

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Immunologie cellulaire et moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Etude épidémiologique et anatomopathologique de la
tuberculose extrapulmonaire dans la région de Constantine**

Présenté et soutenu par : BENAMIRA Sourour

Le 10/07/2019

LAIIDI Tawab

Jury d'évaluation :

Président : CHETTOUM Aziez (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : HADDAD Souad (MAA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : MECHATI Chahinez (MAA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2018 – 2019**

Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse due à une bactérie dont le germe en cause est le *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Kock. La tuberculose pulmonaire est la forme la plus fréquente, mais tous les organes et les tissus peuvent être atteints, ce qui explique la forme extrapulmonaire.

Notre but principal est d'identifier les différentes localisations de tuberculose extrapulmonaire dans notre région et d'étudier leurs caractéristiques cliniques et histologiques.

Un total de 160 comptes rendu anatomopathologique ont été analysés au service d'anatomie pathologique de l'Hôpital Militaire Régional de Constantine. Les résultats montrent une prédominance de la tuberculose ganglionnaire (55%) suivie par la tuberculose pleurale (25.63%) et péritonéale (5.63%). D'autres localisations ont été identifiées mais leurs fréquences étaient faibles.

L'étude histologique indique la présence d'un infiltrat inflammatoire granulomateux tuberculoïde fait de follicules épithéloïdes (granulomes), composés de cellules lymphocytaires, cellules épithéliales, cellules géantes et centrés par une nécrose caséuse.

La tuberculose ganglionnaire est prédominante chez les hommes avec 55.68%. La tranche d'âge (26-30 ans) est la plus touchée par la maladie. 45% des patients ont des antécédents personnels. 37.5% sont des fumeurs. Tous les patients sont séronégatifs pour le VIH. 7.5% des patients ont un taux faible de cellules immunitaires.

La tuberculose pleurale est fréquente chez les hommes avec 92.68%, elle touche la tranche d'âge (21-25 ans) avec 38.46 %.

La plupart de nos résultats sont en accord avec la littérature, une étude plus approfondie sur un échantillon plus large reste à être effectuée.

Mots clefs : tuberculose extrapulmonaire, bacille de Koch, granulome, nécrose caséuse.

Abstract

Tuberculosis is a contagious infectious disease caused by a *Mycobacterium tuberculosis* or Koch's bacillus. Pulmonary tuberculosis is the most common form, but all organs and tissues can be affected, which explains the extrapulmonary form.

Our main objective is to identify the different localizations of extrapulmonary tuberculosis in our region and to study their clinical and histological characteristics.

A total of 160 anatomopathological reports were analyzed at the pathology anatomy department of the Constantine Regional Military Hospital. The results show a predominance of ganglionic tuberculosis (55%) followed by pleural tuberculosis (25.63%) and peritoneal tuberculosis (5.63%). Other locations were identified but their frequencies were low.

The histological study indicates the presence of a tuberculoid granulomatous inflammatory infiltrate made of epithelioid follicles (granulomas), composed of lymphocyte cells, epithelial cells, giant cells and centered by caseous necrosis.

Ganglionic tuberculosis is predominant in men with 55.68%. The age group (26-30 years) is the most affected by the disease. 45% of patients have a personal antecedent. 37.5% are smokers. All patients are seronegative for HIV. 7.5% of patients have low levels of immune cells.

Pleural tuberculosis is common in men with 92.68%, it affects the age group (21-25 years) with 38.46%.

Most of our results are consistent with the literature, further study on a larger sample remains to be performed.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, Koch bacillus, granuloma, caseous necrosis.

ملخص

السل هو مرض معدٍ ناتج عن بكتيريا عصية كوخ. السل الرئوي هو النمط الأكثر شيوعاً، ولكن يمكن أن تتأثر جميع الأعضاء والأنسجة، وهو ما يفسر النمط الخارج رئوي.

هدفنا الرئيسي هو تحديد مواقع مختلفة لمرض السل خارج رئوي في منطقتنا ودراسة خصائصها الكليينكية والنسجية.

تم تحليل 160 تقريراً في قسم علم التشريح المرضي في مستشفى قسنطينة الإقليمي العسكري. أظهرت النتائج غلبة السل العقدي (55%) يليها السل الجنبى (25.63%) والسل الصفاقي (5.63%)، تم تحديد مواقع أخرى ولكن نسبتها كانت منخفضة.

تشير الدراسة النسيجية إلى وجود التهاب حبيبي (الورم الحبيبي)، يتكون من خلايا لمفاوية، خلايا طلائية وخلايا عملاقة ويتركز بواسطة نخر جنبى.

السل العقدي يكون سائد عند الرجال بنسبة 55.68%، الفئة العمرية (26-30 سنة) هي الأكثر تضرراً من المرض. 45% من المرضى لديهم سوابق مرضية، 37.5% من المدخنين. لا يوجد أي مريض مصاب بالسيدا و 7.5% من المرضى لديهم نسبة منخفضة من الخلايا المناعية.

السل الجنبى شائع عند الرجال بنسبة 92.68%، وهو يصيب الفئة العمرية (21-25 سنة) بنسبة 38.46%.

تتفق معظم نتائجنا مع الدراسات الأخرى، ولا يزال يتعين إجراء مزيد من الدراسة على عينة أكبر.

الكلمات المفتاحية: مرض السل خارج رئوي، عصية كوخ، الورم الحبيبي، نخر جنبى.

Remerciement

Nous remercions tout d'abord la grace de Dieu le tout miséricordieux, qui nous a donné la force à achever ce parcours vers le savoir scientifique et qui nous a accordé la patience pour réaliser ce modeste travail.

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et notre profond gratitude;

A M^{me} HADDAD Souad, Maître assistante à l'université des Frères Mentouri Constantine 1, pour la confiance qu'elle nous a témoignée en nous proposant ce sujet, et pour nous a encadrer et nous encourager pendant la réalisation de ce mémoire.

A Monsieur CHETTOUM Aziez, Maître de conférence à l'université des Frères Mentouri Constantine 1, pour son immense honneur d'avoir accepté présider le jury.

A M^{lle} MECHATI Chahinez, Maître assistante à l'université des Frères Mentouri Constantine 1, qui nous a fait l'honneur d'examiner ce travail.

Nous remercions tous les enseignants de notre spécialité qui ont contribué à l'acquisition de certaines de nos connaissances.

Une pensée pour tous nos collègues de la spécialité.

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu. Soumission et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

À Ma tendre Mère

Tu représente pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À Mon très cher Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

À mes chers adorables frères et ma belle sœur

Mahamed Larbi, Aniss Koussay et Lina Manel pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

À Mon très cher Marie Lokmen

Pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert, Je te dédis ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien et optimisme.

J'espère te rendre toujours heureux

Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

À mes chères adorables amies

Tahani, Sourour, Rahma, Sabrina, yousra, pour leurs encouragements.

À ma très chère amie et binôme, Sourour

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible. Merci d'être toujours là pour moi.

TAWAB

Je dédie le fruit de mémoire à ma chère famille commençant par mes chers parents. Maman quoi que je dis de toi ne de donnera jamais valeur sans tes encouragements et tes prières je ne serai jamais la femme que je suis aujourd'hui. Je t'aime Maman.

Mon père n'était pas un homme ordinaire il était toujours à mes cotés quand j'avais besoin de lui et il sera pour toujours l'homme de ma vie et mon meilleur amis. Merci papa je t'aime.

À mes frères Rachad Housseem Eddine, Atef, Ramzi et Seifeddine vous étiez le soutient et l'appuie pour moi quand je pense à vous je sens que je ne suis pas seule et je sais que je peux compter sur vous que dieu vous garder pour moi.

À mon Mari Alla Eddine tu es juste venu comblé ma solitude, transformer mes moments dures en beaux rêves et une vie meilleure, merci pour ta présence, merci pour ton amour et ton affection.

A mes chers beaux parents Monsieur Koreichi Mouloud et M^{me} Merrad Houda et à ma belle soeur Roudeina. Merci pour votre soutient ma deuxième famille. Je vous aime.

A mes belles amies Manel, Aya, Lymia, Oumeïma, Khawla, Roumeïssa, Imene, Yousra, Sabrina et Rahma merci d'être toujours avec moi.

À Tawab. Merci pour ton accompagnement, ton soutient, et ta compréhension.

SOUROUR

TABLES DES MATIERES

Résumé	
Remerciements	
Dédicace	
Liste des Abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1

CHAPITRE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

PARTIE I : LA TUBERCULOSE

1. Définition.....	3
2. Epidémiologie de la tuberculose.....	3
2.1. La tuberculose dans le monde.....	3
2.2. La tuberculose en Afrique.....	4
2.3. La tuberculose en Algérie.....	4
3. Mycobactérium tuberculosis.....	4
3.1. Caractères des mycobactérium tuberculosis.....	4
4. Types de la tuberculose.....	5
4.1. La forme pulmonaire.....	5
4.2. La forme extrapulmonaire.....	5

PARTIE II: LA TUBERCULOSE EXTRAPULMONAIRE

1. Définition de la tuberculose extrapulmonaire.....	6
2. Epidémiologie de la tuberculose extrapulmonaire.....	6
3. Etiologie de la tuberculose extrapulmonaire.....	6
3.1. Facteurs de risques individuels.....	6
3.2. Pathologie sous-jacentes et traitements.....	7
3.3. Les facteurs sociaux.....	7
4. Physiopathologie de la tuberculose extrapulmonaire.....	7
4.1. Les stades de la maladie.....	7
4.2. Les réactions immunitaires contre la tuberculose extrapulmonaire.....	7
4.3. La formation du granulome inflammatoire.....	8
4.3.1. Organisation du granulome inflammatoire.....	9
5. Les formes de la tuberculose extrapulmonaire.....	9

5.1. La tuberculose ganglionnaire.....	9
5.2. La tuberculose pleurale.....	10
5.3. Les tuberculoses abdominales.....	10
5.3.1. La tuberculose péritonéale.....	10
5.3.2. Tuberculose gastro-intestinale.....	11
5.4. Tuberculose du système nerveux central.....	11
5.4.1. La méningite tuberculeuse.....	12
5.4.2. Les tuberculomes intracrâniens.....	12
5.5. La tuberculose cutanée.....	12
5.6. La tuberculose mammaire.....	12
5.7. La tuberculose urogénitale.....	13
5.8. La tuberculose des os et des articulations.....	13
5.8.1. Tuberculose de la colonne vertébrale.....	13
5.8.2. Ostéo-arthrite tuberculeuse.....	13
5.8.3. La tuberculose des autres os.....	14
5.9. La péricardite tuberculeuse.....	14
6. Diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire.....	14
6.1. Diagnostic directe.....	14
6.1.1. Techniques de coloration.....	14
6.1.2. Culture mycobactérienne.....	15
6.2. Diagnostic indirecte.....	15
6.2.1. Test à la tuberculine.....	15
6.2.2. Méthodes moléculaires.....	16
6.2.2.1. Réaction en chaîne par polymérase.....	16
6.2.2.2. Test de production d'IFN γ	16
7. Stratégies thérapeutiques.....	16
7.1. Les antituberculeux.....	16
8. La résistance du Mycobactérium tuberculosis au traitement.....	17
9. Les mesures de prévention à appliquer dans l'entourage d'un patient atteint de TB.....	17
9.1. Le vaccin BCG contre la tuberculose.....	17
9.1.1. Population à vacciner par le BCG.....	17

CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Type et durée de l'étude.....	18
2. Les paramètres de l'étude.....	18

II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

1. L'objectif de l'étude anatomopathologique.....	18
2. Le prélèvement.....	18

2.1. Les pièces opératoires.....	18
2.2. La biopsie.....	18
3. Etapes de l'examen anatomopathologique.....	19
3.1. Examen macroscopique.....	19
3.2. Techniques de confection des coupes histologique.....	20
3.3. Lecture microscopique.....	25

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Répartition de la population d'étude selon l'année de diagnostic.....	26
2. Répartition de la population d'étude selon la localisation de la tuberculose.....	27
extrapulmonaire	
2.1. Répartition de la population atteinte de la tuberculose ganglionnaire.....	28
2.2. Répartition de la population atteinte de la tuberculose pleurale.....	31
2.3. Répartition de la population atteinte de la tuberculose péritonéale.....	32
2.4. Répartition de la population atteinte de la tuberculose vertébrale.....	33
2.5. Répartition de la population atteinte de la tuberculose cutanée.....	33
2.6. Répartition de la population atteinte de la tuberculose synoviale.....	34
2.7. Répartition de la population atteinte de la tuberculose rénale.....	34

II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

1. Observation de coupes histologiques montrant les différentes altérations associées à la tuberculose extrapulmonaire.....	35
1.1. Observation de coupes histologiques d'une tuberculose ganglionnaire.....	35
1.2. Observation de coupes histologiques d'une tuberculose cutanée.....	36
1.3. Observation de coupes histologiques d'une tuberculose péritonéale.....	37
1.4. Observation de coupes histologiques d'une tuberculose musculaire.....	38

Conclusion et perspectives.....	39
----------------------------------------	-----------

Annexes

Références bibliographiques

Liste des Abréviations

µl : Microlitre

µm : Micromètre

ADN: Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

BAAR : Bacilles acido-alcool-résistants

BCG: Bacilles de Calmette-Guérin

BK : Bacilles de Koch

CD4+: Cluster de différenciation 4

CD8+: Cluster de différenciation 8

CE : Cellules épithéloïdes

CG : Cellules géantes

CL : Cellules lymphocytaires

FE: Follicules épithéloïdes

GM-CSF: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

HE: Hématoxyline, Eosine

HRZE: Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, Ethambutol

HTA: Hypertension artérielle

IDR: Intradermo-réaction

IFN γ : tumor necrosis factor gamma

IL-12: Interleukine 12

IL-2: Interleukine 2

IRM: Imagerie par résonance magnétique.

ITL: Infection tuberculeuse latente

ITP: Infection tuberculeuse patente

LCR: Liquide céphalo-rachidienne

LT : Lymphocytes

MR: La tuberculose multirésistante

MTB : Mycobactérie tuberculosis

NC : Nécrose caséuse

NK: Natural Killer

OMS: Organisation mondiale de la santé

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PCR: Polymerase chain reaction

PN: Polynucléaires

SNC: Système nerveux central

TB: Tuberculose

TBE: Tuberculose extrapulmonaire

TBP : Tuberculose pulmonaire

TH0: T helper 0

TH1: T helper 1

TNF α : Facteur necrosis tumor

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

XR: Tuberculose ultra-résistance

ZN: Ziehl Neelson

Liste des figures

Figure 1: Estimation de l'incidence mondiale de la tuberculose par 100 000 habitants.....	3
Figure 2: Observation des BK par microscope électronique.....	5
Figure 3: Histoire d'une tuberculose pulmonaire	5
Figure 4: Différentes localisations de la tuberculose extrapulmonaire.....	6
Figure 5: Schéma simplifié de la réponse immunitaire antituberculeuse.....	8
Figure 6: Organisation du granulome inflammatoire.....	9
Figure 7: Aspect d'une tuberculose ganglionnaire.....	10
Figure 8: Tuberculose péritoniale chez une patiente d'origine somalienne de 37ans.....	11
Figure 9: Aspect d'une tuberculose cutanée.....	12
Figure 10: Observation microscopique des échantillons traités avec la coloration ZN.....	14
Figure 11: Test cutané à la tuberculine.....	15
Figure 12: Fixation des échantillons au formol.....	20
Figure 13: La circulation des échantillons.....	20
Figure 14: L'inclusion en paraffine.....	22
Figure 15: Le démoulage.....	22
Figure 16: Bloc de paraffine.....	22
Figure 17: La microtomie.....	23
Figure 18: Technique de coloration à base HE.....	24
Figure 19: Étiquetage et Montage.....	25
Figure 20: Répartition de la population d'étude selon l'année de diagnostic.....	26
Figure 21: Répartition de la population d'étude selon la localisation de la TBE.....	27
Figure 22: Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire selon l'origine.....	28
Figure 23: Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire selon le sexe.....	28
Figure 24: Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire selon l'âge.....	29
Figure 25: Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire selon les antécédents personnels.....	30

Figure 26: Répartition de la population atteinte de la TB pleurale selon le sexe.....	31
Figure 27: Répartition de la population atteinte de la TB péritonéale en fonction du sexe....	32
Figure 28: Aspects histologiques d'une tuberculose ganglionnaire.....	35
Figure 29: Aspects histologiques d'une tuberculose cutanée.....	36
Figure 30: Aspects histologiques d'une tuberculose péritonéale.....	37
Figure 31 : Aspects histologiques d'une tuberculose.....	38

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire selon le tabagisme.....	30
Tableau II: Répartition de la population atteinte de la TB pleurale selon l'âge.....	32
Tableau III : Répartition de la population atteinte de la TB péritonéale en fonction de l'âge.....	33
Tableau IV : Répartition de la population atteinte de la TB vertébrale selon le sexe.....	33
Tableau V : Répartition de la population atteinte de la TB cutanée selon le sexe.....	33
Tableau VI : Répartition de la population atteinte de la TB synoviale selon le sexe.....	34
Tableau VII : Répartition de la population atteinte de la TB rénale selon le sexe.....	34

INTRODUCTION

Introduction

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse transmissible provoquée par *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch). Elle représente, selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'une des pathologies infectieuses causant le plus de décès au niveau mondial (Mjid *et al.*, 2014).

