, J., Petit, MF., Farret, F., Cheminat J. C., Sirot, J., La Guillaumie, B., Rey, M., 1998, Place actuelle de la tuberculose extra-pulmonaire en pathologie hospitalière: d'après une enquête pratiquée au CHU de Clermont- Ferrand. Sem Hop Paris 1, 64, 1899-1906.

C :

CABIE. A, S MATHERON, E. VALLEE, J.P. COULAUD.
Tuberculoses chez des africains hospitalisés à Paris. Impact de l'infection par le VIH.
Presse Med 1995; 24: 601-5.

Cole, S.T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S.V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, C.E., 3rd, *et al.* (1998). Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. Nature *393*, 537-544.
Ramakrishnan, L. (2012). Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. Nature reviews Immunology *12*, 352-366.

Comité médical national de lutte contre la tuberculose et les maladies respiratoires (2011) Manuel de la lutte antituberculeuse.

Cooper, A.M. (2009). Cell-mediated immune responses in tuberculosis. Annual review of immunology *27*, 393-422.

Chakravarty, S.D., Zhu, G., Tsai, M.C., Mohan, V.P., Marino, S., Kirschner, D.E., Huang, L., Flynn, J., and Chan, J. (2008). Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. Infection and immunity *76*, 916-926.

Coulanges, P., Mayoux, A., Brygoo, ER., 1970, La tuberculose histologique à Madagascar de 1954 à 1969: à propos de 911 cas. Arch Inst Pasteur Madagascar., 39, 173-207.

D :

Diallo.M.B. Medecine, F. D. E., Odonto-stomatologie, D. E. P. E. T. D., Cours, A. U. & Vih,

D. E. L. I. A. La tuberculose extra-pulmonaire au cours de l'infection a vih aspects epidemiologiques, cliniques et evolutifs : (2006).

Diallo, A. B. *et al.* Performance du GeneXpert MTB/RIF?? dans le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire ?? Dakar: 2010-2015. *Pan Afr. Med. J.* 25, 2010–2015 (2016).

Dautzenberg B. et Bouvet E. dans Aubier M. ; Fournier M. et Pariente R. (2003)
Chapitre : Tuberculose et infections à mycobactéries atypiques (SIDA exclu) dans
Pneumologie. Edition : Ellipses Édition Marketing. p : 349-363.

D, A. S. M. & Rauf, Y. NEWER METHODS TUBERCULOSIS FOR THE DIAGNOSIS JK-PRACTITIONER. 8, 266–269 (2001).

Davis, J.M., and Ramakrishnan, L. (2009). The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. Cell *136*, 37-49.

Document éléctronique :
http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE7/item106/texteI1.htm

Diombana, ML., AG Mohamed, A., Bayo, S., Keita, B.,Penneau, M., 1998, Infection mycobactérienne dans les adénopathies superficielles au service de stomatologie del'Hôpital de Kati (République du Mali): 50 biopsies. Med Afr Noire, 45, 516-519.

DELMAS Marjory. La tuberculose, 8 avril 2015. [En ligne].
« https://sites.google.com/site/latuberculose/home», consulté le 10 Mars 2017.

E :

EMERY E., REDONDO A., KEY A.Mal de Koch : Actualités en neurochirurgie.
Sen. Hop. Paris.1996 ; 5-6 : 146-151.

Euro TB (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in1998. February 2001.

F :

Flynn, J.L., Goldstein, M.M., Chan, J., Triebold, K.J., Pfeffer, K., Lowenstein, C.J., Schreiber, R., Mak, T.W., and Bloom, B.R. (1995). Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. Immunity *2*, 561-572

Forssbohm, M., Zwahlen, M., Loddenkemper, R. & Rieder, H. L. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. *Eur. Respir. J.* **31,** 99–105 (2008).

G :

Gallegos, A.M., van Heijst, J.W., Samstein, M., Su, X., Pamer, E.G., and Glickman, M.S. (2011). A gamma interferon independent mechanism of CD4 T cell mediated control of M. tuberculosis infection in vivo. PLoS pathogens *7*, e1002052.

Godreuil S. ; Carrière C. ; Jumas-Bilak E. ; Terru D. et Marchandin H. (2003) Diagnostic moléculaire des infections à mycobactéries. La Lettre du Pneumologue - Volume VI – n°2.

Guenaoui, K., Harir, N. & Zeggai, S. Profil épidémiologique et histologique de la tuberculose extra-pulmonaire dans la région de Sidi-Bel-Abbès (Algérie) de 2000 à 2011. *Inflammation* **156,** 4 (2015).

Gentilini, M., Duflo, B., 1986, La tuberculose. In: Gentilini M, Duflo B. Médecine Tropicale. Paris Médecine-Sciences Flammarion, 291-301.

GUILHEM D. Tuberculose : pulmonaire, osseuse ou ganglionnaire, de quoi s'agit-il ? , *le* 07 janvier 2016. [En ligne].« http://www.maxisciences.com/tuberculose/tuberculose-pulmonaire-osseuse-ou-ganglionnaire-de-quoi-s-agit-il_art36297.html » consulté le 05 Mars 2017.

H :

HASSAN A.

Prise en charge de d e la tuberculose ganglionnaire Culture, typage et antibiogramme.

Thèses Méd. Maroc ,2013

HUCHON G.

Tuberculose et mycobactérioses non tuberculeuses.

Encyl. Med. Chir. Pneumol. Paris 1997, 6-019-A-33, 20p.

Houngbe, F., Kodjoh, N., Attolou, V., Djrolo, F., Yedoman, H., Bigot, A. 1995. Tuberculose pulmonaire bacillifère à Cotonou: à propos de 1 256 cas observés au centre national hospitalier de Pneumophtisiologie de Cotonou. J TB et VIH, 5, 16-18.

Hamzaoui, G. *et al.* Tuberculose ganglionnaire: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques, à propos de 357 cas. *Pan Afr. Med. J.* **19,** 157 (2014).

Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Boehme C, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. Journal of clinical microbiology. 2011;49(4):1202–5

I :

INSP (Institut national de Santé Publique, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière), 2007, Enquête nationale de santé: transition épidémiologique et système de santé (Projet TAHINA). Alger, Algérie: INSP

J :

Junqueira-Kipnis, A.P., Kipnis, A., Jamieson, A., Juarrero, M.G., Diefenbach, A., Raulet, D.H., Turner, J., and Orme, I.M. (2003). NK cells respond to pulmonary infection with Mycobacterium tuberculosis, but play a minimal role in protection. J Immunol *171*, 6039-6045.

Junqueira-Kipnis, A.P., Kipnis, A., Jamieson, A., Juarrero, M.G., Diefenbach, A., Raulet, D.H., Turner, J., and Orme, I.M. (2003). NK cells respond to pulmonary infection with Mycobacterium tuberculosis, but play a minimal role in protection. J Immunol *171*, 6039-6045.

JOUVESHOMME, DAUTZENBERG B.

La chimiothérapie antituberculeuse.

Rev. Mal. Resp.1997 ; 14 :5588-55104.

Jones, C. M. & Niederweis, M. Mycobacterium tuberculosis. **193,** 1767–1770 (2011).

K :

Ketata, W., Rekik, W. K., Ayadi, H. & Kammoun, S. Les tuberculoses extrapulmonaires. *Rev. Pneumol. Clin.* 71, 83–92 (2015).

Kaufmann, S.H. (2005a). Recent findings in immunology give tuberculosis vaccines a new boost. Trends in immunology *26*, 660-667.

Korbel, D.S., Schneider, B.E., and Schaible, U.E. (2008). Innate immunity in tuberculosis: myths and truth. Microbes and infection / Institut Pasteur *10*, 995-1004.

Khader, S.A., Partida-Sanchez, S., Bell, G., Jelley-Gibbs, D.M., Swain, S., Pearl, J.E., Ghilardi, N., Desauvage, F.J., Lund, F.E., and Cooper, A.M. (2006). Interleukin 12p40 is required for dendritic cell migration and T cell priming after Mycobacterium tuberculosis infection. The Journal of experimental medicine *203*, 1805-1815.

Khader, S.A., Pearl, J.E., Sakamoto, K., Gilmartin, L., Bell, G.K., Jelley-Gibbs, D.M., Ghilardi,N., deSauvage, F., and Cooper, A.M. (2005). IL-23 compensates for the absence of IL-12p70 and is essential for the IL-17 response during tuberculosis but is dispensable for protection and antigen-specific IFN-gamma responses if IL-12p70 is available. J Immunol *175*, 788-795.

Kidane D, Olobo JO, Habte A, Negesse Y, Aseffa A, AbateG, et al. Identification of the causative organism of tuber-culous lymphadenitis in Ethiopia by PCR. J Clin Microbiol2002;40:4230—4.

L :

LPS. Manuel de la Tuberculose. *Ligue Pulm. suisse* 1, (2007).

L, M. M. La neurotuberculose : apport de l'irm-thèse de doctorat en médecine. FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES. (2014).

M :

Ministère de la Santé, de la P. et de la R. H. Manuel De La Lutte Antituberculeuse L'Usage Des Personnels Medicaux. 76 (2011).

Maglione, P.J., and Chan, J. (2009). How B cells shape the immune response against Mycobacterium tuberculosis. European journal of immunology *39*, 676-686.

Mazza-Stalder, J., Nicod, L. & Janssens, J. P. La tuberculose extrapulmonaire. *Rev. Mal. Respir*. 29, 566–578 (2012).

MSPT (Ministère de la santé publique, Tunisie), 2006 Direction des soins de santé de base, Rapport annuel 2005. Imprimerie officielle de la république tunisienne, 267-84.

Müller B, Dürr S, Alonso S, Hattendorf J, Laisse CJM, ParsonsSDC, et al. Zoonotic Mycobacterium bovis-induced tuberculo-sis in humans. Emerg Infect Dis 2013;19:899—908

Muluye Dagnachew, Biadgo Belete, W/Gerima Eden, Ambachew Andebet. Prevalence of tuberculous lymphadenitis in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. BMC Public Health. 2013;13:435.

Ménard, D., Pécarrère, JL., Ramaroson,F.,Lesbordes, JL., Andrianarisoa, R., Razafitsiarovana, I., Andriamiandrisoa, ML.,RaholiminaRahary, V., Rakotonizao, J., Richard, J., Peghini, M., Guyon, P., Chanteau, S., 1995, Les tuberculoses extra-pulmonaires à Antananarivo.Principales localisations et diagnostics biologiques. Arch Inst Pasteur Madagascar,62, 77-82.

O :

Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Site web :http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/

Okamoto Yoshida, Y., Umemura, M., Yahagi, A., O'Brien, R.L., Ikuta, K., Kishihara, K., Hara, H., Nakae, S., Iwakura, Y., and Matsuzaki, G. (2010). Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. J Immunol *184*, 4414-4422.

Ouedraogo, M., Ouedraogo, S.M., Zigani, A., Bambara, M., Some L., Dingtoumda, B., Auregan,G., et Tiendrebeogo, H, 1999, A propos de la tuberculose à Ouagadougou. Etude rétrospective à propos de 2202 cas. Med. Afr. Noire, 46, 398-401.