Elle représente un problème de santé publique majeur dans le monde. En effet, un tiers de la population mondiale est infecté par *Mycobacterium tuberculosis* et plus de 8 millions de nouveaux cas de tuberculose chaque année (Toujani *et al.*, 2015).

Les tuberculoses extrapulmonaires (TBE) représentent une proportion croissante de tous les cas de tuberculose, atteignant 20 à 40 % selon les rapports publiés (Mazza *et al.*, 2012). La morbidité et la mortalité élevées s'expliquent en partie par une fréquence élevée de la coinfection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) et par l'émergence des souches résistantes (Mjid *et al.*, 2014).

La région d'Afrique présente les plus forts taux de morbidité et de mortalité. La situation est également préoccupante dans les pays d'Europe de l'Est où les formes de tuberculose résistante se multiplient (Mjid *et al.*, 2014).

En Algérie, 22 780 cas de tuberculose, toutes formes confondues étaient enregistrés en 2017. De ce total, 15 409 cas, soit 67%, sont atteints de TBE. Le reste, soit 7 371 cas, a contracté le bacille de la tuberculose pulmonaire (Alihalassa, 2018).

La TBE est définie par l'atteinte de n'importe quel organe associée ou non à une atteinte pulmonaire. Les formes ganglionnaires et pleurales sont les plus fréquentes (Ketata *et al.*, 2014).

Le diagnostic est évoqué devant des données cliniques et radiologiques, mais la confirmation n'est que bactériologique et / ou histologique. Des techniques récentes comme la biologie moléculaire permettent une amélioration du diagnostic de la tuberculose et particulièrement de la forme extrapulmonaire (Jabri *et al.*, 2016).

Notre travail a pour objectif :

*D'introduire une meilleure compréhension de la tuberculose extrapulmonaire à la communauté scientifique biologique de notre région.

*D'identifier les différentes localisations de TBE dans la région de Constantine.

*D'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histologiques de chaque localisation de TBE.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons réalisé une étude épidémiologique et histologique au service d'anatomie pathologique de l'Hôpital Militaire Régional de

Constantine. Cette étude nous a permis d'identifier la TBE la plus fréquente et d'étudier les altérations histologiques associées à la TBE. Une étude clinique au service ORL nous a permis d'étudier les caractéristiques cliniques de la tuberculose ganglionnaire.

Notre travail sera exposé selon le plan suivant :

Un premier chapitre sera consacré aux rappels sur la tuberculose et la tuberculose extrapulmonaire et à l'analyse de quelques articles sélectionnés dans la littérature.

Un deuxième chapitre où sera exposée la méthodologie de travail.

Un troisième chapitre sera consacré aux résultats et à la discussion.

Et enfin nous dégagerons une conclusion de notre travail.

CHAPITRE 1

RAPPELS

BIBLIOGRAPHIQUES

PARTIE I : LA TUBERCULOSE

1. Définition

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse contagieuse due à une bactérie du genre *Mycobacterium*, dont le germe le plus souvent en cause est le *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ou bacille de Kock (BK). La TB est connu comme maladie pulmonaire, mais en réalité le BK a montré une capacité d'infecté d'autres tissus dans l'organisme formant une tuberculose extrapulmonaire (TBE) qui se manifeste au niveau de la peau, des ganglions, de l'appareil uro-génital, des intestins,.....etc (Mjid *et al.*,2014).

La transmission de la maladie se fait généralement de l'homme à l'homme par les gouttelettes de salive des malades dispersées dans l'atmosphère, ou par le lait de vaches malades, contaminé, dans le cas de transmission de l'animal à l'homme (Mazza *et al.*, 2012).

2. Épidémiologie de la tuberculose

2.1. La tuberculose dans le monde

En 2017, 10 millions de nouveaux cas estimés de tuberculose à travers le monde (10,4 millions en 2016). Sur les 10 millions, 5,8 millions sont des hommes, 3,2 des femmes, 1,0 des enfants. 90 % sont des adultes de plus de 15 ans, 9 % sont des personnes séropositives au VIH. Huit pays représentent les 2/3 de la charge totale : l'Inde, la Chine, l'Indonésie, les Philippines, le Pakistan, le Nigeria, le Bangladesh et l'Afrique du Sud. 1,6 million de personnes sont décédées en 2017 (1,7 million en 2016), dont 1,3 million sont des personnes séronégatives au VIH et 300 000 co-infectées par le VIH. Le nombre des nouveaux cas varie avec les revenus de la population : 10/100 000 dans la plupart des pays à haut revenu, 150 à 400/100 000 dans la plupart des pays à haute endémicité, et jusqu'à 500/100 000 dans quelques pays du Sud, comme le Mozambique, les Philippines, l'Afrique du Sud (Aubry, 2019) (**Figure 01**).

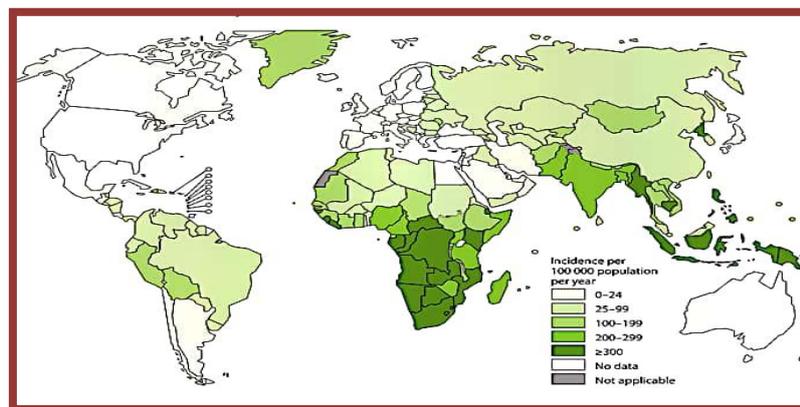


Figure 01: Estimation de l'incidence mondiale de la tuberculose par 100 000 habitants (OMS, 2017).

2.2. La tuberculose en Afrique

En 2016, deux millions et demi de personnes ont contracté la tuberculose dans la région africaine, ce qui représente un quart des nouveaux cas de tuberculose dans le monde. Plus de 25 % des décès dus à la tuberculose surviennent dans la région africaine, parmi eux 40 % étaient dus à une co-infection par le VIH. 10 millions de personnes ont été sauvées dans la région africaine entre 2000 et 2014 grâce au diagnostic et au traitement de la tuberculose (OMS, 2017).

2.3. La tuberculose en Algérie

Avant l'indépendance, l'incidence de la tuberculose tournait autour de 300 cas pour 100 000 habitants. Juste après 1962 et jusqu'à la fin des années 80, il y a eu une réduction considérable du risque annuel de l'infection et de la morbidité liée à la maladie. À partir de 1990, l'incidence de la tuberculose avait augmenté à cause de nombreux problèmes socio-économiques. A partir de l'année 2000, la relance des activités du programme antituberculeux a permis de constater une régression de l'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse qui décline au-dessous du seuil de 17 cas pour 100 000 habitants en 2016, malheureusement avec une nette évolution de la forme extrapulmonaire (Alihalassa, 2018).

3. *Mycobactérium tuberculosis*

La TB est due à un bacille acido-alcool-résistant (BAAR), *Mycobacterium tuberculosis*. Le microbiologiste allemand Robert Koch a isolé et décrit ce dernier en 1882. La propriété d'acido-alcool-résistance commune à toutes les espèces de *Mycobactérium* est favorisée par les acides mycoliques constituant la paroi. Ces acides mycoliques permettent à ces organismes de retenir la fuschine phéniquée (mélange de fuschine basique et de phénol), un colorant rose même après décoloration par un mélange d'alcool et d'acide. Cette technique de coloration permettait en effet l'identification des micro-organismes responsables des lésions tuberculeuses et fut par la suite d'un grand intérêt taxonomique pour la détermination du genre *Mycobactérium* (Madigan et Martinko, 2007).

3.1. Caractères des *Mycobactérium tuberculosis*

Ce sont des BAAR, se présentant sous la forme de bacilles fins (**Figure 2**), aérobies, stricts et immobiles (Bousseboua, 2005). Ils se développent lentement (son temps de génération est de 20 heures ou plus), ils forment parfois des filaments et ont tendance à croître en amas (Gerard *et al.*, 2003).

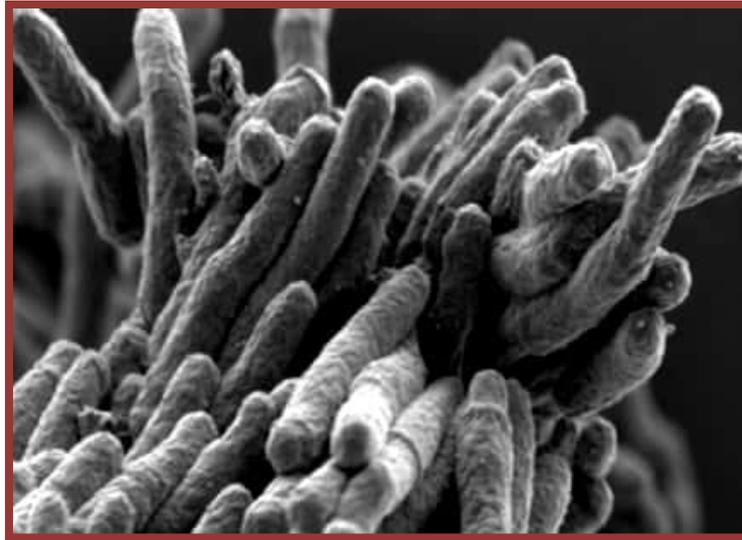


Figure 2 : Observation de BK par microscope électronique (Koch et Mizrahi, 2018)

4. Types de la tuberculose

La TB est une maladie infectieuse représentée par deux formes (Andreu *et al.*, 2005):

4.1. La forme pulmonaire

C'est la forme la plus contagieuse, et la plus fréquente de la TB vue le mode de transmission. Comme son nom l'indique, elle touche généralement les poumons (**Figures 3**) et peut même se disséminer vers d'autres organes du corps humain et engendrer d'autres formes de la tuberculose (Andreu *et al.*, 2005).

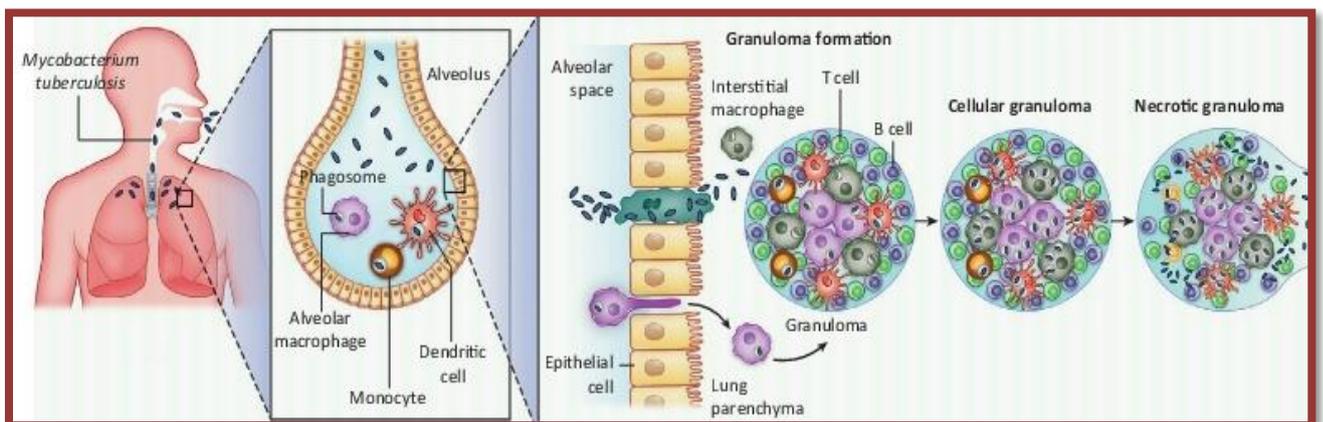


Figure 3 : Histoire d'une tuberculose pulmonaire (Koch et Mizrahi, 2018)

4.2. La forme extra pulmonaire

PARTIE II : LA TUBERCULOSE EXTRA PULMONAIRE

1. Définition de la Tuberculose extrapulmonaire

La localisation pulmonaire est la plus fréquente mais tous les organes et les tissus peuvent être atteints par extension du BK des macrophages infectés vers les ganglions régionaux, de là, la diffusion se fait soit par voie vasculaire (lymphatique ou sanguine) soit par voie canalaire (tube digestif) vers les tissus les mieux vascularisés, ce qui explique les localisations extrapulmonaires (Mazza *et al.*, 2012).

La TBE est une infection non contagieuse, elle touche toutes les localisations de l'organisme situées en dehors du parenchyme pulmonaire (la plèvre, les ganglions lymphatiques, la colonne vertébrale, les os et les articulations, l'appareil uro-génital, le système nerveux, et l'abdomen) (**Figure 4**) (Mazza *et al.*, 2012).

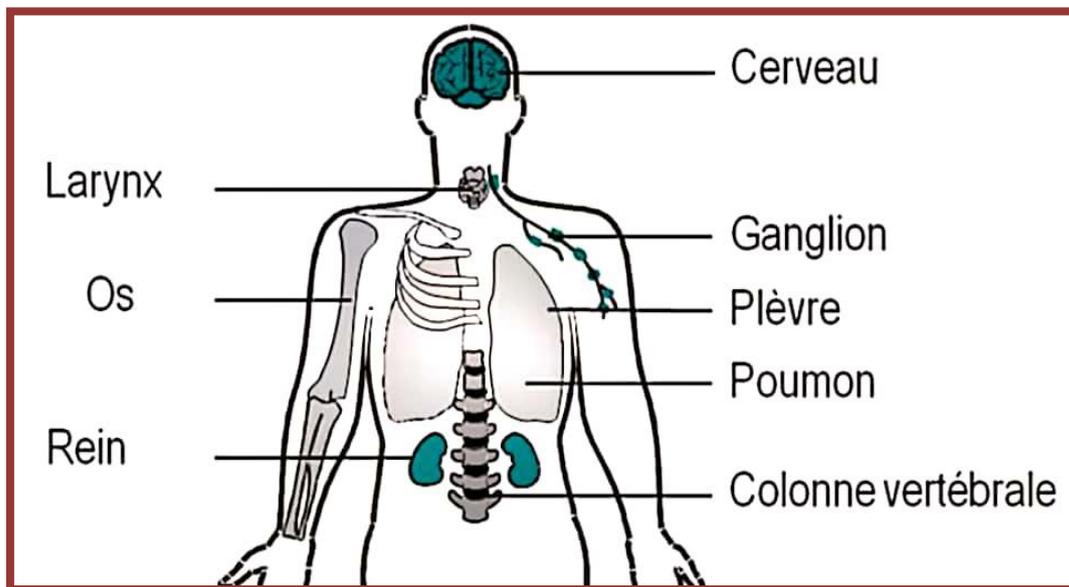


Figure 4 : Différentes localisations de la tuberculose extrapulmonaire (Mazza *et al.*, 2012)

2. Epidémiologie de la tuberculose extrapulmonaire

Les TBE représentent une proportion croissante de tous les cas de tuberculose, atteignant 20 à 40 % selon les rapports publiés. Les atteintes les plus fréquentes sont ganglionnaires, pleurales ou ostéoarticulaires. Les tuberculoses digestives, urogénitales ou méningées ne sont pas rares (Mazza *et al.*, 2012).

3. Etiologie de la tuberculose extrapulmonaire

3.1. Facteurs individuels

La proportion de TBE semble plus élevée dans les pays d'origine à forte incidence (Afrique, Asie), chez les sujets de race noire, les femmes, les personnes âgées, les personnes souffrant de malnutrition et les individus qui ne sont pas vaccinés (Montani et Tcherakian, 2009).

3.2. Pathologies sous-jacentes et traitements

Les comorbidités éventuelles comme : infection par le VIH, diabète mal équilibré, insuffisance rénale chronique, immunodépression, traitements immunosuppresseurs (chimiothérapie), anti TNF α majorent le risque de développer la maladie (Mjid *et al.*, 2014).

3.3. Les facteurs sociaux

La TBE est considérée comme maladie sociale car elle se propage préférentiellement chez les communautés défavorisées et les individus désocialisés. Elle touche essentiellement les populations urbaines, les habitats précaires et les migrants ainsi que, les contacts avec des sujets tuberculeux (Mjid *et al.*, 2014).