OMS, 2007, Global tuberculosis control. http://www.who.int/tb/publications/globalreport

P :

Potian, J.A., Rafi, W., Bhatt, K., McBride, A., Gause, W.C., and Salgame, P. (2011). Preexisting helminth infection induces inhibition of innate pulmonary anti-tuberculosis defense by engaging the IL-4 receptor pathway. The Journal of experimental medicine *208*, 1863-1874.

Phuah, J.Y., Mattila, J.T., Lin, P.L., and Flynn, J.L. (2012). Activated B cells in the granulomas of nonhuman primates infected with Mycobacterium tuberculosis. The American journal of pathology *181*, 508-514.

Peto, H. M., Pratt, R. H., Harrington, T. A., LoBue, P. A. & Armstrong, L. R. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin. Infect. Dis.* **49,** 1350–1357 (2009).

Pécarrère, JL., Raharisolo, C., Dromigny, JA., Aurégan, G., Peghini, M., De Rotalier, P., Richard, J., Guyon, P., Ravelojaona, H., Rakotoarisoa, A., 1995, A propos de 660 casde tuberculoses histologiques extra-pulmonaires étudiés à l'Institut Pasteur de Madagascar. Arch InstPasteur Madagascar, 62, 83-89.

R :

Ramos-Kichik, V., Mondragon-Flores, R., Mondragon-Castelan, M., Gonzalez-Pozos, S., Muniz-Hernandez, S., Rojas-Espinosa, O., Chacon-Salinas, R., Estrada-Parra, S., and Estrada-Garcia, I. (2009). Neutrophil extracellular traps are induced by Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis (Edinb) *89*, 29-37.

Rook, G.A., Hernandez-Pando, R., Dheda, K., and Teng Seah, G. (2004). IL-4 in tuberculosis: implications for vaccine design. Trends in immunology *25*, 483-488.

Ralisata, L., Rabenjamina, F. R., Ralison, A. 2000. Les formes extra-thoraciques de la tuberculose en milieu hospitalier à Mahajanga (Madagascar). Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar, 66(1-2), 13-17.

S :

SAHRAOUI N., Sadi M., Tazerart F., Brahim Errahmani M., Guetarni D. Conf-SAHRAOUI-IIeME-journee-nationales-des-SNV-08-07-Novembre-2012

SMALL P., SCHECTER G., GOODMAN P., SAUDE M., CHAISSON R., HOPWELL P. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection.
N. Engl. J. Med.1991 ; 324 : 289-94.

Smith, J., Manoranjan, J., Pan, M., Bohsali, A., Xu, J., Liu, J., McDonald, K.L., Szyk, A., LaRonde-LeBlanc, N., and Gao, L.Y. (2008). Evidence for pore formation in host cell membranes by ESX-1-secreted ESAT-6 and its role in Mycobacterium marinum escape from the vacuole. Infection and immunity *76*, 5478-5487.

SYLLA B.

La Tuberculose extra-pulmonaire: Etude rétrospective à l'Hôpital Principal de Dakar à propos de 238 cas.

Thèses Méd. Dakar, 2004.

Soumaré, M., Seydi M., Sow I., Diop S.A., Senghor C.A., N'dour C.T., Diop, B.M., Sowp B.M., Sow P, 2008, Tuberculose et SIDA à Dakar: étude rétrospective à propos de 630 cas. Rev. Cames - Série A, Vol 06

T :

Traoré, B. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative au service de Pneumo-phtisiologie de l'. *TheseMed. Bamako: FMPOS* (2005)

Tsai, M.C., Chakravarty, S., Zhu, G., Xu, J., Tanaka, K., Koch, C., Tufariello, J., Flynn, J., and Chan, J. (2006). Characterization of the tuberculous granuloma in murine and human lungs: cellular composition and relative tissue oxygen tension. Cellular microbiology *8*, 218-232.

Te Beek, L.A., Van Der Werf, M.J., Richter, C., Borgdorff, M.W. 2006. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, The Netherlands, 1993–2001. Emerging infectious diseases, 12(9), 1375.

U :

(UMVF) - Université Médicale Virtuelle Francophone.

Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose ; Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène.2013

UICTMR,Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires. *Prise en Charge de la Tuberculose Guide des éléments essentiels*. (2010).

V :

Varaine, Francis ;.Micheal L.Rich. 2014. *Tuberculose*.

Vankayalapati, R., Wizel, B., Weis, S.E., Safi, H., Lakey, D.L., Mandelboim, O., Samten, B., Porgador, A., and Barnes, P.F. (2002). The NKp46 receptor contributes to NK cell lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium. J Immunol *168*, 3451-3457.

Volkman, H.E., Clay, H., Beery, D., Chang, J.C., Sherman, D.R., and Ramakrishnan, L. (2004). Tuberculous granuloma formation is enhanced by a mycobacterium virulence determinant. PLoS biology *2*, e367.

W :

Wolf, A.J., Linas, B., Trevejo-Nunez, G.J., Kincaid, E., Tamura, T., Takatsu, K., and Ernst, J.D. (2007). Mycobacterium tuberculosis infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo. J Immunol *179*, 2509-2519.

Y :

Yates MD, Grange JM. Bacteriological survey of tuberculouslymphadenitis in southeast England, 1981—1989. J EpidemiolCommunity Health 1992;46:332—5.

Annexes

Les annexes :

<u>Annexe n°01 :</u> Technique d'injection de L'IDR

- L'injection de 0,1 ml de la solution de tuberculine doit être faite par voie Intradermique stricte sur la face antérieure de l'avant-bras au niveau de la jonction du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs de l'avant-bras, à distance de toute cicatrice éventuelle (BCG ou autre). À l'aide d'une seringue divisée en 1/10 et d'une aiguille très courte, très fine et surtout à biseau très court. On enfonce la pointe de l'aiguille, biseau vers le haut, presque parallèlement à la peau, pour ne faire pénétrer que le biseau de l'aiguille, tout en étirant fermement la peau entre le pouce et l'index, dans l'axe du bras, de manière à bien fixer la peau.

Après l'injection il faut qu'il se forme autour de la pointe de l'aiguille une papule dermique blanche surélevée donnant un aspect de « peau d'orange » sinon à refaire une nouvelle injection.

<u>Tableau</u> : Interprétation du test de l'intradermoréaction à la tuberculine.

Diamètre de l'induration	Interprétation de l'IDR
≤5 mm	Le test est négatif, mais il convient d'éliminer les facteurs responsables d'une diminution de la réponse liés au terrain, au produit, à la technique ou à l'interprétation.
IDR positif	
≥ 5 mm	Chez les personnes infectées par le VIH, immunodéprimées, transplantées, insuffisants rénaux ou hépatiques chroniques et les enfants malnutries.
≥10 mm	Chez les autres enfants et adultes (vaccinés ou non par le BCG) , les usagers de drogues par voie intraveineuse, personnels de santé et de laboratoire….
≥15 mm	C'est le seuil nécessaire, en l'absence de tout contage ou facteur prédisposant spécifique.

<u>Annexe n°02 :</u> Le régime standard du traitement de la tuberculose

Il comporte une phase initiale intensive de deux mois avec administration quotidienne de rifampicine (R), isoniazide (H) et pyrazinamide (Z), qui est suivie d'une phase de continuation de quatre mois avec administration quotidienne de rifampicine et d'isoniazide.

RHZ : 2 mois pour la TEP: rifampicine (R) 150mg, isoniazide (H) 75mg, pyrazinamide (Z)400 mg

RHZE : 2 mois pour la TP : rifampicine (R) 150mg, isoniazide (H) 75mg, pyrazinamide (Z) 400 mg, Ethambutol (E) 275 mg

RH : 4 mois pour la TEP et la TP, rifampicine (R) 150mg, isoniazide (H) 75mg.

<u>Annexe n°03 :</u> La fiche de renseignements utilisée au niveau de l'abattoir

Fiche de renseignements (systématique*)

* : Cette fiche concerne tous les animaux abattus dans cet abattoir même en absence de toute lésion suspecte de tuberculose bovine

La date :

Abattoir de :

Animaux	Variable	Animaux examinés
Sexe	Mâle	
	Femelle	
	Total	
Age	< 2 ans	
	2-5ans	
	>5 ans	
	Total	
Etat	Maigre	
	Moyen	
	Gras	
	Total	
Race		
	locale	
	Total	
Commune		

La date : **Numéro du pot :**

Abattoir de :

Identification de l'élevage d'origine :

Nom de l'éleveur(facultatif) :

Adresse (facultative) :

Commune :

Identification de l'animal :

N° de matricule(facultatif) :

Race :

Sexe :

Age :

Etat d'embonpoint : Maigre ☐ Moyen ☐ Gras ☐

Abattage :

Boucherie :

Sanitaire :

Type de lésions:

1/Organes: Poumon Foie: ☐ Tube digestif : ☐ Mamelle : ☐

Utérus : ☐ Rein : ☐ Plèvre : ☐ Autres(préciser) : ☐

2/ Ganglionnaire (préciser) :

3/Stade de lésions :

Lésions miliaires :

Lésions caséo-calcaires :

Autres :

<u>Annexe n°04</u> : Préparation du formol

Pour la préparation du liquide fixateur le formol à 10% :

Nous avons utilisée :

- ✓ 1L d'eau distillé (H2O distillée)
- ✓ Le formol 36%

Et nous avons fait des calculs afin d'obtenir un volume de 500 mL de formol à 10%

Selon la formule suivante :