4. Physiopathologie de la tuberculose extrapulmonaire

4.1. Les stades de la maladie

L'infection par le MTB peut être sous deux formes :

1- Une infection tuberculeuse latente (ITL) ou primo infection: qui est définie par la contamination par le BK sans signes cliniques, bactériologiques et radiologiques de la maladie. Il s'agit typiquement de l'individu asymptomatique qui a un test tuberculinique positif avec une radiographie du thorax normal. Cette forme n'est pas contagieuse (Abouda *et al.*, 2014).

Dans 90% des cas, les défenses immunitaires de l'individu sont suffisantes pour empêcher la multiplication et la dispersion des BK dans son corps, dans 10% des cas, l'infection devient patente (Buchillet, 2001).

Une réaction immunitaire de l'hôte contre MTB se manifeste par une hypersensibilité retardée et la formation d'agrégats de macrophages activés, appelés tubercules (granulomes) (Madigan et Martinko, 2007).

2- Une infection tuberculeuse patente (ITP) ou la tuberculose-maladie : on considère généralement que 5% des personnes infectées développeront la maladie dans les deux ans qui suivent l'infection, les 5% restants à n'importe quel moment de leur vie (Buchillet, 2001).

4.2. Les réactions immunitaires contre la tuberculose extrapulmonaire

Les bacilles pénétrés sont phagocytés par les macrophages alvéolaires matures et seront le plus souvent détruits. Cependant, les bacilles qui échappent à cette destruction vont se multiplier à l'intérieur des macrophages (macrophages infectés) jusqu'à la mort des cellules. Cette mort par nécrose et / ou apoptose permet à la fois la prise en charge des débris cellulaires par les cellules dendritiques et la libération de facteurs solubles comme les chimiokines et les cytokines nécessaires à la mise en place des réponses inflammatoires. Les macrophages et / ou les cellules dendritiques activés par les bacilles ou les corps apoptotiques migrent vers les ganglions lymphatiques où ils stimulent les lymphocytes TCD4⁺ et TCD8⁺ induisant le développement d'une immunité à médiation cellulaire. En effet, ces cellules

TCD4 et TCD8 exercent leur effet protecteur par une production massive de cytokines, essentiellement l'IFN- γ , nécessaire à l'activation des macrophages (Haoues et Essafi, 2012).

Les lymphocytes Th0 sous l'influence de l'IL-12 des macrophages activés se différencient en lymphocyte Th1 producteurs d'IL-2, l'IFN- γ et GM-CSF assurant une action protectrice contre MTB (**Figure 5**). Les complexes cellules T-Ag spécifiques migrent vers le site d'infection concourant à la formation du granulome et ainsi à l'arrêt de la croissance des BK (Haoues et Essafi, 2012).

Une réponse immunitaire traduit par la formation de petits granulomes calcifiés contenant de bacilles en état de dormance (chez 90% d'individu infectés). Cet état de latence pourrait être interrompu par réactivation suite à une baisse de la surveillance immunitaire causée par une immunodépression ou par une infection au VIH ou encor une réinfection par MTB (Haoues et Essafi, 2012).

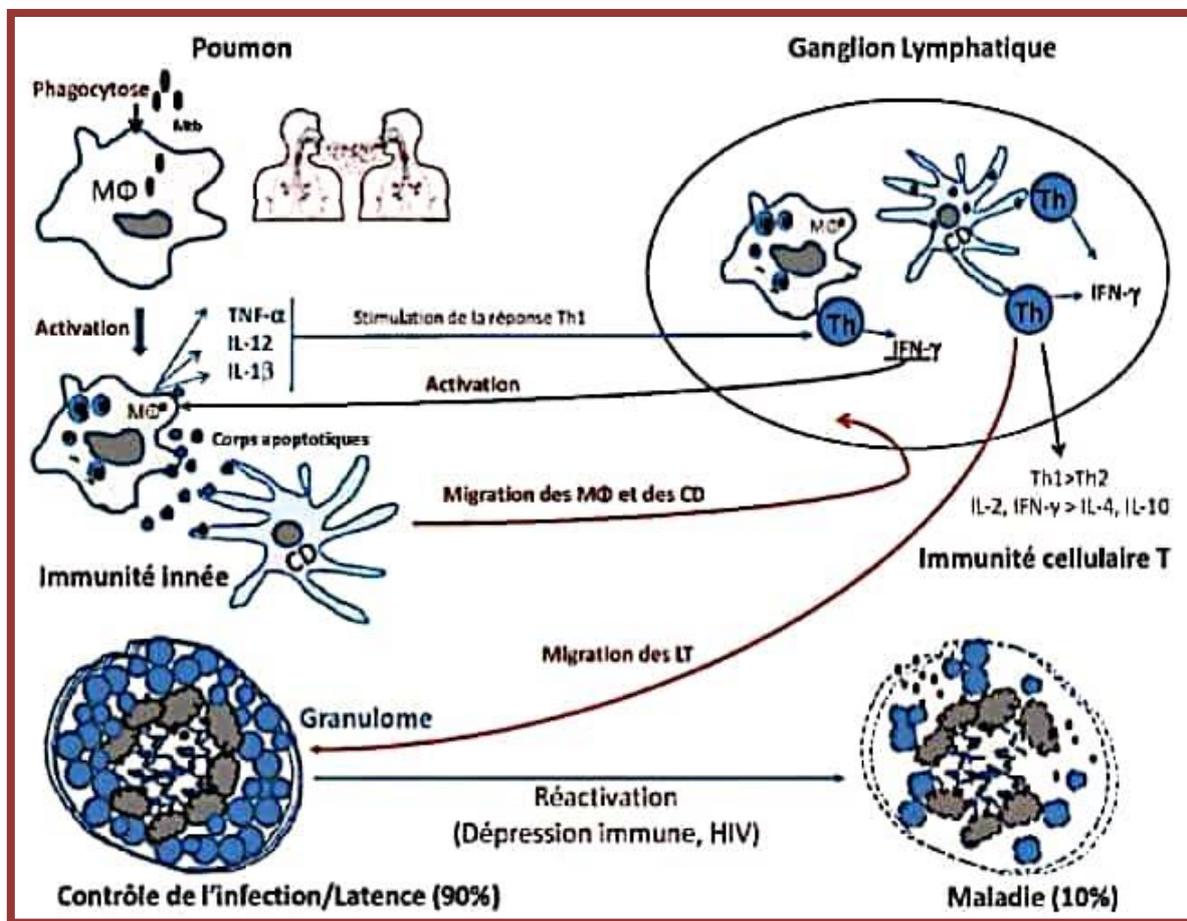


Figure 5 : Schéma simplifié de la réponse immunitaire antituberculeuse (Haoues et Essafi, 2012).

4.3. La formation du granulome inflammatoire

Les lésions tuberculeuses ou inflammation granulomateuse, correspondant à une variété particulière d'inflammation chronique. Elles se traduisent par des amas de cellules histiocytes

et cellules épithéloïdes organisées en nodules appelés granulomes. La constitution des granulomes fait intervenir l'immunité cellulaire (Ramakrishnan et Davis, 2009).

4.3.1. Organisation du granulome inflammatoire

C'est un granulome épithéloïde caséifiant, il constitue des cellules géantes multi-nucléées de type Langhans qui correspondent à la fusion de cellules épithéloïdes et de macrophages, des cellules histiocytes épithéloïdes, des macrophages spumeux (chargés de vacuoles lipidiques) qui sont tous au bord du foyer de nécrose caséuse et des lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ constituant une couronne entourant une zone centrale de nécrose caséuse, d'autres cellules sont présentes dans le granulome sont les polynucléaires neutrophiles PN, les cellules dendritiques et les NK (Ramakrishnan et Davis, 2009) (**Figure 6**).

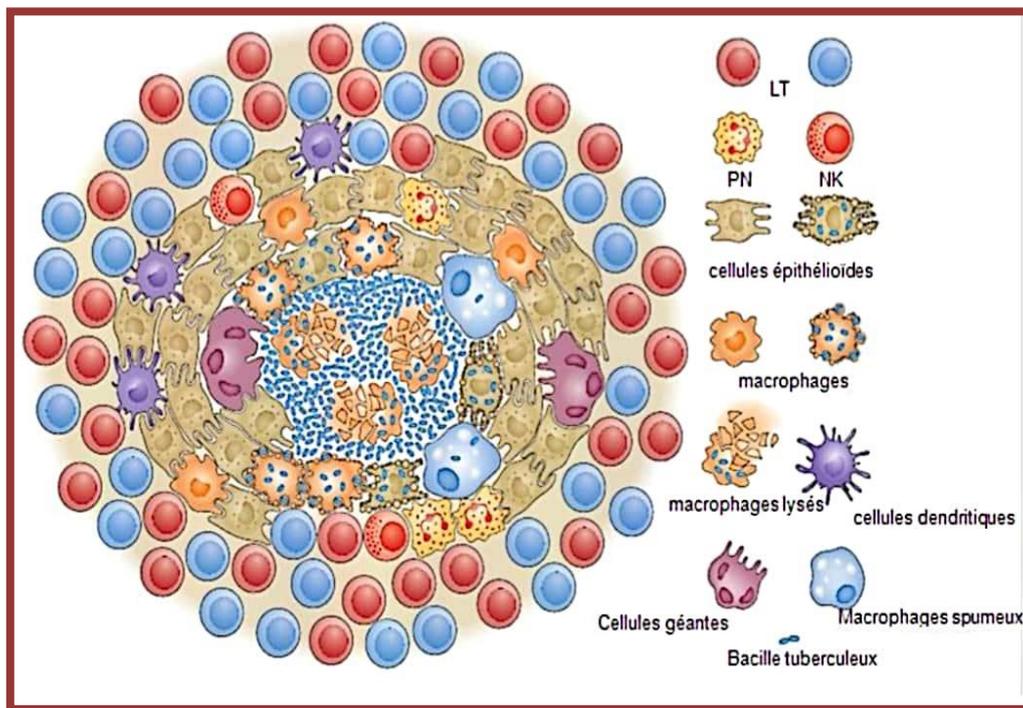


Figure 6 : Organisation du granulome inflammatoire (Ramakrishnan et Davis, 2009)

5. Les formes de la Tuberculose extrapulmonaire

5.1. Tuberculose ganglionnaire

Les localisations ganglionnaires représentent entre 30 et 60 % de l'ensemble des TBE. Les ganglions cervicaux sont les plus fréquemment atteints, suivis par les ganglions médiastinaux, axillaires, inguinaux, épi-trochléens et mésentériques. La tuberculose se manifeste alors par l'apparition d'adénopathies (Lanoix *et al.*, 2011) (**Figure 7**).



Figure 7: Aspect d'une tuberculose ganglionnaire (Mazza *et al.*, 2012)

5.2. La tuberculose pleurale

Avec l'atteinte ganglionnaire, la TB pleurale est la forme la plus fréquente de TBE, elle représente 3 à 5 % des cas de TB chez des sujets non infectés par le VIH dans les pays industrialisés (Mazza *et al.*, 2012), elle est plus fréquente lors de l'infection par le VIH (Light, 2010), elle touche aussi les enfants et les adultes (Valdes *et al.*, 1998), elle survient classiquement trois à six mois après la primo-infection tuberculeuse (Mazza *et al.*, 2012).

Lorsque des Ag de MTB, provenant de foyers pulmonaires sous-pleuraux ou ganglionnaires contigus, se déversent dans l'espace pleural, ils génèrent une réaction d'hypersensibilité retardée avec séquestration de lymphocytes T activés dans l'espace pleural (Mazza *et al.*, 2012).

La TB pleurale peut se manifester par l'apparition subaigüe de fièvre (86%), de douleurs thoraciques (75%) et de symptômes généraux (70%) ou être entièrement asymptomatique (Udwadia et Sen, 2010).

Le diagnostic de certitude repose sur l'identification de MTB dans le liquide pleural ou sur un prélèvement biopsique (Ketata *et al.*, 2014), Mais la pleurésie tuberculeuse pose un problème diagnostique et thérapeutique en raison de la faible sensibilité des outils de diagnostic (Udwadia *et al.*, 2010).

5.3. Les tuberculoses abdominales

Elles représentent environ 10% des TBE. Les formes les plus fréquentes sont : la péritonite tuberculeuse et la tuberculose intestinale (Ketata *et al.*, 2014).

5.3.1. La tuberculose péritonéale

La TB péritonéale, qui représente 31 à 58% des localisations abdominales, peut se développer n'importe où dans la cavité abdomino-pelvienne, mais elle touche principalement

l'épiploon, le tractus intestinal, le foie, la rate ou les organes génitaux féminins en plus du péritoine pariétal et viscéral (Emery *et al.*, 2018).

Elle résulte soit de la réactivation d'une tuberculose latente suite à une dissémination d'un foyer pulmonaire, soit de la rupture d'un ganglion mésentérique (**Figure 8**), soit encore de l'extension d'une infection urogénitale ou intestinale (Mazza *et al.*, 2012).

Les principaux facteurs de risque de la tuberculose péritonéale sont les patients infectés par le VIH, le diabète et la présence d'une malignité sous-jacente (Emery *et al.*, 2018). Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques et peuvent imiter des conditions sévères telles qu'une carcinose péritonéale aussi bien chez les hommes que chez les femmes. En effet, les patients peuvent présenter des douleurs abdomino-pelviennes, de la fièvre, une perte de poids et une ascite qui peuvent retarder le diagnostic d'une affection traitable (Kosseif *et al.*, 2009).



Figure 8: Tuberculose péritonéale. Les lésions blanchâtres sur le péritoine correspondant à des lésions granulomateuses diffuses (Mazza *et al.*, 2012)

5.3.2. Tuberculose gastro-intestinale

La TB peut intéresser toutes les portions du tube digestif, mais elle siège préférentiellement au niveau de la région iléo-caecale, probablement en raison de la richesse en tissu lymphatique. Les signes cliniques, douleurs abdominales, anorexie, vomissements, ne sont pas spécifiques et ce sont les explorations radiologiques qui orientent vers le diagnostic de la tuberculose intestinale (Ketata *et al.*, 2014).

5.4. Tuberculose du système nerveux central

L'atteinte tuberculeuse du SNC représente environ 1 % des cas de TBE mais ses conséquences sont potentiellement dévastatrices avec une mortalité rapportée dans les pays en voie de développement (Mazza *et al.*, 2012).

5.4.1. La méningite tuberculeuse

La méningite tuberculeuse se développe à la suite de la rupture d'un granulome tuberculeux méningé d'origine hémotogène dans l'espace sous-arachnoïdien. La réaction inflammatoire qui s'ensuit provoque la formation d'un exsudat épais, lequel entrave l'absorption et la circulation du liquide céphalo-rachidien (LCR), pouvant ainsi causer une hydrocéphalie (Bezin, 2004). Les symptômes associés sont : fièvre, fatigue, myalgies et céphalées quelques semaines avant l'apparition d'une irritation méningée, la rigidité du nuque, une altération de l'état de conscience avec des symptômes déficitaires focaux et/ou une atteinte des nerf crâniens. Le diagnostic de certitude repose sur la base de la présence de bacilles tuberculeux dans le LCR (Mazza *et al.*, 2012).

5.4.2. Les tuberculomes intracrâniens

Les tuberculomes sont des masses granulomateuse avasculaires avec un centre nécrotique caséum qui mesurent le plus souvent entre 2 et 8 cm, entourées de tissus cérébral normal avec un œdème périlésionnel. Les tuberculomes intracrâniens se manifestent par de la fièvre, des céphalées, des vomissements, des déficits neurologiques focaux et un œdème papillaire. Le scanner et l'IRM sont utiles au diagnostic, et la biopsie stéréotaxique permet d'établir le diagnostic définitif (Mazza *et al.*, 2012).

5.5. La tuberculose cutanée

La TB cutanée est rare, sa fréquence est de 1 à 2 %. Son polymorphisme anatomo-clinique et la difficulté d'isolement du pathogène rendent son diagnostic difficile (Bezioui *et al.*, 2017) (**Figure 9**).



Figure 9: Aspect d'une tuberculose cutanée (Tigoulet *et al.*, 2002).

5.6. La tuberculose mammaire

La tuberculose mammaire est une forme très rare de tuberculose. Sa fréquence varie de 0,06 à 0,1% des atteintes tuberculeuses. La rareté de cette forme clinique pourrait être expliquée par le fait que le tissu mammaire semble peu propice à la survie et à la multiplication du BK. Elle touche essentiellement la femme jeune. La grossesse et la lactation sont des facteurs de risques. Les tableaux cliniques et radiologiques sont trompeurs, et posent

un problème de diagnostic en particulier avec le cancer du sein. L'examen anatomopathologique reste le principal élément pour le diagnostic de certitude (Bouhout *et al.*, 2017).