$C_1V_1 = C_2V_2$

36% X … = 10% x 500 mL

$C_1 = \frac{10\% \times 500\ mL}{36}$

C_1= 138 mL + 362 mL jusqu'à 500 mL

<u>Annexe n°05 :</u>Les ganglions lymphatiques du bovin

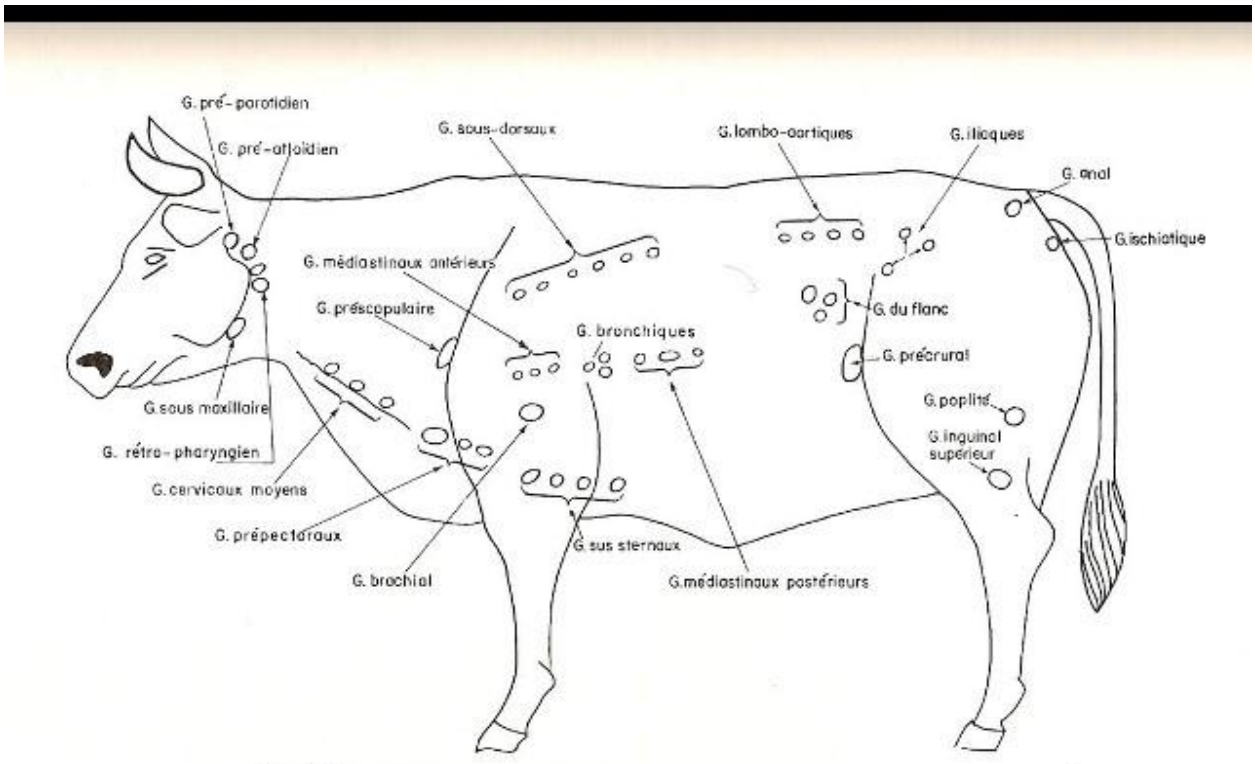


Fig. 24. **Topographie des ganglions lymphatiques du bœuf** (vue en projection).

<u>Annexe n°06 :</u>Les ganglions lymphatiques du corp humain

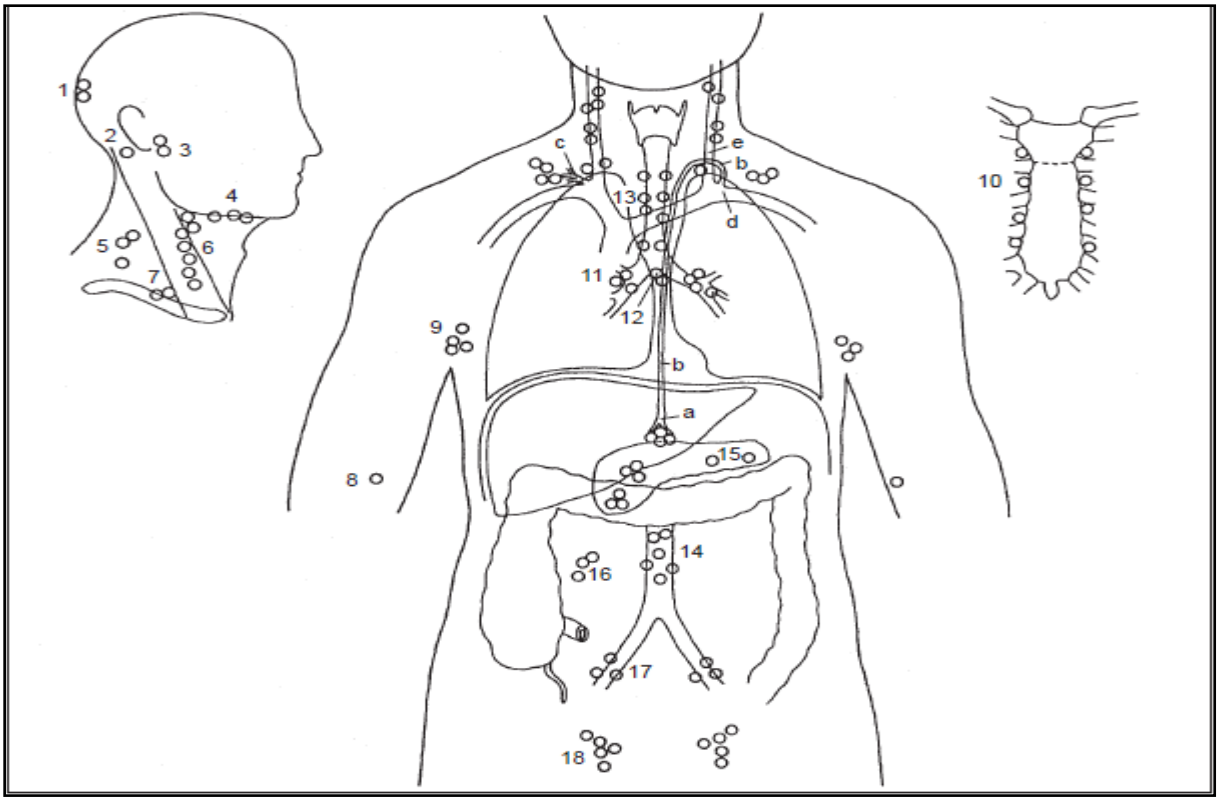


Schéma des ganglions lymphatiques relevant de la pratique médicale de premier recours (Fasel 1999).