5.7. La tuberculose urogénitale

Elle représente environ 5,3% des TBE. Chez l'homme, elle peut atteindre les deux reins, les uretères, la vessie, la prostate, les canaux déférents, l'épididyme et les testicules. Chez La femme, l'atteinte la plus fréquente est la salpingite (Mazza *et al.*, 2012). Elle survient généralement à l'âge adulte, la maladie se déclare habituellement 15 à 20 ans après la primo-infection. Les hommes sont 2 fois plus atteints que les femmes (Figueiredo et Lucon, 2008).

Après ensemencement par voie hématogène, le plus souvent à partir d'un foyer pulmonaire, le BK se fixe au niveau des deux reins, préférentiellement à la jonctio cortico-médullaire est dans les capillaires péri-glomérulaires (Bouhaoula *et al.*, 2013). L'infection se développe habituellement au niveau d'un seul rein et se propage par voie canalaire pour atteindre le bassinet, l'uretère, la vessie et l'urètre (Figueiredo et Lucon, 2008).

5.8. La tuberculose des os et des articulations

Elle représente 10 à 15% des localisations extrapulmonaires, elle résulte le plus souvent de la dissémination hématogène du BK atteignant les zones osseuses. Le rachis est la localisation ostéo-articulaire la plus fréquente, suivi par les ostéoarthrites et les ostéomyélites (Garg et Somvanshi, 2011).

5.8.1. Tuberculose de la colonne vertébrale (Mal de Pott)

La spondylodiscite tuberculeuse ou Mal de Pott, est l'atteinte ostéoarticulaire tuberculeuse la plus fréquente dans les pays en voie de développement. L'atteinte vertébrale est le plus souvent d'origine hématogène. L'infection touche d'abord l'os spongieux, hautement vascularisé, puis s'étend vers le disque intervertébral, et la vertèbre adjacente. Les symptômes initiaux associent à la présence de douleurs rachidiennes accompagnées de symptômes généraux (fièvre, asthénie, perte de poids et sueurs nocturnes). Les méthodes diagnostiques de choix sont l'imagerie de la colonne vertébrale par scanner ou l'IRM. La ponction biopsie permet d'obtenir la preuve bactériologique (Mazza *et al.*, 2012).

5.8.2. Ostéo-arthrite tuberculeuse

L'atteinte des articulations par la tuberculose se manifeste surtout au niveau des grosses articulations de la hanche, du coude ou du genou, mais peut atteindre n'importe quelle articulations, y compris les articulations inter phalangines ou des petits os des pieds (Ludwig et Lazarus, 2007). La ponction du liquide articulaire et la biopsie synoviale apportent la confirmation bactériologique ou histologique du diagnostic (Ketata *et al.*, 2014).

5.8.3. La tuberculose des autres os

La tuberculose des os longs évoque cliniquement et radiologiquement une ostéomyélite chronique avec fistule (Ketata *et al.*, 2014).

La tuberculose des os plats (voute crânienne et cote) se manifeste par l'apparition d'abcès froids et la radiographie montre une ou plusieurs géodes (Ketata *et al.*, 2014).

5.9. La péricardite tuberculeuse

La TB du péricarde est la moins fréquente des tuberculoses des séreuses, cependant elle est plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH. Le début est habituellement insidieux, marqué par une diminution de la pression artérielle, assourdissement des bruits du cœur, fièvre élevée, dyspnée d'aggravation progressive (Ketata *et al.*, 2014). Le diagnostic de certitude est la mise en évidence du BK dans le liquide ou la biopsie péricardique. Dès la suspicion du diagnostic, il faut débiter rapidement une quadrithérapie antituberculeuse classique (Mazza *et al.*, 2012).

6. Diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire

Le diagnostic de certitude de la tuberculose repose sur l'observation, l'isolement et l'identification de l'agent responsable, MTB, dans des échantillons appropriés prélevés sur le patient suspect d'être tuberculeux (Carbonnelle et Carpenier, 1995).

6.1. Diagnostic directe

6.1.1. Techniques de coloration

Les techniques de coloration sont les méthodes les plus largement utilisées pour l'identification et le diagnostic de l'infection à MTB. Deux méthodes de coloration sont couramment utilisées : la procédure Ziehl-Neelsen (ZN) (Fushine) et la méthode auramine phéniquée. Les deux techniques dépendent de la capacité de la mycobactérie à retenir le colorant même après traitement avec une solution acide (Kent et Kubica, 1985).

Les échantillons traités avec la coloration ZN sont examinés au microscope optique : mycobactéries rouge sur fond bleu (**Figure 10**) (Madigan et Martinko, 2007).



Figure 10 : Observation microscopique des échantillons traités avec la coloration ZN (Madigan et Martinko, 2007).

La méthode auramine phéniquée nécessite un microscope à fluorescence : mycobactéries jaunes brillantes sur fond rouge-orangé (Madigan et Martinko, 2007).

6.1.2. Culture mycobactérienne

Deux méthodes générales sont utilisées pour cultiver MTB. Une méthode utilise un milieu solide, tel que les milieux Middlebrook ou Lowenstein-Jensen, mais la croissance visible peut prendre de 3 à 8 semaines. L'autre méthode utilise un milieu liquide, ou bouillon, associé à un marqueur radiométrique de croissance bactérienne. Cette approche conduit à une identification plus rapide de MTB. Des sondes d'acides nucléiques modernes peuvent également être utilisées pour vérifier le diagnostic de MTB par rapport à d'autres mycobactéries (Lettow et whalen, 2008).

6.2. Diagnostic indirecte

6.2.1. Test à la tuberculine

L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou le test cutané à la tuberculine est utile d'une part pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse, d'autre part pour l'étude de la réaction d'hypersensibilité retardée induite par la vaccination par le BCG. Cette IDR est réalisée par une injection dans le derme à la face antérieure de l'avant-bras d'un volume exact de 0.1 ml de la solution liquide de tuberculine (Olivier, 2000).

La réalisation de l'injection intradermique fait apparaître immédiatement une papule par soulèvement du derme prenant un aspect de peau rouge (**Figure 11**). Une réaction inflammatoire locale suivie par la libération de plusieurs lymphokines et l'accumulation des lymphocytes sensibilisés provoquant la formation d'un œdème observé 48 à 72 h plus tard en cas de test positif (témoignant de l'hypersensibilité à médiation cellulaire) (Olivier, 2000).

La notification du résultat du test doit préciser la technique utilisée, la date de réalisation et le diamètre de l'induration ainsi que toute réaction associée (Olivier, 2000).

- Une réaction est jugée négative lorsque le diamètre d'induration est $<$ à 5 mm.
- Une réaction est jugée positive lorsque le diamètre d'induration est $>$ à 5 mm.



Figure 11 : Test cutané à la tuberculine (Madigan et Martinko, 2007)

6.2.2. Méthodes moléculaires

6.2.2.1. Réaction en chaîne par polymérase

Des tests de diagnostic ont été développés dans lesquels une réaction en chaîne de la polymérase (PCR) est utilisée pour amplifier l'ADN de MTB dans les expectorations et autres fluides. La sensibilité de cette technique a été rapportée à 90 % ou plus (Eisenach *et al.*, 1990).

6.2.2.2. Tests de production d'IFN- γ

Des tests sanguins réalisés *in vitro*, mesurent la production d'IFN- γ après stimulation des lymphocytes par des antigènes spécifiques de MTB (Ninet *et al.*, 2011).

7. Stratégies thérapeutiques

7.1. Les antituberculeux

En général, les mêmes schémas thérapeutiques sont d'application, que la tuberculose soit d'origine pulmonaire ou extrapulmonaire sauf que la durée du traitement est prolongée pour la maladie dans certains sites (12 mois pour la méningite tuberculeuse, certains recommandent un traitement prolongé pour la TB osseuse) (Van Vooren, 2010).

Le traitement comporte 2 phases :

- Une phase initiale intensive associant quatre antituberculeux (**HRZE**) : **isoniazide (H)**, **la rifampicine (R)**, **Le pyrazinamide (Z)** et **L'éthambutol (E)**, durant deux mois.
- Suivie d'une phase de continuation associant **H** et **R** durant quatre mois.

Le passage à la phase de continuation ne peut être envisagé que si l'évolution clinique, radiologique et bactériologique est favorable (Van Vooren, 2010).

- **L'isoniazide et la rifampicine**, dits antituberculeux majeurs car ils ont les propriétés suivantes : ils sont bactéricides ; leur bonne diffusion leur permet d'atteindre les bacilles intra- et extracellulaires ; la résistance naturelle du bacille tuberculeux à ces médicaments est relativement rare, l'administration simultanée de ces deux antibiotiques permet une réduction rapide du nombre de BK extracellulaires et donc une négativation rapide des expectorations (Van Vooren, 2010).
- **Le pyrazinamide**, efficace sur les bacilles intracellulaires, permet d'abrégé la durée du traitement (Van Vooren, 2010).
- **L'éthambutol**, est un bactériostatique (Van Vooren, 2010).

Outre ces quatre médicaments essentiels, la streptomycine peut, dans certains cas, remplacer l'éthambutol (Ben Amar *et al.*, 2014).

8. La résistance du MTB au traitement

Au cours de la dernière décennie, la tuberculose pharmaco-résistante (Tuberculose résistance MR et ultra-résistance XR) a émergé le milieu sanitaire. Elle représente une forme très difficile à traiter et nécessite des médicaments plus nombreux et différents pour une période de traitement plus longue. C'est le résultat de mutation spontanée des bacilles, ou d'une contamination directe par des germes résistants (résistance primaire) à partir d'autre patients. Le traitement par un seul médicament va tuer uniquement les bacilles tuberculeux sensibles en favorisant la multiplication des bacilles résistants. La prise en charge des tuberculoses à bacilles résistants nécessite la présence d'un spécialiste compétant qui adopte tous les programmes de chimiothérapie standardisée et conforme aux recommandations de l'OMS (Mjid *et al.*, 2014).

9. Les mesures de prévention à appliquer dans l'entourage d'un patient atteint de TB

9.1. Le vaccin BCG contre la tuberculose

La vaccination contre la tuberculose s'appelle le BCG du nom de ses inventeurs (Bacille de Calmette et Guérin). C'est une mycobacterium bovis atténué obtenu par Calmette et Guérin grâce à des passages en série durant 13 ans (1909-1921) (Greffé, 2011). Il est disponible sous forme lyophilisée qui doit être conservée à 4°C et à l'abri de lumière, pour injection strictement intra dermique (Huchon, 2012).

9.1.1 Population à vacciner par le BCG

Ce vaccin concerne essentiellement les nourrissons afin de les protéger des formes graves et parfois mortelles de la maladie, essentiellement la méningite et la miliaire tuberculeuse (Abouda *et al.*, 2014).

La vaccination est recommandée à partir de l'âge de 1 mois pour les enfants qui présentent un risque élevé de tuberculose (à partir de 3 mois pour les autres), et jusqu'à l'âge de 15 ans. La dose habituelle est de 0,05 ml chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de trois mois, et de 0,1 ml chez les autres enfants et adultes (Abouda *et al.*, 2014).

La protection par le BCG est estimée à 84% pour les TBE, et 54% pour les TBP, soit un taux global de protection de 73% (Belamlam, 2013).

CHAPITRE 2 :
PATIENTS ET
METHODS

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de 1 mois réalisée sur 160 comptes rendu de malades atteints de tuberculose extrapulmonaire diagnostiqués entre 2014 et 2018 au service d'anatomie pathologique à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Abdelali Benbaatouche de Constantine (HMRUC). 40 dossiers de ces malades ont été étudiés au service ORL.

2. Les paramètres de l'étude

Les données recueillies étaient :

a) Paramètres épidémiologiques

- Année de diagnostic
- Age
- Sexe
- Localisation de la maladie
- Antécédents personnels

b) Facteurs de risque

- Tabagisme
- VIH

c) Paramètres biologiques

- Taux des cellules immunitaires

II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

1. L'objectif de l'étude anatomopathologique

La réalisation de l'étude anatomopathologique a pour but d'étudier les différentes modifications histologiques que subissent les différents tissus et les différentes cellules des patients atteints de la tuberculose extrapulmonaire.

Cette étude permet d'établir de façon définitive le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire. On parle de preuve histologique.

2. Le prélèvement

L'étude sur la tuberculose extrapulmonaire est limitée aux prélèvements tissulaires, qui sont les pièces opératoires ou les biopsies ça dépend de la localisation de la maladie.

2.1. Les pièces opératoires : C'est une pièce d'organe prélevée en intégralité lors d'une intervention chirurgicale. Pour la tuberculose extrapulmonaire il s'agit surtout d'une résection d'une adénopathie ou bien un curage ganglionnaire dans la tuberculose ganglionnaire.

2.2. La biopsie : C'est un prélèvement d'un très petit fragment d'un tissu ou d'un organe à partir d'un organisme vivant. Pour la tuberculose extrapulmonaire, chaque localisation a sa

biopsie spécifique, par exemple : la biopsie pleurale pour la tuberculose pleurale, la biopsie cutanée pour la tuberculose cutanée.....etc.

Durant notre stage, nous avons étudié 160 cas dont 107 étaient des biopsies et 53 étaient des pièces opératoires.

Après le prélèvement, le tissu est acheminé au laboratoire dans un fixateur standard (Formaldéhyde à 10% tamponnée).

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire d'anatomopathologie, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique. Chaque prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements de patient remplie par le médecin.

3. Etapes de l'examen anatomopathologique

Le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire doit passer par plusieurs étapes successives :

- a) Examen macroscopique
- b) Techniques de confection des coupes histologiques
- c) Examen microscopique

3.1. Examen macroscopique

C'est un examen de diagnostic pratiqué à l'œil nu par un médecin anatomopathologiste. Ce diagnostic consiste à décrire la nature de prélèvement, les caractéristiques visibles (couleur, taille).

En cas d'une pièce opératoire

A l'aide d'un bistouri, la pièce est ouverte, Puis plusieurs échantillons sont prélevés à partir des sites de lésion, et mis dans des cassettes qui sont chacune préalablement marquée par un crayon, d'un numéro correspondant au prélèvement.

En cas des biopsies

On compte directement le nombre de biopsies adressées puis elles sont mises dans une capsule pour ne pas les perdre, ensuite la capsule est placée dans une cassette préalablement étiquetée.

3.1.1. La fixation

Les cassettes contenant les échantillons sont mises dans un bocal rempli de formol (formaldéhyde à 10%) pour garder les échantillons à l'état fixé (**Figure 12**), afin de protéger les tissus prélevés de toute hydrolyse due à la libération du contenu enzymatique par les lysosomes cellulaires.



Figure 12: Fixation des échantillons au formol

3.2. Techniques de confection des coupes histologiques

3.2.1. La circulation

Cette étape consistant à faire pénétrer la paraffine au sein du tissu. Elle se réalise à l'aide d'un automate de traitement des tissus.

L'automate est constitué de 12 bocaux dans lesquelles on remplit les solutions de formol, d'alcool à teneur croissante (70 à 100%), de xylène, puis de la paraffine (**Figure 13-a**). Les bocaux destinés à la paraffine sont chauffés à 65°C afin de maintenir la paraffine en état liquide.

3.2.1.1. Fixation terminale (bocal 01)

Se fait dans le bain de formol dilué 1/10 dans le bocal 1 (**Figure 13-b**), pendant 1h 30 min d'immersion, afin de bien fixer les échantillons avant la déshydratation.



13-a



13-b

Figure 13 : La circulation des échantillons

3.2.1.2. Déshydratation (bocaux 02 à 07)

Se fait dans les bains d'alcool à concentrations croissantes correspondant aux bocaux 2 jusqu'à 7, afin de remplacer l'eau par l'alcool éthylique pour s'assurer que les échantillons ne subissent ni distorsion ni durcissement.

- Immersion dans le bocal 2 (à 70% d'alcool) pendant 1h 30 min
- Immersion dans le bocal 3 (à 80% d'alcool) pendant 1h 30 min
- Immersion dans le bocal 4 (à 90% d'alcool) pendant 1h 30 min
- Puis on termine la déshydratation avec 3 bains d'alcool absolu (alcool à 100%), à immersion pendant 1h 30min pour chaque bain, afin d'enlever complètement toute trace d'eau des échantillons.

3.2.1.3. L'éclaircissement (bocaux 08 à 10)

Se fait dans les 3 bains de xylène à concentration croissante 60%, 80% et 100% (immersion pendant 1h 30 min pour chaque bain). Cette étape a pour but de faciliter la pénétration de la paraffine aux seins des tissus au cours de l'imprégnation. Le xylène tend également à éclaircir le tissu et augmente son indice de réfraction et sa transparence.

3.2.1.4. L'imprégnation (bocaux 11 et 12)

Se fait dans les deux derniers bocaux contenant les bains de paraffine chauffée à 65°C, dont le but est d'endurcir le tissu.

3.2.2. L'inclusion

Elle s'effectue manuellement à l'aide d'un appareil d'inclusion (**Figure 14-a**).

L'inclusion en paraffine a pour but de permettre la réalisation des coupes histologiques fines et régulières.

3.2.2.1. Les étapes de l'inclusion

La paraffine est préalablement fondue à 68°C dans l'appareil d'inclusion.

- A l'aide d'une pince, l'échantillon est rapidement placé dans un moule convenable à la taille de l'échantillon, ce dernier est placé selon un certain angle ou une certaine position afin de voir toutes les structures désirées lors de l'examen microscopique (**Figure 14-b**).
- Puis, le moule est rempli de la paraffine chaude (**Figure 14-c**)
- Après, le moule est recouvert par la cassette à partir de laquelle l'échantillon a été enlevé, puis la paraffine est ajoutée au-dessus.
- Le moule est laissé durant quelques minutes sur une plaque refroidissante réglée à -5°C (**Figure 14-d**) afin de refroidir la paraffine et fixer l'échantillon au fond du moule.

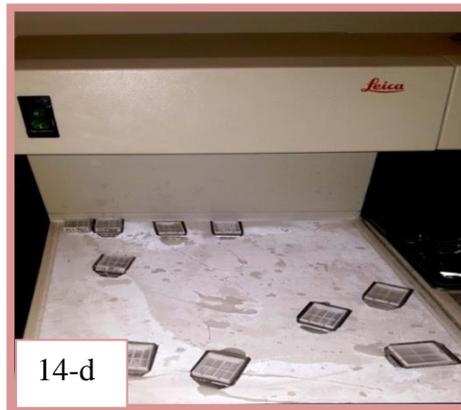


Figure 14 : L'inclusion en paraffine

Les moules sont mis dans un congélateur à -61°C pour faciliter le démoulage (retirement des cassettes des moules) (**Figure 15**), donc on obtient des fragments tissulaires inclus dans un bloc de paraffine (**Figure16**).



Figure 15 : Le démoulage



Figure 16 : Bloc de paraffine

Les blocs sont remis dans le même congélateur afin de les rendre bien solides au moment de la microtomie.

3.2.3. La microtomie (La réalisation des coupes)

Se fait par le microtome dont le but est d'isoler des tranches des coupes très fines du bloc de paraffine.

- Les blocs de paraffine sont fixés sur le microtome (**Figure 17-a**).
- L'épaisseur de la coupe est d'abord réglée à 50 μm pour effectuer le dégrossissement des blocs jusqu'à ce que l'échantillon dans le bloc de paraffine soit clairement visible.
- Ensuite, l'épaisseur est réglée à 4 μm pour obtenir un ensemble de tranches très fines qui forment un ruban (**Figure 17-b**).
- Dans un bain d'eau chaude, les sections du ruban sont placées et étalées sur une lame propre (**Figure 17-c**) et marqué avec le numéro du bloc qui lui correspond.
- Les lames contenant les sections sont placées dans un porte-lame (**Figure 17-d**) et ce dernier est mis dans une étuve réglée à 60°C pendant 1h afin de mieux sécher et déparaffiner les coupes.

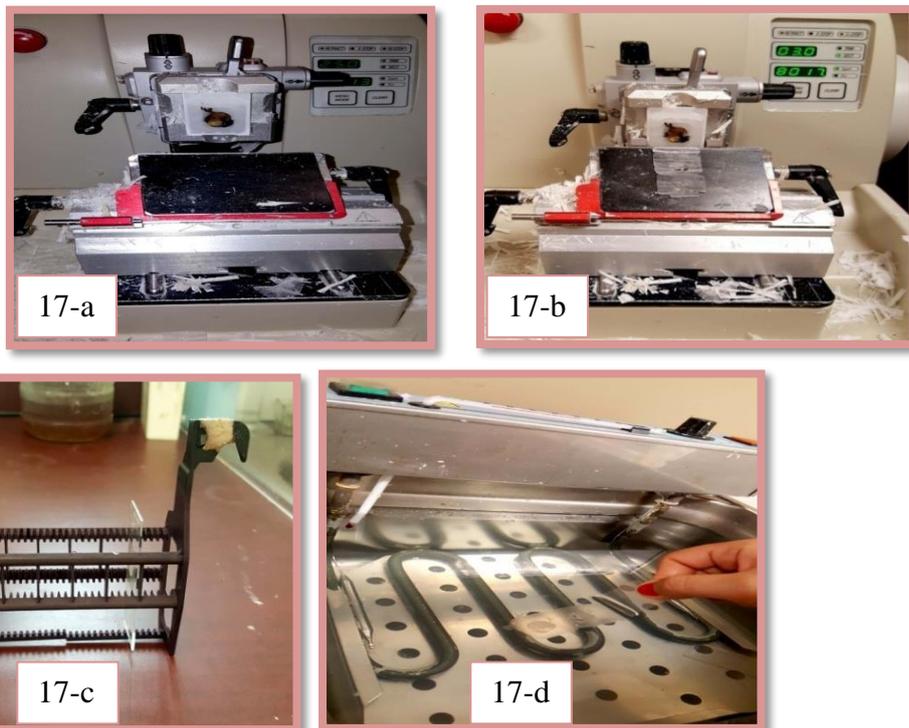


Figure 17 : La microtomie

3.2.4. La Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine

Le but de la coloration est de visualiser la morphologie des cellules (noyau et cytoplasme) et des tissus afin de déterminer leur répartition, architecture et structure.

La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (HE) est utilisée automatiquement à l'aide de l'appareil de coloration (**Figure 18-a**), elle se compose d'un colorant nucléaire basique : l'Hématoxyline (un colorant bleu), et d'un colorant cytoplasmique acide : Eosine (un colorant rose).

On installe le porte-lame dans sa place dans l'appareil (**Figure 18-b**), on clique sur LOAD et la machine va démarrer la coloration automatiquement, lorsque elle finit de colorer les lames, elle sonne.

3.2.4.1. Protocole de la coloration

- Déparaffinage: 1 bain de xylène pendant 18 min
- Réhydratation: 1 bain d'éthanol pendant 18 min
- Rinçage à l'eau distillée (1 min)
- 1 bain de l'Hématoxyline pendant 6 min
- Rinçage à l'eau distillée (1 min)
- 1 bain de l'Éosine pendant 3 min
- Rinçage à l'eau distillée (1 min)
- Déshydratation : 1 bain d'Éthanol pendant 6 min
- Eclaircissement : 1 bain de xylène pendant 15 min
- Séchage

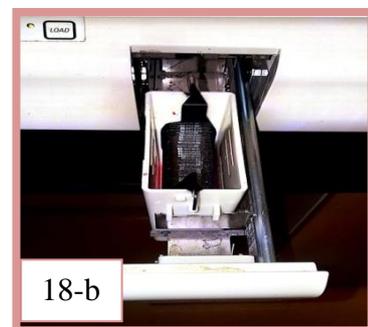


Figure 18 : Technique de coloration à base HE

3.2.5. Etiquetage et Montage

L'étiquetage des lames est une étape obligatoire afin d'éviter toute sorte d'erreur entre les patients.

Le montage a pour but de protéger les sections des coupes étalées sur les lames, en collant au dessus une lamelle en verre à l'aide d'un liquide de montage (colle Eukitt) (**Figure 19**).

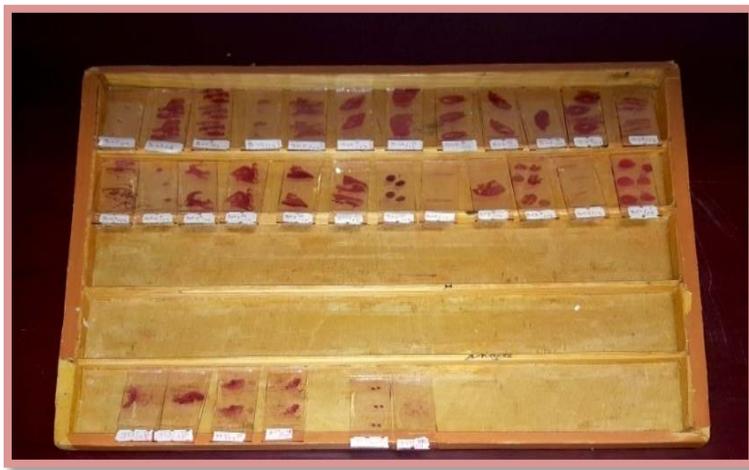
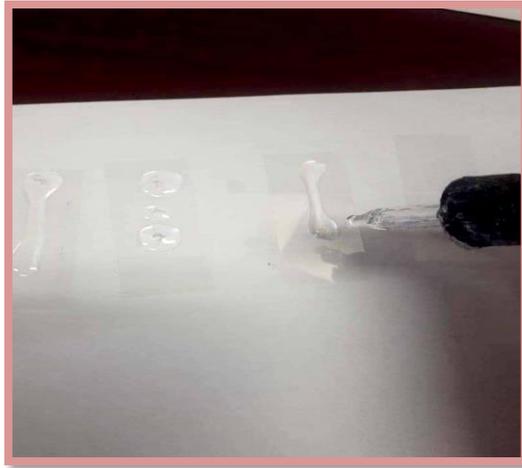


Figure 19 : Etiquetage et Montage

3.3. Lecture microscopique

La lecture des lames se fait au microscope optique, qui permet d'observer et d'interpréter la coupe histologique.

La lecture se fait aux faibles grossissements en utilisant impérativement des objectifs plans pour avoir une bonne vue d'ensemble des tissus, puis à chaque fois en va augmenter le grossissement.

CHAPITRE 3 :
RESULTATS ET
DISCUSSION

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Répartition de la population d'étude selon l'année de diagnostic

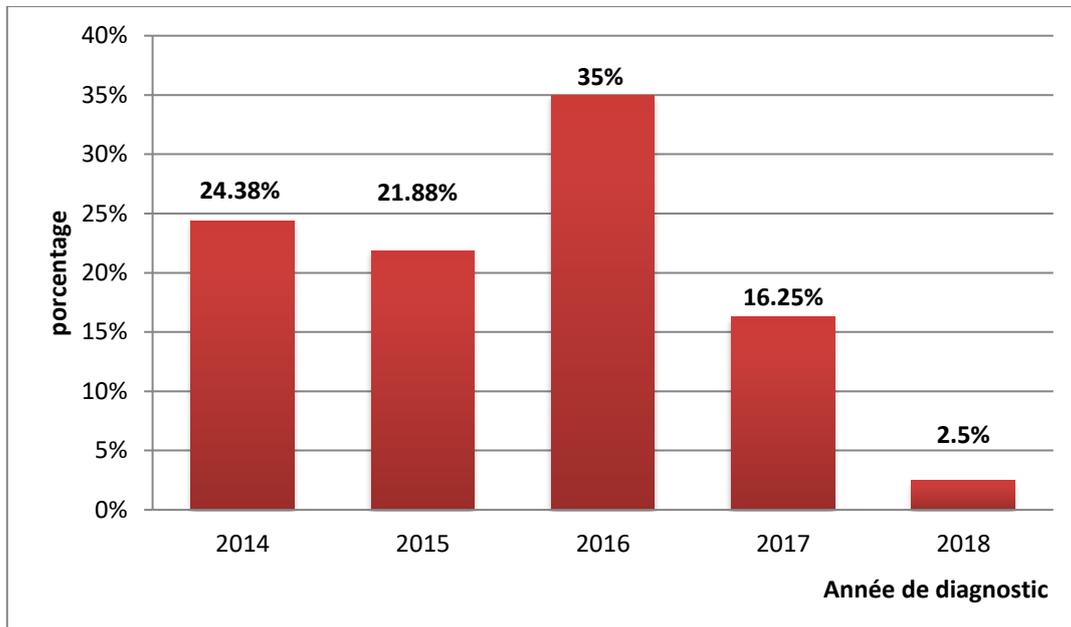


Figure 20: Répartition de la population d'étude selon l'année de diagnostic (Localisations confondues)

Nous remarquons une augmentation de la fréquence de la TBE en 2016 avec 35% (56 patients), en 2014 on enregistre 24.38% (39 patients), en 2015, 21.88% (35 patients), en 2017, 16.25% (26 patients). On n'enregistre que 2.50% (4 patients) en 2018. Ces résultats sont incompatibles avec ceux de (Alihalassa, 2018) où ce dernier rapportait une diminution de la fréquence de la TBE en 2016.

2. Répartition de la population d'étude selon la localisation de la tuberculose extrapulmonaire

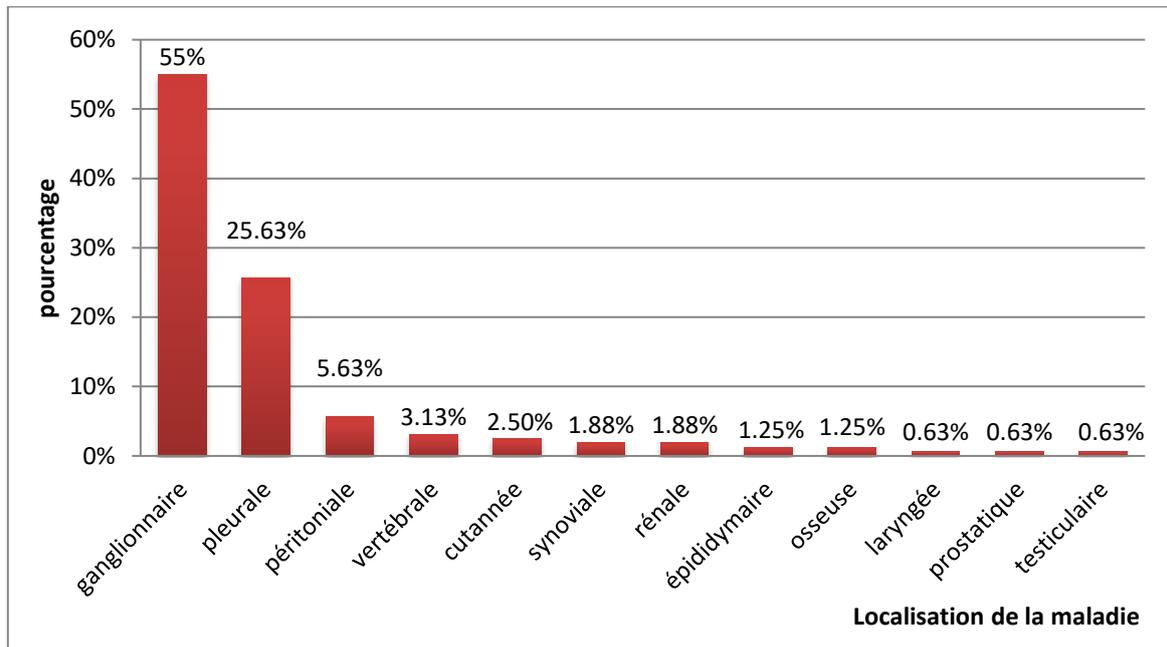


Figure 21 : Répartition de la population d'étude selon la localisation de la TBE

Les résultats montrent une prédominance de la localisation ganglionnaire avec 55% (88 patients), suivie par la localisation pleurale avec 25,63% (41 patients), la localisation péritonéale représente 5.63% (9 patients), nous constatons que les localisations les moins fréquentes sont : vertébrale avec 3.13% (5 patients), cutanée avec 2.50% (4 patients), rénale avec 1.88% (3 patients) et synoviale avec 1.88% (3 patients). Nous avons enregistré d'autres localisations avec des fréquences très faibles : épididymaire (2 patients), osseuse (2 patients), laryngée, prostatique et testiculaire avec 0.63% (1 patient).

Ces résultats sont cohérents avec ceux de (Mazza *et al.*, 2014) et (Belhadj *et al.*, 2017).

Lors de la dissémination lymphatique, les BK s'installent dans les ganglions lymphatiques ce qui augmente la fréquence de la TB ganglionnaire (Mazza *et al.*, 2014).

On suggère que l'augmentation de la fréquence de la TB pleurale est due à l'anatomie de la plèvre qui comporte 2 feuillets l'un d'entre eux est en continuité directe avec les poumons et il les recouvre cela va permettre aux MTB existant dans les poumons de se disperser facilement dans la cavité pleurale.

Nous signalons que nos résultats ne sont pas en accord avec ceux de (Rakotoson *et al.*, 2013) où la localisation ganglionnaire était très faible.

2.1. Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire

Les répartitions selon l'âge et le sexe ont été faite au service d'anatomie pathologique sur les 88 patients recensés alors que les répartitions selon l'origine, les antécédents personnels, le tabagisme, l'infection au VIH et le taux des cellules immunitaires ont été faite au service ORL sur 40 patients.