1. Ganglions lymphatiques occipitaux (Nn. ll. occipitales)
2. Ganglions lymphatiques retro-auriculaires (Nn. ll. mastoidei)
3. Ganglions lymphatiques pré-auriculaires (Nn. ll. parotidei)
4. Ganglions lymphatiques sous-mandibulaires (Nn. ll. submandibulares et submentales)
5. Ganglions lymphatiques cervicaux superficiels (Nn. ll. cervicales laterales superficiales)
6. Ganglions lymphatiques cervicaux profonds (Nn. ll. cervicales laterales profundi)
7. Ganglions lymphatiques supra-claviculaires (Nn. ll. supraclaviculares)
8. Ganglions lymphatiques du coude (Nn. ll. axillares cubitales)
9. Ganglions lymphatiques axillaires (Nn. ll. axillares)
10. Ganglions lymphatiques parasternaux (Nn. ll. parasternales)
11. Ganglions lymphatiques hilaires (Nn. ll. bronchopulmonales)
12. Ganglions lymphatiques de la bifurcation trachéale (Nn. ll. tracheobronchiales inferiores)
13. Ganglions lymphatiques paratrachéaux (Nn. ll. paratracheales)
14. Ganglions lymphatiques para-aortiques (par exemple Nn. ll. lumbales, coeliaci)
15. Ganglions lymphatiques para-viscéraux (par. exemple Nn. ll. pancreatici, pararectales)

16. Ganglions lymphatiques mésentériques (par exemple Nn. ll. mesenterici superiores, inferiores, mesocolici)
17. Ganglions lymphatiques iliaques (Nn. ll. iliaci externi, interni et communes)
18. Ganglions lymphatiques inguinaux (Nn. ll. inguinales superficiales et profundi)
a Citerne du chyle, b Canal thoracique, c Canal lymphatique droit, d Veine sous-clavière, e Veine jugulaire interne
nb: La nomenclature des ganglions lymphatiques est loin d'être uniforme. Celle utilisée ici correspond aux dénominations habituelles en clinique. Les termes de la nomenclature anatomique internationale actuelle sont ajoutés entre parenthèses.

<u>Annexe n° 07</u> : Petits Matériels utilisés à l'abattoir.

- Ciseaux.
- Couteau.
- Blouse, bottes et gants.
- Flaconsde 50 mLpour prélèvements histologiques.
- Fiche pour renseignements.
- Stylo marqueur
- Formol à 10%
- Appareil photographique (Samsung S4).
- Etiquettes.
- Pinces.
- Bloc note, stylo et crayon.

<u>Annexe n° 08</u> : Petits matériels utilisés au laboratoire :

- Crayon.
- La règle.
- Des moules métalliques à paraffine.
- Des cassettes en plastique à usage unique.
- Des lames et des lamelles.
- Porte lame.
- Papier absorbant.
- Cuves à coloration en verre.
- Manche à bistouris.

- Ciseau.
- Chronomètre
- Colle (Eukitt^{R}).
- Pinces.
- Pinceaux.
- Pipettes de 5 ml.
- Porte-bloc.
- Plateaux de bois.
- Aiguilles montées de dissection,
- Un crayon (pour numérotation des coupes).

Divers produits chimiques :

- Paraffine.
- Paraffine fondue.
- Formol à 10%.
- Alcoolàdifférentes concentrations (de 50° à 96°).
- Xylène.
- Colorants (hématoxyline, éosine).
- L'acide chlorhydrique(HCL).

-Eau alcaline(solution alcaline saturée de carbonate le lithium).

<u>Annexes n°09:</u> Appareil de coloration (Sakura).



Appareil de coloration (Sakura).

<u>Annexes n°10:</u>Matériels et produits chimiques utilisés dans notre étude bactériologique

Les pipettes pasteur.

Des lames.

Bec bunsen.

Pince.

Porte lame.

Sèche lame.

Les flacons.

Microscope.

- Divers produits chimiques :

La fuschine phéniquée de Ziehl Nielsen filtrée.

L'alcool à 96°.

L’acide sulfurique dilué au quart (à 25%).

Bleu de méthylène.

Huile à immersion.

NAOH à 4%.

Eau stérile.

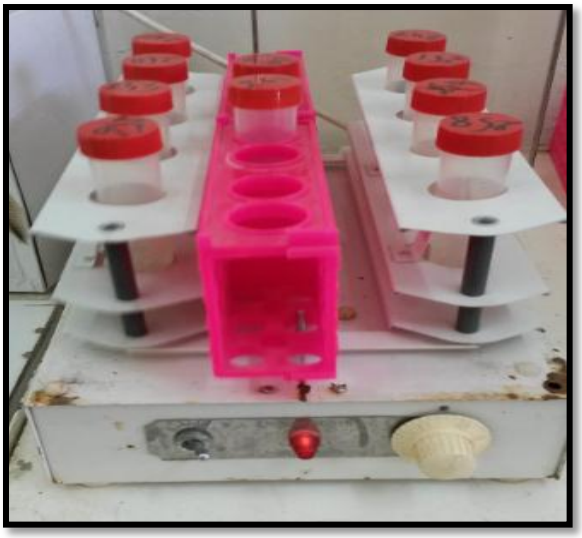
L'eau courante.