❖ Répartition selon l'origine

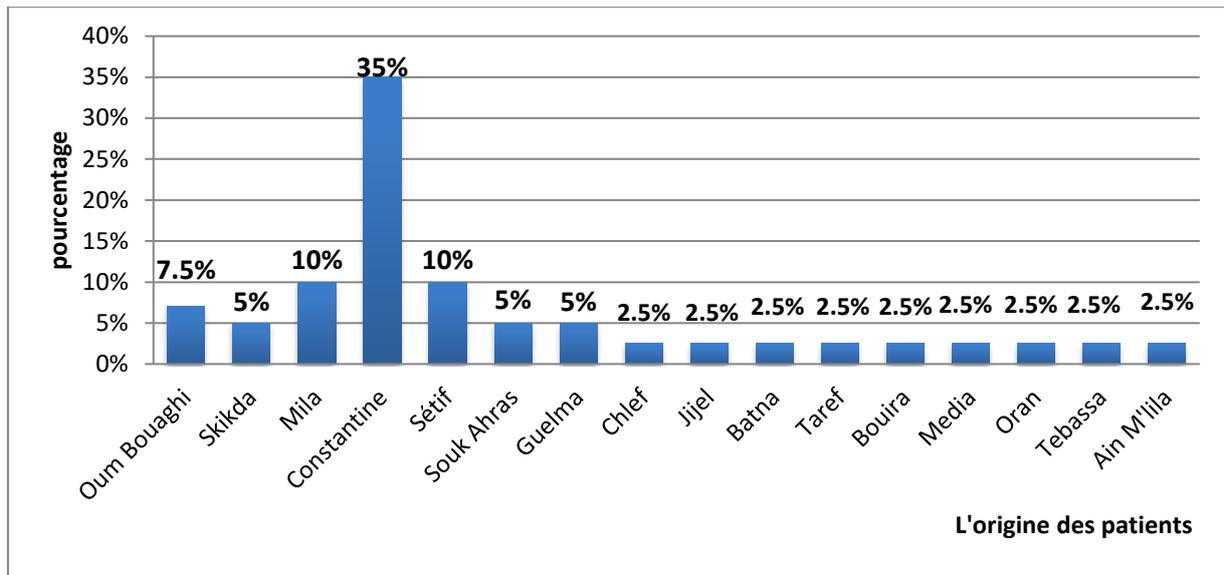


Figure 22 : Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire selon l'origine

Nous remarquons une prédominance de la TB ganglionnaire dans la wilaya de Constantine avec 35% (14 patients) suivie par les wilayas de Sétif et Mila avec 10% (4 patients), Oum Bouaghi a enregistré 7,5% (3 patients). La fréquence de la TB ganglionnaire est faible dans les wilayas de Souk Ahras, Skikda et Guelma avec 5% (2 patients). Dans les wilayas de Chlef, Jijel, Batna, Taref, Bouira, Media, Oran, Tebassa et Ain m'lila la fréquence est de 2,5% (1 patient).

❖ Répartition selon le sexe

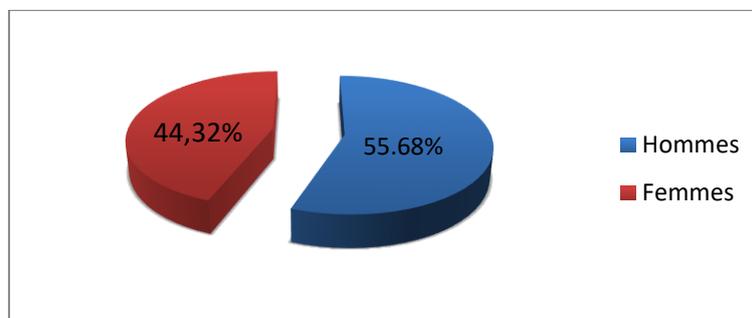


Figure 23 : Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire selon le sexe

Les résultats montrent une prédominance masculine avec 55,68% (49 patients). Les femmes touchées représentaient 44,23% (39 patientes) soit un sexe-ratio de 1,26.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de (Bouchentouf *et al.*, 2012) mais ils sont en désaccord avec ceux de (Mazza-Stalder *et al.*, 2012) ; (Guenaoui *et al.*, 2015) et (Belhadj *et al.*, 2017) où la prédominance était féminine.

(Borgdoff *et al.*, 2000) ont suggéré que la prédominance féminine est due à la déclaration de la maladie par les femmes qui déclarent la maladie plus que les hommes.

❖ Répartition selon l'âge

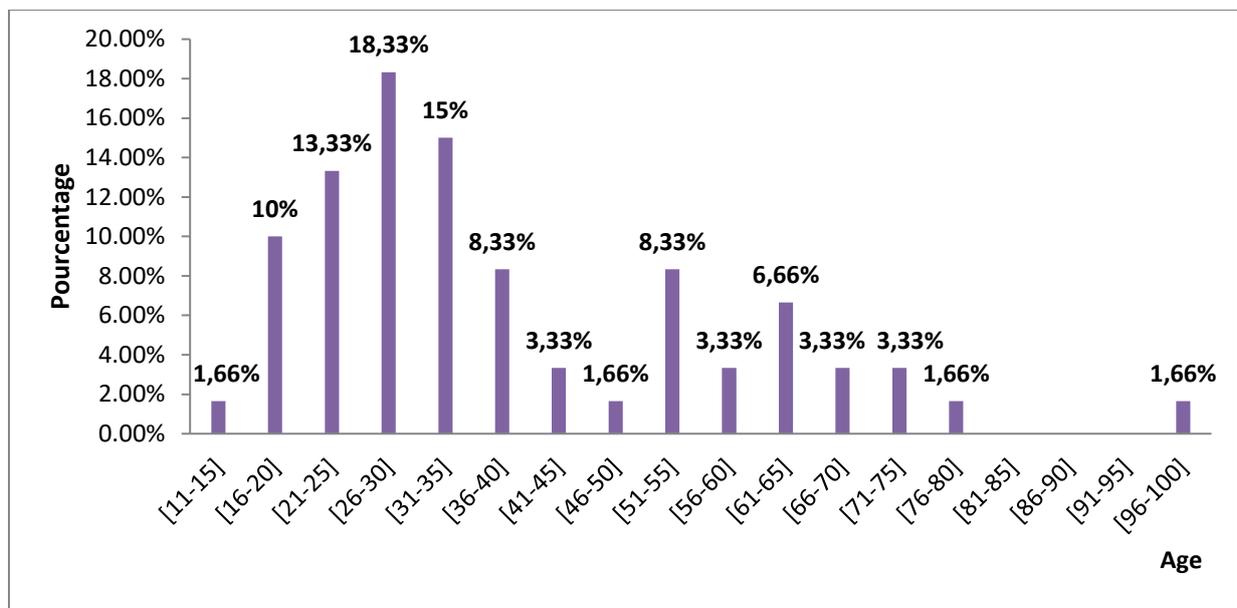


Figure 24: Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire selon l'âge

Les résultats montrent que les tranches d'âge (26-30 ans), (31-35 ans) et (21-25 ans) sont les plus touchées. Les tranches d'âge les moins touchées sont (11-15 ans), (46-50 ans), (76-80 ans) et (96-100 ans) avec 1.66% (1 patient).

Ces résultats sont proches de ceux de (Guenaoui *et al.*, 2015) où la tranche d'âge la plus touchée était celle de (21-30 ans).

❖ Répartition selon les antécédents personnels

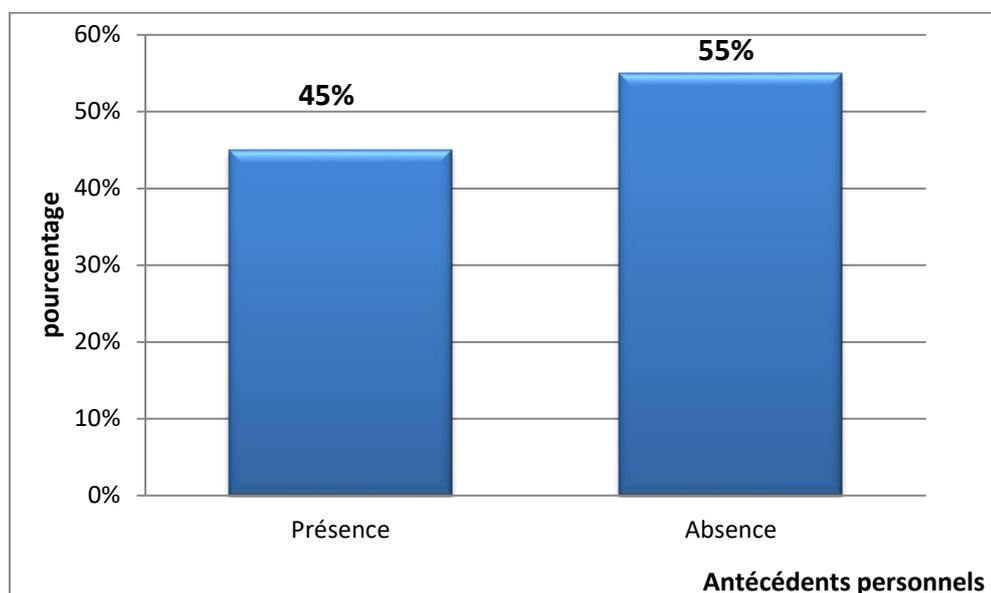


Figure 25 : Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire selon les antécédents personnels

Nous remarquons que la plupart des patients 45% (18 patients) ont des antécédents personnels tels que le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), l'allergie, l'anémie et la TB...etc. Ces résultats sont compatibles avec ceux de (Ketfi *et al.*, 2017) et (Diarra *et al.*, 2014) où ils montrent que le risque de développer une TB ganglionnaire est élevé chez les patients diabétiques et hypertendus.

❖ Répartition selon le Tabagisme

Tableau I: Répartition de la population atteinte de la TB ganglionnaire selon le tabagisme

Statut	Nombre	Pourcentage
Fumeurs	15	37.5%
Non fumeurs	25	62,5%
Total	40	100%

Nous observons que les fumeurs représentent 37.5% alors que les non fumeurs représentent 62.5%, ceci est dû au fait que les femmes atteintes de la TB ganglionnaire constituent 42. 5% de la population et toutes ces femmes ne sont pas fumeuses. Plusieurs études (Underner *et al.*, 2016) ; (Underner et Perriot, 2012) et (Underner *et al.*, 2012) ont montré que le tabagisme augmente le risque de l'infection tuberculeuse latente et tuberculeuse patente dans leurs

formes pulmonaires et extrapulmonaires et que la fumée de tabac favorise l'infection au MTB. Ces études ont aussi prouvé que le tabagisme provoque une immunodépression des macrophages, des lymphocytes et des cellules dendritiques qui ont un rôle dans la réponse immunitaire antituberculeuse.

❖ Répartition selon l'infection par VIH

Tous les patients sont séronégatifs pour le VIH, ce résultat n'est pas concordant avec ceux de (Mjid *et al.*, 2014) ; (Yone *et al.*, 2012) et (Ticona et Quilca, 2008) où la plupart des patients sont séropositifs pour le VIH ce qui augmente le risque de développer une tuberculose ganglionnaire.

❖ Répartition selon le taux des cellules immunitaires

Parmi les 40 patients, 11 patients (soit 27.5%) ont un taux élevé de cellules immunitaires particulièrement le taux de lymphocytes ($>3.6 \times 10^3 \mu\text{l}$) et de neutrophiles ($>6.4, \times 10^3 \mu\text{l}$), l'infection par les BK conduit à une réponse inflammatoire ce qui augmente le taux de cellules immunitaires.

3 patients (soit 7.5%) ont un taux faible de lymphocytes ($<1.2 \times 10^3 \mu\text{l}$) et de neutrophiles ($<1.8 \times 10^3 \mu\text{l}$), on suggère que le système immunitaire de ces patients est déprimé par d'autres facteurs (médicaments, maladie chronique) ce qui diminue le taux de cellules immunitaires.

26 patients (soit 65%) ont un taux de cellules immunitaires normal, on suggère que l'infection tuberculeuse est dans la phase latente.

2.2. Répartition de la population atteinte de la TB pleurale

❖ Répartition selon le sexe

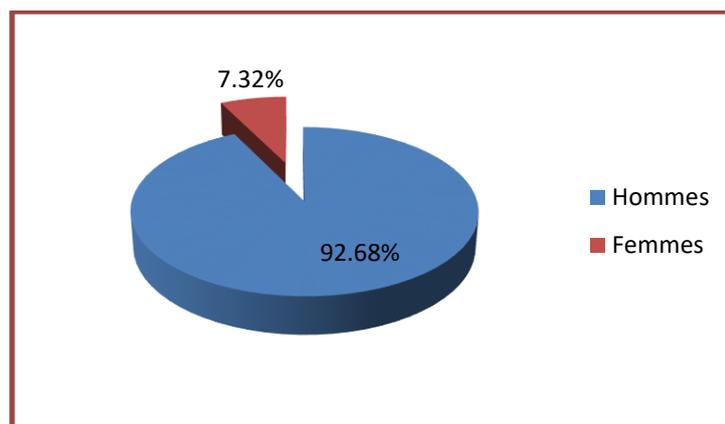


Figure 26: Répartition de la population atteinte de la TB pleurale selon le sexe

Les résultats montrent une prédominance masculine avec 92.68% (38 patients). Les femmes ne représentent que 7.32% (3 patientes) soit un sexe-ratio de 12,66. Ces résultats sont compatibles avec ceux de (Moumeni et Marouani, 2017) et (Rakotoson *et al.*, 2011). Par contre nos résultats sont incompatibles avec ceux de (Guediche *et al.*, 2016) où la prédominance était féminine avec 85%.

❖ Répartition selon l'âge

Tableau II: Répartition de la population atteinte de la TB pleurale selon l'âge

Tranches d'âge (ans)	Patients (pourcentage)
[16-20]	7.69%
[21-25]	38.46%
[26-30]	15.38%
[31-35]	7.69%
[36-40]	7.69%
[61-65]	7.69%
[66-70]	7.69%
[76-80]	7.69%

Nous remarquons que la tranche d'âge la plus touchée est celle de (21-25 ans) avec 38.46 % (5 patients), suivie par la tranche d'âge (26-30 ans) avec 15.38% (2 patients) alors que les tranches d'âge (31-35ans), (36-40 ans),(61-65 ans),(66-70 ans) et (76-80 ans) ne représente que 7.69 % (1 patient).

2.3. Répartition de la population atteinte de la TB péritonéale

❖ Répartition selon le sexe

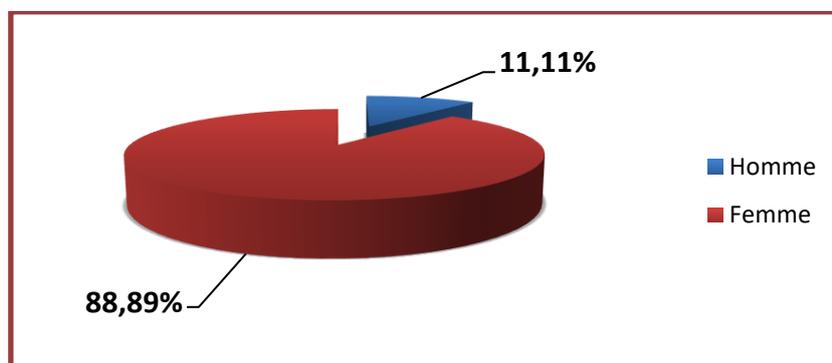


Figure 27: Répartition de la population atteinte de la TB péritonéale en fonction du sexe

Les résultats montrent une prédominance féminine avec 88,89% (8 patientes), les hommes ne représentent que 11.11% (1 patient) soit un le sexe-ratio de 0.12. Ces résultats sont en accord avec ceux de (El Hachimi *et al.*, 2018).

❖ Répartition selon l'âge

Tableau III: Répartition de la population atteinte de la tuberculose péritonéale selon l'âge

Tranches d'âge (ans)	Pourcentage
[21-25]	25%
[26-30]	25%
[31-35]	25%
[36-40]	12.5%
[41-45]	12.5%

Nous observons que les tranches d'âge les plus touchées sont celles de (21-25 ans), (26-30 ans) et (31-35 ans) avec 25% (2 patients), les tranches d'âge (36-40 ans) et (41-45 ans) représentent 12.5% (1 patient).

2.4. Répartition de la population atteinte de la TB vertébrale

❖ Répartition selon le sexe

Tableau IV: Répartition de la population atteinte de la TB vertébrale selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Homme	1	20%
Femmes	4	80%

Nous constatons une prédominance féminine avec 80% (4 patientes), les hommes ne représentent que 20% soit un sexe-ratio de 0.25. Ces résultats sont compatibles avec ceux de (Pertuiset, 2010) où la prédominance était féminine et sont incompatibles avec ceux de (Pertuiset *et al.*, 1999) où la prédominance était masculine.

2.5. Répartition de la population atteinte de la TB cutanée

❖ Répartition selon le sexe

Tableau V : Répartition de la population atteinte de la TB cutanée selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Homme	3	75%
Femmes	1	25%

Dans la TB cutanée, les hommes représentent 75% (3 cas) alors que les femmes représentent 25% (1 seul cas) soit un sexe ratio de 3. L'âge moyen de cette population est de 55 ans.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de (Choudhury et Aras, 2006) et (Kumar *et al.*, 2001) où la prédominance était masculine et sont en désaccord avec ceux de (Eleuch et al., 2017) et (Abdelmalek *et al.*, 2013) où la prédominance était féminine avec 88% et 72.39% respectivement.

2.6. Répartition de la population atteinte de la TB synoviale

❖ Répartition selon le sexe

Tableau VI : Répartition de la population atteinte de la TB synoviale selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Homme	3	100%

Dans la TB synoviale, tous les patients étaient des hommes (3 cas), ce qui indique une prédominance masculine de cette tuberculose. Ces résultats sont en accord avec ceux de (Allali *et al.*, 2005) où la prédominance était masculine avec 66.66%. L'âge moyen de la population était de 57 ans.

2.7. Répartition de la population atteinte de la TB rénale

❖ Répartition selon le sexe

Tableau VII: Répartition de la population atteinte de la TB rénale selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Homme	2	66.66%
Femmes	1	33.33%

Dans la TB rénale, nous avons 2 hommes et une femme soit un sexe ratio de 2. Ces résultats sont proches de ceux de (Iftene et Bordji, 2004) où la prédominance était masculine avec 67.2 %

II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

1. Observation de coupes histologiques montrant les différentes altérations associées à la tuberculose extrapulmonaire (HMRUC)

L'étude microscopique comprend principalement la lecture et l'interprétation des coupes histologiques. Les modifications pathologiques observées à l'examen microscopique ont été comparées à des coupes histologiques normales.

1.1. Observation de coupes histologiques d'une TB ganglionnaire

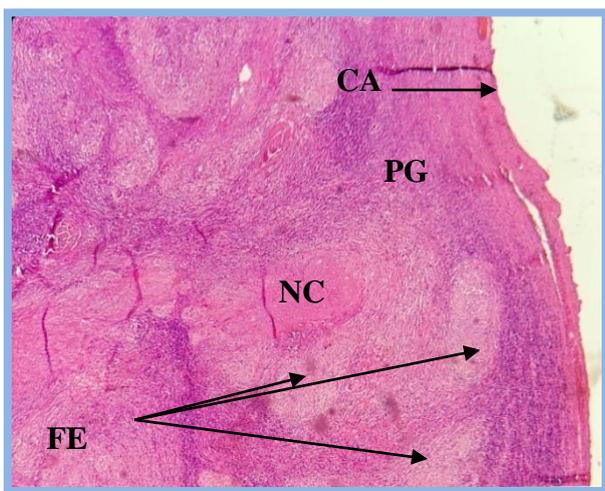


Figure 28-A : X50

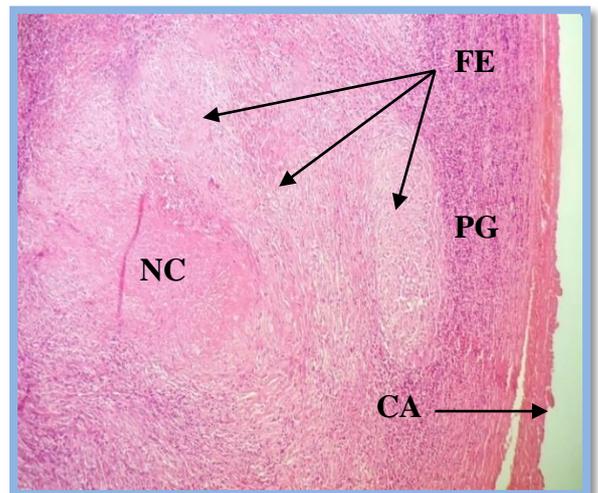


Figure 28-B : X100

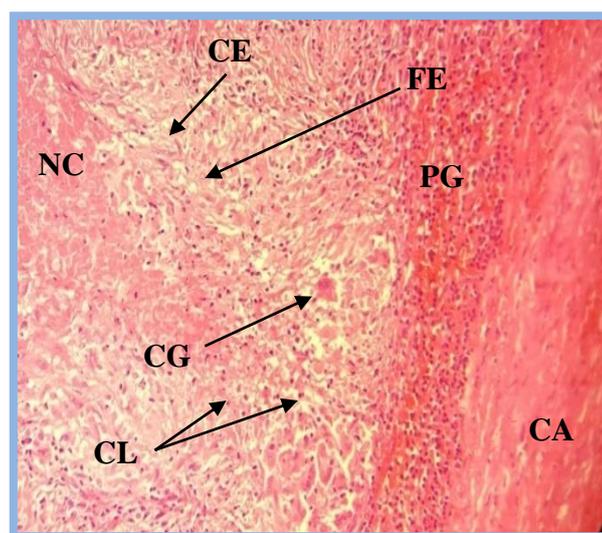


Figure 28-C : X200

CA : capsule du ganglion
PG : Parenchyme ganglionnaire

Figure 28: Aspects histologiques d'une tuberculose ganglionnaire

L'examen microscopique montre un parenchyme ganglionnaire ramené par une inflammation granulomateuse faite de follicule épithéloïdes (**FE**) (**granulomes**) composés des cellules épithéloïdes (**CE**), Ce sont des macrophages activés et différenciés allongés ou parfois arrondis, de cellules lymphocytaires (**CL**) et de cellules géantes multi-nucléées (**CG**) de type Langhans issues de la fusion des cellules épithéloïdes. Dans ce tissu, la partie centrale de nombreux granulomes souffre d'une nécrose appelée caséuse (**NC**) en raison de l'apparence macroscopique pâteuse rappelant celle du fromage.

1.2. Observation de coupes histologiques d'une TB cutanée

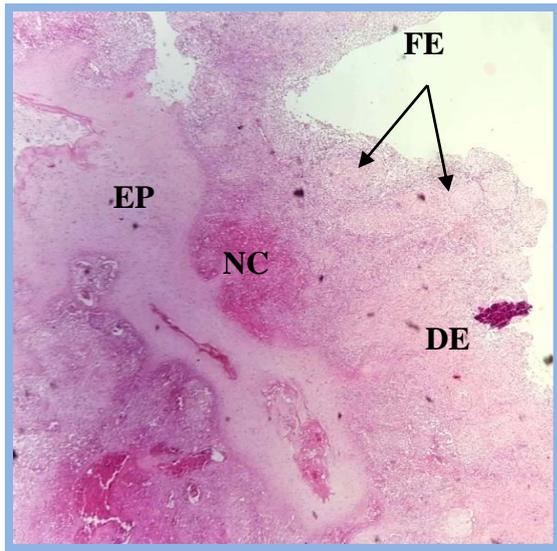


Figure 29-A : X50

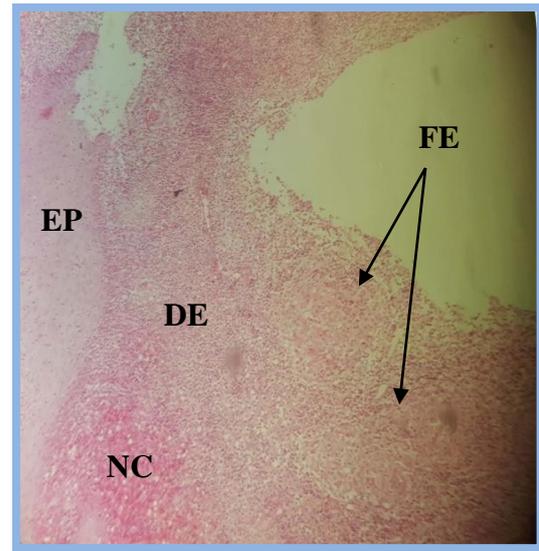


Figure 29-B : X100

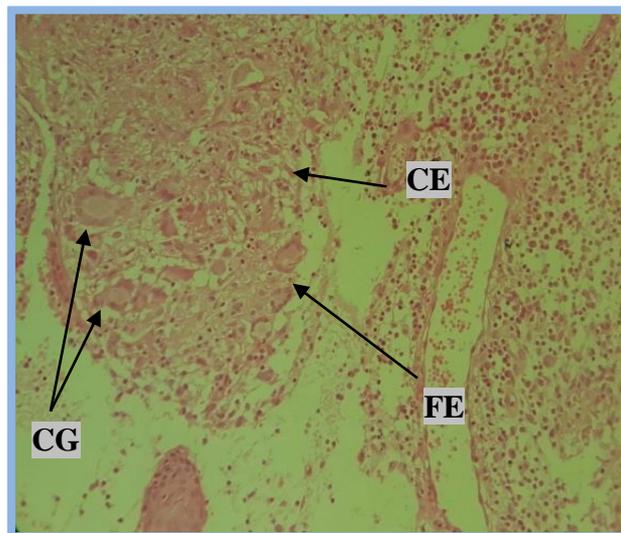


Figure 29-C : X200

EP : Epiderme

DE : Derme

Figure 29: Aspects histologiques d'une tuberculose cutanée

L'examen histologique de la biopsie cutanée montre un derme qui est le siège d'un infiltrat inflammatoire granulomateux tuberculoïde fait de follicules épithéloïde (**FE**) parsemés de

cellules géantes (CG) multi-nucléées de type Langhans, de cellules épithéloïdes (CE) et centrés par une nécrose caséuse (NC).

1.3. Observation de coupes histologiques d'une TB péritonéale

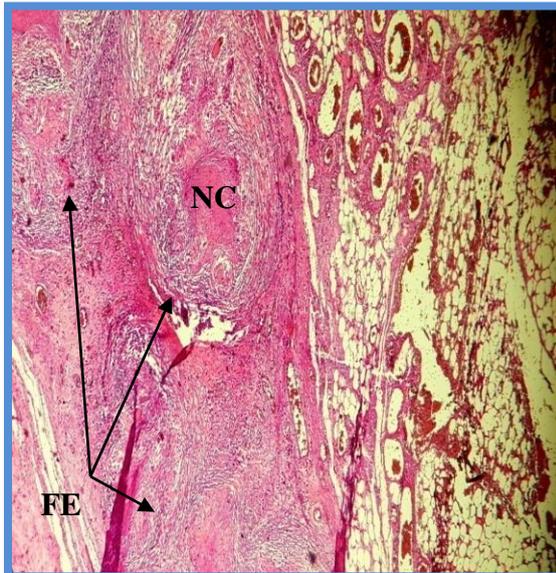


Figure 30-A : X50

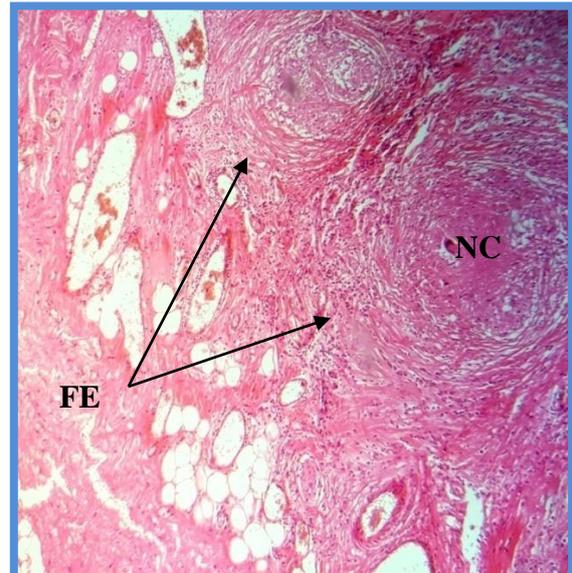


Figure 30-B : X100

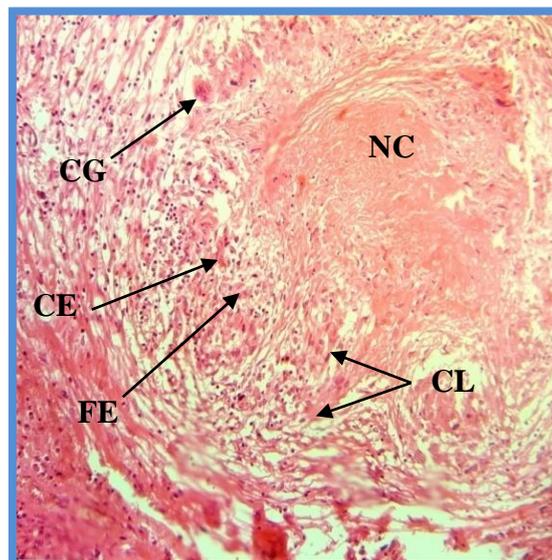


Figure 30-C : X200

Figure 30: Aspects histologiques d'une tuberculose péritonéale

Examen microscopique montre un tissu péritonéale occupé par une inflammation spécifique de nature tuberculeuse, faite de follicules épithéloïdes (FE) composés de cellules

lymphocytaires (CL), de cellules épithéloïdes (CE), et de cellules géantes (CG) et centrés par une nécrose caséuse (NC).

1.4. Observation de coupes histologique d'une TB musculaire

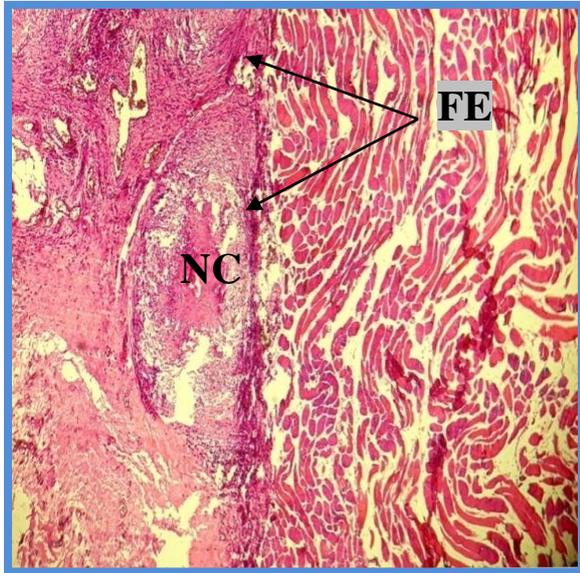


Figure 31-A : X50

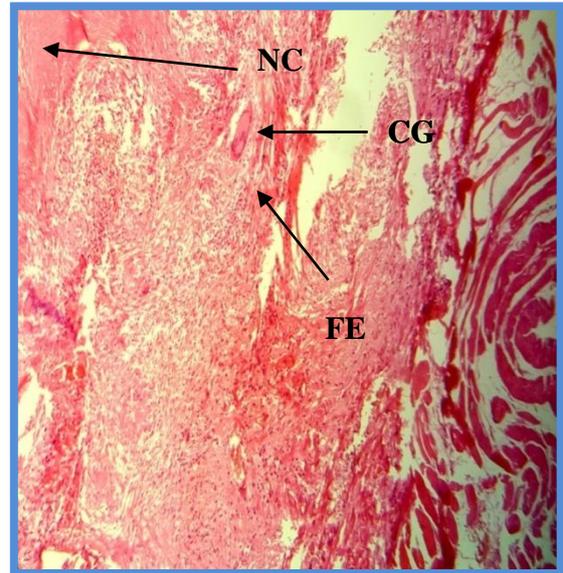


Figure 31-B : X100

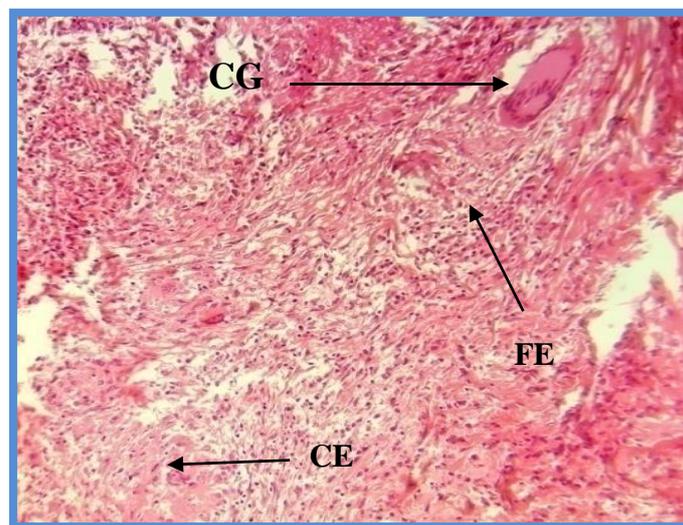


Figure 31-C : X200

Figure 31: Aspects histologiques d'une tuberculose musculaire

Un tissu musculaire est altéré par des follicules épithéloïdes (FE) faits de cellules épithéloïdes (CE), et de cellules géantes (CG) multi-nucléées de type Langhans et centrés par une nécrose caséuse (NC).

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES

La tuberculose est une maladie infectieuse qui touche essentiellement les poumons, les localisations extrapulmonaires sont de plus en plus observées.

Notre étude portant sur 160 patients atteints de la tuberculose extrapulmonaire, fournit des informations concernant la localisation la plus fréquente dans notre région ainsi que les altérations histologiques associées à la TBE.