La centrifugeuse



La hotte

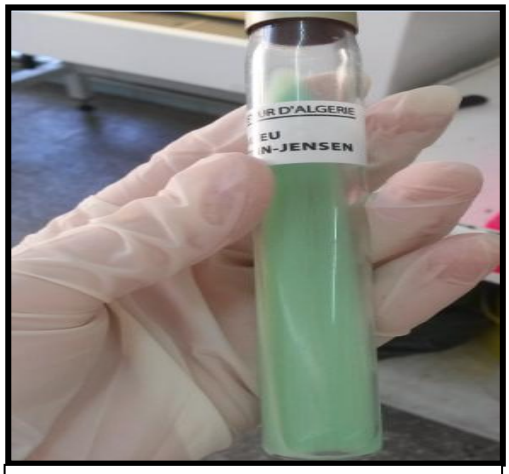


Agitateur de type kahn

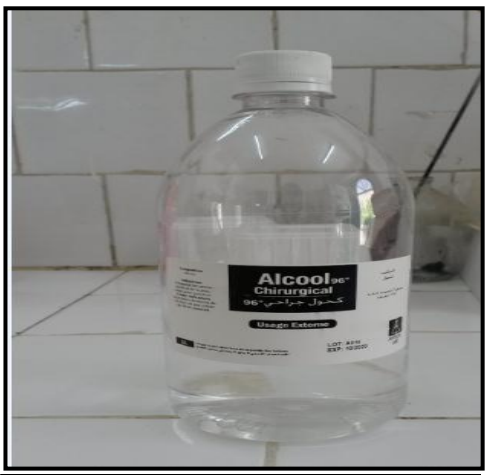




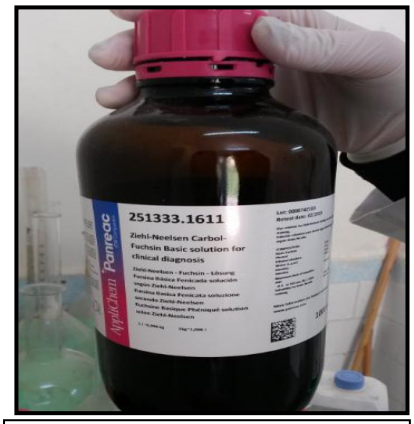
L’étuve



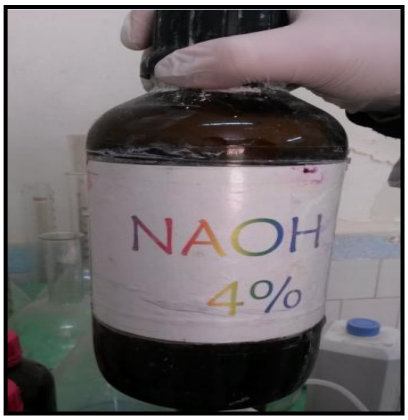
Les tubes de culture (Milieu de Lowenstein Jensen).



L'alcool à 96°.



La fuschine phéniquée de Ziehl Nelsen



NAOH à 4%

<u>Annexe n°11 :</u>« Méthode de Petroff à la soude sans neutralisation »

<u>Réactifs</u> : **NAOH** à **4%**

Eau stérile

- **02 ml** de crachat dans un tube à centrifuger
- Ajouter **4 ml** de **NAOH** à **4%**
- Agiter sur agitateur de KAHN pendant **15mn**
- Centrifuger à **3000** T/mn pendant **15mn**
- Jeter le surnageant
- Laver à l'eau distillée stérile (**10** à **15 ml**)
- Recentrifuger à **3000** T/mn pendant **15 mn**.
- Jeter le surnageant.
- Ensemencer le culot sur **02** tubes de L.J.

<u>Annexe n°12 : Tableau 01</u> : Répartition des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à Médéa selon les années de 2004 à 2016 et leurs fréquences

Années	TP	TEP	Total	TP%	TEP%
2004	242	438	680	35.6%	64.4%
2005	211	464	675	31.3%	68.7%
2006	218	390	608	35.9%	64.1%
2007	237	467	704	33.7%	66.3%
2008	183	461	644	28.4%	71.6%
2009	261	437	698	37.4%	62.6%
2010	216	432	648	33.3%	66.7%
2011	230	715	945	24.3%	75.7%
2012	213	655	868	24.5%	75.5%
2013	233	584	817	28.5%	71.5%
2014	188	655	843	22.3%	77.7%
2015	193	839	1032	18.7%	81.3%
2016	157	784	941	16.7%	83.3%
Total	**2782**	**7321**	**10103**		

<u>Annexe n°13 : Tableau 02</u> : Répartition des cas de tuberculose (TB) à Médéa par rapport aux EPSP selon le pourcentage durant les années de (2004 à 2016).

EPSP	TP	TEP	Total	TB%
Médéa	697	3023	3720	37%
Berrouaghia	615	1677	2292	23%
Kasr El Boukhari	345	821	1166	11%
Chahbounia	91	233	324	03%
Ain Boucif	250	477	727	07%
Beni Slimane	401	694	1095	11%
Tablat	383	396	779	08%
Total	2782	7321	10103	100%

<u>Annexe n°14</u>: <u>Tableau 04</u> : Répartition des cas de tuberculose par sexe et par âge (2004 à 2016)

Age	Féminin	Masculin	Total
0_1	4	13	17
2_4	71	67	138
5_9	143	129	272
10_14	169	137	306
15_19	446	233	679
20_44	2354	1434	3788
45_65	642	337	979
65 +	325	234	559
Total	4156	2602	6738

<u>Annexe n°15:Tableau 06</u> : Répartition des localisations de la tuberculose extra-pulmonaire par rapport aux EPSP en 2016.