Nos résultats ont indiqué que les tuberculoses ganglionnaire et pleurale sont les plus fréquentes. L'examen microscopique montre un parenchyme ganglionnaire fait de follicules épithéloïdes (granulomes) composés de cellules épithéloïdes, de cellules lymphocytaires et de cellules géantes multi-nucléées.

Les facteurs de risques mondialement connus tels que le tabagisme, les antécédents personnels semblent jouer un rôle essentiel dans le développement de la maladie dans notre région. Nos résultats ne sont pas concordants avec la littérature à propos de l'infection par le VIH connu comme un facteur de risque, tous les malades de la population d'étude sont séronégatifs pour ce virus.

En perspectives, nous suggérons la mise en place de campagnes de sensibilisation pour informer la population sur cette maladie et sur ces facteurs de risque. Lancer des études épidémiologiques à l'échelle nationale permettra de mieux comprendre les particularités de cette maladie dans notre pays et pour que les résultats soit concluants, les médecins doivent mettre à la disposition des chercheurs des dossiers complets fournissant le maximum d'informations.

ANNEXES

Annexe : Nombre des patients

❖ Selon les paramètres épidémiologiques

Selon l'année de diagnostic				
2014	2015	2016	2017	2018
39	35	56	26	4

Selon la localisation de la TBE	
Ganglionnaire	88
Pleurale	41
péritonéale	9
vertébrale	5
Cutanée	4
Synoviale	3
Rénale	3
Épididymaire	2
Osseuse	2
Prostatique	1
Laryngée	1
Testiculaire	1

Selon l'origine de la population atteinte de la TB ganglionnaire	
Oum Bouaghi	3
Skikda	2
Mila	4
Constantine	14
Sétif	4
Souk Ahras	2
Guelma	2
Chlef	1
Jijel	1
Batna	1
Taref	1
Bouira	1
Media	1
Oran	1
Tebessa	1
Ain M'lila	1

Selon le sexe de la population atteinte de la TB ganglionnaire .	
Homme	Femme
49	39

Selon l'âge de la population atteinte de la TB ganglionnaire														
[11-15]	[16-20]	[21-25]	[26-30]	[31-35]	[36-40]	[41-45]	[46-50]	[51-55]	[56-60]	[61-65]	[66-70]	[71-75]	[76-80]	[91-100]
1	6	8	11	9	5	2	1	5	2	4	2	2	1	1

Selon les antécédents personnels e population atteinte la TB ganglionnaire	
Présence	Absence
18	22

Selon le sexe de la population atteinte la TB pleurale	
Homme	Femme
38	3

Selon l'âge de la population atteinte de la TB pleurale							
[16-20]	[21-25]	[26-30]	[31-35]	[36-40]	[61-65]	[66-70]	[76-80]
1	5	2	1	1	1	1	1

Selon le e sexe de la population atteinte la TB péritonéale	
Homme	Femme
1	8

Selon l'âge de la population atteinte de la TB péritonéale				
[21-25]	[26-30]	[31-35]	[36-40]	[41-45]
2	2	2	1	1

Selon le sexe de la population atteinte de la TB vertébrale	
Homme	Femme
1	4

selon le sexe de la population atteinte de la TB cutanée	
Homme	Femme
3	1

selon le sexe de la population atteinte de la TB synoviale	
Homme	
3	

selon le sexe de la population atteinte de la TB rénale	
Homme	Femme
2	1

❖ **Selon les facteurs de risques**

Tabagisme pour la population atteinte de la TB ganglionnaire	
Fumeur	Non fumeur
15	25

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

Abdelmalek R, Mebazaa A, Berriche A, Kilani B, Ben Osman A, Mokni M, Tiouiri Benaissa H. Tuberculose cutanée en Tunisie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2013; 43: 374-378.

Abouda M, Yangu F, Triki M, Kammoun H, Khouani H, Charf M. Prévention de la tuberculose. *Revue de pneumologie clinique*. 2014; 7: 159-167.

Allali F, Mahfoud-Filali S, Hajjaj-Hassouni N. Le liquide synovial lymphocytaire dans la tuberculose articulaire : étude de 30 cas. *Revue du Rhumatisme*. 2005; 72: 639-641.

Alihalassa S. Comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie. *Revue des maladies respiratoire*. 2018; 35: 234-235.

Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M. Manifestations radiologiques de la tuberculose pulmonaire. *EMC-Radiologie*. 2005; 2(1): 121-132.

Aubry P. Tuberculose Actualités 2018. *medicine tropicale*. 2019: 1-10.

B

Belamlam S. Les réactions locales liées au vaccin BCG. *European Scientific Journal edition*. 2013; 9(9): 1857-7881.

Belhadj L, Hariz A, Boukhris I, Kechaou I, Azzabi S, Ben Hassine L, *et al.* La tuberculose ganglionnaire: aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs en médecine interne. *Revue de médecine interne*. 2017; 38: 239.

Ben Amar J, Dhahri B, Aouina H, Azzabi S, Baccar MA, El Gharbi L, Bouacha H. Traitement de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2015; 71: 122-129.

Bezin C. Tuberculose du système nerveux central. 2004; 17: 10-54.

Bezioui Y, Fettal N, Attou A, Feddag A, Taleb A. Tuberculose cutanée : à propos d'un cas. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2017; 34: 243.

Bouchentouf R, Yasser Z, Aitbenaser MA. Le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif de la tuberculose ganglionnaire. *J Fran Viet Pneu*. 2012; 3: 22-25.

Borgdoff M, Nagelkerke NJD, Dye C, Nunn P. Genre et tuberculose : une comparaison entre les enquêtes prévalence et les données de déclaration pour explorer les différences entre sexes dans la détection des cas. *int j tuberc lung dis*. 2000; 4: 123-132.

Bouhout T, Serji B, Egyi EU, Benyounes E, Bouchout I, Soufi M, *et al.* Tuberculose mammaire à propos d'un cas. *pan Afr Med J*. 2017; 28: 183.

Bousseboua, H. *Element de Microbiologie. Glossaire, Algérie*, 2005; 299.

Buchillet D. Tuberculose et santé publique: les multiples facteurs impliqués dans l'adhésion au traitement. 2001; 3: 71-90.

C

Carbonnell B, Carpenie E. Diagnostic bactériologique de la tuberculose: hiérarchisation actuelle des méthodes. *Revue de Médecine Interne*. 1995; 16: 518-523.

Choudhury AM, Ara S. Cutaneous tuberculosis, a study of 400 cases. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2006; 32: 5-60.

D

Diarra B, Diallo A, Maiga M, Sanogo M, Diallo MH, Baya B, *et al.* Tuberculose et diabète à Bamako, Mali: prévalence et caractéristiques épidémiocliniques de l'association. *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologiste*. 2014; 2: 29-40.

E

Eisenach KD, Donald Cave M, Bates JH, Crawford JT. Polymerase Chain Reaction Amplification of a Repetitive DNA Sequence Specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Infectious Diseases*. 1990; 16: 977-981.

Eleuch E, Frikha F, Boughariou I, Lahieni D, Boudaya S, Bahloul E, Hammemi B, Turki H, Marrekchi C, Ben Jmeaa M. Une étiologie de lésions cutanées chroniques: la tuberculose cutanée. *Médecine Maladies Infectieuses*. 2017; 4: 1-4.

El Hachimi K, Zaghba N, Benjelloun H, Yassine N. La tuberculose péritonéale. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2018; 35: 259-260.

F

Figueiredo AA, Lucon AM. Tuberculose urogénitale: mise à jour et revue de 8961 cas dans la littérature mondiale. *rev urol*. 2008; 10: 17-20.

J

Jabri H, Lakhda N, El Khattabi W, Afi H. Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin*. 2016; 72: 320-325.

H

Haoues M, Essaf M. Le macrophage : chef d'orchestre de l'immunité Anti-Tuberculeuse. *Archives de l'institut Pasteur de Tunis*. 2012; 3: 1-4.

Huchon G. Tuberculose: infection et maladie. *EMC-pneumologie*. 2012; 9(4): 6-19.

I

Iftene D, Bordji B. La tuberculose rénale: aspects clinique, thérapeutique et évolutif. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2004; 2: 96.

G

Garg RK, Somvanshi DS. Tuberculose de la colonne vertébrale: une revue. *J Spinal Cord Med.* 2011; 34: 54-440.

Gerard J, Tortora, Berdell R. Funke., Christine L. Case., Louise, Martin. Les microorganismes et les maladies infectieuses humaines. In: *Introduction à la microbiologie.* Renouveau Pédagogique INC. Canada. 2003; 731.

Greffe S. prise en charge de la tuberculose multirésistante dans trois hopitaux français. *Médecine et maladies infectieuses.* 2011; 41: 20-24.

Guenauoui 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. *Antropo.* 2015; 34: 73-79.

Guedich NH, Said F, Medde Z, Hamzaoui A, Mekni S, BenSalem T, BenGhorbe I, Lamlou M, Khanfir M, Houman MH. Profil étiologique des pleurésies dans un service de médecine interne. *Revue de Médecine Interne.* 2016; 37: 195-198.

K

Kent PT, Kubica JP. *Public Health Mycobacteriology: A Guide for the level III Laboratory.* Atlanta. 1985.

Ketata w, Rekik w k, Ayadi H, Kammou S. Les tuberculoses extrapulmonaires. *Révue générale.* 2014; 71: 83-92.

Ketfi A, Gharnouat M, Benchia S, Zaidi M, Jaafar M, Ihadadene D. Prise en charge diagnostic et thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2017; 34: 245.

Koch A, Mizrahi V. *Mycobacterium tuberculosis.* *Trends in Microbiology.* 2018; 26: 555–556.

Kosseif S, Hoskere G, Roy TM, Byrd RP, Mehta J. Tuberculose péritonéale: péril moderne pour une maladie ancienne. *Southernmedical journal.* 2009; 102: 57-59.

Kumar B, Rai R, Kaur I, Sahoo B, Muralidhar S, Radotra BD. Childhood cutaneous tuberculosis : a study over 25 years from northern India. *Int J Dermatol.* 2001; 40: 26–32.

L

Emery Sh, Besseb V, Duc Ch, Schneider N. Tuberculose péritonéale mimant une carcinose péritonéale. *Forum Med Suisses.* 2018; 18: 76-760.

Lanoix JP, Douadi Y, Borel A, Andrejak C, El Samad Y, Ducroix JP. Traitement de la tuberculose ganglionnaire : des recommandations à la pratique. *EMC.* 2011; 41: 9-87.

Lettow M, Whlen C. Tuberculosis. In : Nutrition and Health in Developing Countries. Humana Press. 2008 ; 275-306.

Light RW. Mise à jour sur l'épanchement pleural tuberculeux. *Respirologie*. 2010; 15: 8-451.

Ludwig B, Lazarus A. Muskloskeletal tuberculosis. *Dis Mon*. 2007; 53: 39-45.

M

Madigan M, Martinko J. Maladies infectieuses à transmission interhumaine. In: *Biologie des micro-organismes*. Pearson. France. 2007 ; 393-864.

Madigan M, Martinko J. Maladies infectieuses à transmission interhumaine. In: *Biologie des micro-organismes*. Pearson. France. 2007; 865.

Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens JP. La tuberculose extrapulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2012; 29: 566-578.

Mjid M, Cherif J, Ben Salah N, Toujani S, Ouahchi Y, Zakhama H, Louzir B, Mehiri-Ben Rhouma N, Beji M. Épidémiologie de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2014; 71: 67-72.

Montani D, Tcherakian C. Tuberculose. In: *Pneumologie*. Masson. Paris. 2009; 38.

Moumeni A, Marouani A. Profil des pleurésies tuberculeuses: à propos d'une série de 550 cas. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2017; 34: 239.

N

Ninet B, Roux-Lombard P, Schrenzel J, Janssens JP. Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. *Revue des maladies respiratoires*. 2011; 28: 823-833.

O

Olivier C. L'intradermoréaction à la tuberculine. *Archives de pédiatrie*. 2000; 7: 559-564.

P

Pertuiset E, Beaudreui J, Lioté F, Horowitzky A, Kemich F, Richette P. Spinal tuberculosis in adults. A study of 103 cases in developed country 1980-1994. *Medecine*. 1999; 78: 20-309.

Pertuiset E. Tuberculose vertébrale de l'adulte. *EMC*. 2010; 15: 10-582.

R

Rakotoson JL, Rajoarifetra J, Raheirandimby H, Raharimbohitra L, Raholiarisoa L, Zafimahita A, Rabarijaona M, Solofomalala GD, Raharimanana, RN, Raliso A. Issues du traitement de la tuberculose dans le service de Pneumo-phtisiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Fianarantsoa, Madagascar. *Revue Médicale de Madagasca*. 2013; 3(1): 230-234.

Rakotoson JL, Andrianasolo RL, Rakotomizao RJ, Vololontiana M, Ravahatra DK, Rajaoarifetra J, Andrianarisoa CF. Etiologies des pleurésies exsudatives: à propos de 424 cas à Madagascar. *Pan Afr Med.* 2011; 9: 35.

Ramakrishnan L, Davis JM. Qui benefice des granulomes, des mycobactéries ou de de l'hôte?. *Cellule.* 2009; 136(1): 17-19.

T

Ticona AM, Quilca DI. Tuberculosis en pacientes con VIH/ SIDA. *Acta Médica Peruana.* 2008; 25(4): 247-254.

Tigoulet F, Fournier V, Caumes E. Formes cliniques de la tuberculose cutanée. *Dermatologie tropical.* 2002; 5: 362-367.

Tigoule F, Fournier V, Caumes E. Formes cliniques de la tuberculose cutanée. *Bull Soc Pathol Exot.* 2003; 9: 7-362.

Toujani S, Ben Salah N, Cherif J, Mjid M, Ouahch Y, Zakhama H, Daghfou J, Beji M, Mehiri-Ben RhoumaN, Louzir B. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Rev Pneumol Clin.* 2015; 71: 73-82.

U

Udwadia Z, Sen T. Tuberculose pleural. *Pub Med.* 2010; 16(4): 399–406.

Underne M, perriot J. Tabac et tuberculose. *La presse médicale.* 2012; 41: 1171-1180.

Underner M, perriot J, Peiffer G, Meurice JC, Dautzenberg B. Tabagisme et observance du traitements antituberculeux. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2016; 33: 128-144.

Underne M, perriot J, Peiffer G, Ouedraogo G, Gerbaud L, Meurice JC. Tabac et tuberculose maladie. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2012; 29(8): 978-993.

V

Valdes L, Alvarez D, San José E. Tuberculous pleurisy : a study of 254 patients. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 21-2017.

Van Vooren JP. Diagnostic de la tuberculose. In: *Diagnostic et traitement de la tuberculose.* Fares absl. Paris. 2010; 62-63.

Y

Yone EWP, Kuaban C, Kengne AP. Impact de l'infection à VIH sur l'évolution de la tuberculose de l'adulte à Yaoundé, Cameroun. *Révue de pneumologie clinique.* 2012; 68: 338-344.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE EXTRAPULMONAIRE DANS
LA REGION DE CONSTANTINE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master
en Immunologie cellulaire et moléculaire

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse due à une bactérie dont le germe en cause est le *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Kock. La tuberculose pulmonaire est la forme la plus fréquente, mais tous les organes et les tissus peuvent être atteints, ce qui explique la forme extrapulmonaire.

Notre but principal est d'identifier les différentes localisations de tuberculose extrapulmonaire dans notre région et d'étudier leurs caractéristiques cliniques et histologiques.

Un total de 160 comptes rendu anatomopathologique ont été analysés au service d'anatomie pathologique de l'Hôpital militaire Régional de Constantine. Les résultats montrent une prédominance de la tuberculose ganglionnaire (55%) suivie par la tuberculose pleurale (25.63%) et péritonéale (5.63%). D'autres localisations ont été identifiées mais leurs fréquences étaient faibles.

L'étude histologique indique la présence d'un infiltrat inflammatoire granulomateux tuberculoïde fait de follicules épithéloïdes (granulomes), composés de cellules lymphocytaires, cellules épithéliales, cellules géantes et centrés par une nécrose caséuse.

La tuberculose ganglionnaire est prédominante chez les hommes avec 55.68%. La tranche d'âge (26-30 ans) est la plus touchée par la maladie. 45% des patients ont des antécédents personnels. 37.5% sont des fumeurs. Tous les patients sont séronégatifs pour le VIH. 7.5% des patients ont un taux faible de cellules immunitaires.

La plupart de nos résultats sont en accord avec la littérature, une étude plus approfondie sur un échantillon plus large reste à être effectuée.

Mots clés : tuberculose extrapulmonaire, bacille de Koch, granulome, nécrose caséuse.

Laboratoire de recherche : Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Militaire Régional de Constantine

Jury d'évaluation :

Président : CHETTOUM Aziez (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : HADDAD Souad (MAA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : MECHATI Chahinez (MAA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Date de soutenance : 10/07/2019