Localisation	Ganglionnaire	Pleurale	Péritonéal	autres
Médéa	290	4	37	25
Berroughia	144	14	10	14
KEB	28	13	12	5
Ain Boucif	28	18	4	3
Chahbounia	13	4	4	1
Beni Slimane	49	8	4	6
Tablat	21	21	1	6
Total	573	82	72	60

<u>Annexe n°16</u> : <u>Milieu de culture</u> « Lowenstein-Jensen » :

Composition de Löwenstein-Jensen

Purée de pomme de terre 30 g

Asparagine 3,6 g

KH2PO4 2,4 g

Citrate de magnésium 0,6 g

Vert de malachite 0,4 g

MgSO4. 7H2O 0,24 g

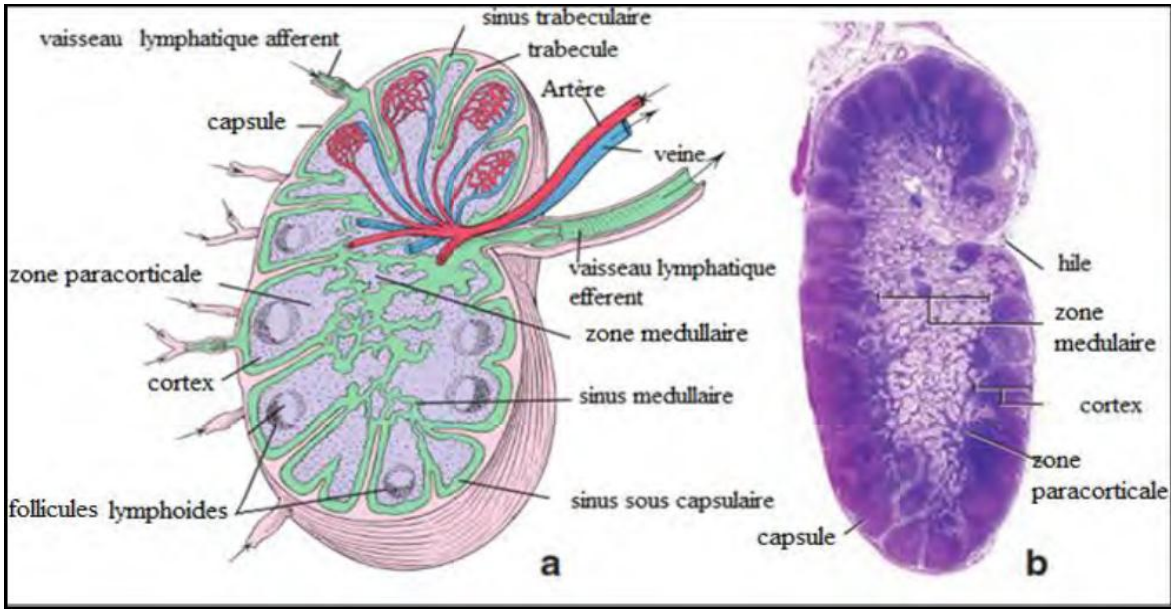
OEuf entier homogénéisé 1.0 ml

Glycérol 12.0 ml

Technique

Gélose inclinée en tubes. Milieu Prêt à l'emploi.

Annexe n°17 :

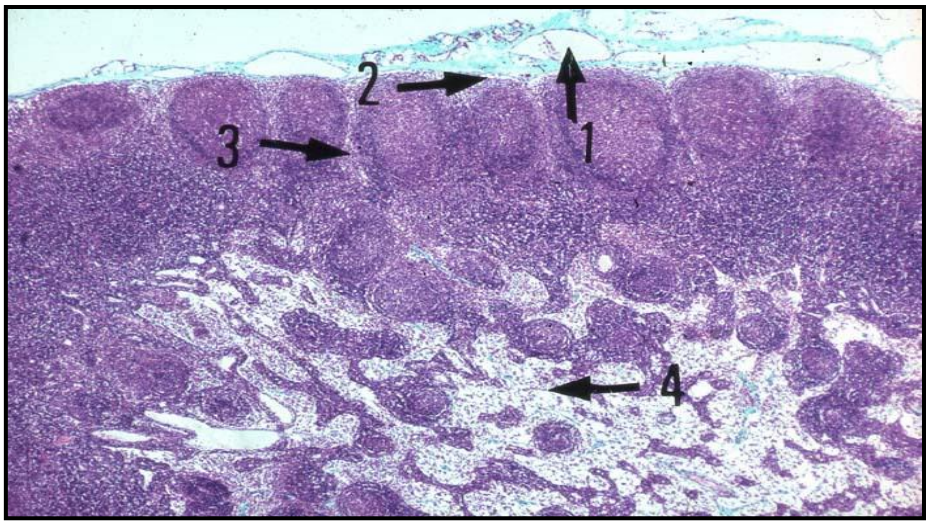


Annexe n°17 : Structure du ganglion lymphatique
b- Micrographie d'un ganglion lymphatique coloration HE
(MICHAEL, WOJCIECH, 2011)



Annexe n°17 : Vue générale d'un ganglion lymphatique

Un ganglion lymphatique coupé sagittalement montre deux zones distincte dans la répartition du tissu lymphoïde (en 1, la zone périphérique plus claire, est le cortex ; en 2, le centre est appelé zone médullaire). La partie conjonctive, fléchée en 3 est le hile. C'est là que se trouvent les vaisseaux sanguins et lymphatiques, de même que les nerfs. Une capsule conjonctive, fléchée en 4, emballe l'organe.



Annexe n°17 : Voies lymphatiques

Détaillons les voies lymphatiques du ganglion. La lymphe est amenée par les vaisseaux lymphatiques afférents, fléchés en 1, localisés dans la capsule conjonctive. Puis elle est déversée dans les sinus ganglionnaires, communiquant tous entre eux. Nous avons :

- en 2 le sinus sous-capsulaire
- en 3, le sinus trabéculaire
- en 4, le sinus médullaire.