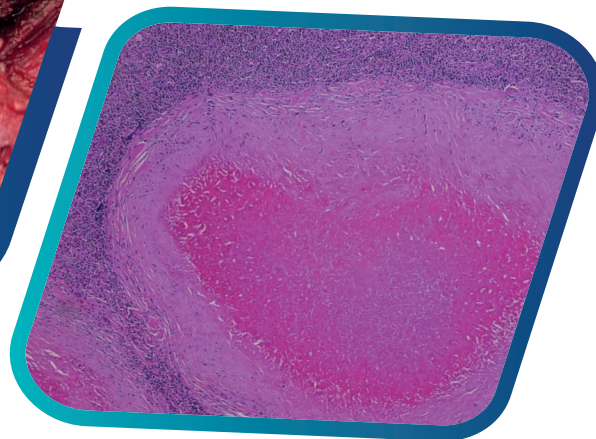




Rapport de la Société
Tunisienne d'ORL et CCF

TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE CERVICALE



2025



Présidente : Chiraz M'BAREK
Coordinatrices: Nadia ROMDHANE - Sirine AYADI



www.storl.net



Rapport de la Société Tunisienne d'ORL et de CCF

Tuberculose ganglionnaire cervicale

Chiraz M'BAREK : Présidente

Nadia ROMDHANE : Coordinatrice

Sirine AYADI : Coordinatrice

En collaboration avec :

Abir MEHERZI, Agnes HAMZAOU, Ali MARDESSI, Ali MRABET, Amel EL KORBI, Amani HACHICHA, Amine KHBOU, Anissa SETHOM, Aschraf CHADLI, Asma LAZGHAB, Asma GHARIANI, Azza MEDIOUNI, Besma HAMDI, Boutheina HAMMAMI, Chiraz HALOUANI, Dorra CHIBOUB, Ehsen BEN BRAHIM, Emna MNIF, Emna REJEB, Férièle MESSADI AKROUT, Fatma HAMMAMI, Fatma TRITAR, Sana FERCHICHI, Ghada KHARRAT, Ghada YOUSSEFI, Hela CHAABOUNI, Houda CHAHED, Imen AYADI, Imen HELAL, Imen ZOGHLEMI, Imen BOUZOUITA, Ines HRIGA, Ines KHARRAT, Ines RIAHI, Jamel KOUBAA, Jihène MARRAKCHI, Khalifa MIGHRI, Khalil GNABA, Khoulood BEN DHAOU, Leila SLIM-SAIDI, Lilia LAADHAR, Maher ABOUDA, Maha MAJEBRI, Makram KOUBAA, Makram TBINI, Majdi TRIGUI, Manel NJIMA, Maryam KALLEL-SELLAMI, Médiha KHAMASSI KHBOU, Mehdi HASNAOUI, Mhamed BENZARTI, Mohamed ABDELKEFI, Mohamed Amine CHAABOUNI, Mohamed MASMOUTI, Mouna BELLAKHDER, Mounir Ben Jemaa, Nadia ROMDHANE, Nawres BOUAZIZ, Nessrine SOUAYEH, Rachida BOUATAY, Raja JOUINI, Rania KHARRAT, Rihab LAHMAR, Rim ABDELMALEK, Rim BRAHAM, Salma MAALEJ, Salma SMAOUI, Samia HAMOUDA, Senda TURKI, Skander KDOUSS, Sonia Maalej, Souheil JBALI, Soumaya Ben Saad, Wadii THABET, Wassim KERMANI, Wed EL ABED.

Mai 2025

www.storl.net



Présidente de la STORL :

Boutheina HAMMAMI

Professeur en ORL et CCF

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Présidente du Rapport :

Chiraz M'BAREK

Professeur en ORL et CCF

Chef de service ORL et CCF, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Coordinatrices du rapport :

Nadia ROMDHANE

Professeur Agrégée en ORL et CCF

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Sirine AYADI

Professeur Agrégée en ORL et CCF,

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Auteurs

Abir MEHERZI

Service ORL et CCF, Hôpital Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Agnès HAMZAoui

Service de pneumologie Pavillon B, Hôpital Abderahman Mami, Ariana, Tunisie

Ali MARDESSI

Service ORL, Westaby Medicare, Doha, Qatar

Ali MRABET

Ancien ministre de la santé, centre militaire d'hygiène et de protection de l'environnement, Tunis, Tunisie

Amel EL KORBI

Service ORL et CCF, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Amani HACHICHA

Service ORL et CCF, Hôpital F.S.I, La Marsa Tunis, Tunisie

Amine KHBOU

Service ORL et CCF, Hôpital régional de Sidi Bouzid, Sidi Bouzid, Tunisie

Anissa SETHOM

Centre d'expertise de médecine aéronautique, Tunis, Tunisie

Aschraf CHADLI

Service d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Asma LAZGHAB

Ecole nationale de médecine vétérinaire, Université de Manouba, Manouba, Tunisie

Asma GHARIANI

Laboratoire de microbiologie, Hôpital Abderrahmane Mami de Pneumologie, Ariana, Tunisie

Azza MEDIUMI

Service ORL et CCF, Hôpital La Rabta, Tunisie

Besma HAMDI

Service de pneumologie Pavillon B, Hôpital Abderahman Mami, Ariana, Tunisie

Boutheina HAMMAMI

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Chiraz HALOUANI

Service ORL et CCF, Hôpital Militaire Principal d'instruction de Tunis, Tunisie

Dorra CHIBOUB

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Ehsen BEN BRAHIM

Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Emna MNIF

CERU radiologie Pasteur, Tunis, Tunisie

Emna REJEB

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Férièle MESSADI AKROUT

Laboratoire régional d'hygiène CHU Hédi Chaker de Sfax

Fatma HAMMAMI

Service de maladies infectieuses, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Fatma TRITAR

Service de pneumologie Pavillon C, Hôpital Abderrahman Mami, Ariana, Tunisie

Sana FERCHICHI

Service ORL et CCF, Hôpital Régional de Nabeul, Tunisie

Ghada KHARRAT

Service ORL et CCF, Hôpital Régional de Nabeul, Tunisie

Ghada YOUSSEFI

Service ORL et CCF, Hôpital Régional de Jbeniana, Sfax, Tunisie

Hela CHAABOUNI

Service ORL et CCF, Hôpital Menzel Bourguiba, Bizerte, Tunisie

Houda CHAHED

Service ORL et CCF, Hôpital La Rabta, Tunisie

Imen AYADI

Laboratoire d'immunologie. Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

Imen HELAL

Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Imen ZOGHLEMI

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Imen BOUZOUITA

Laboratoire de microbiologie, Hôpital Abderrahmane Mami de Pneumologie, Ariana, Tunisie

Ines HRIGA

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Ines KHARRAT

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Ines RIAHI

Service ORL et CCF, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Jamel KOUBAA

Service ORL et CCF, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Jihène MARRAKCHI

Service ORL et CCF, Hôpital Menzel Bourguiba, Bizerte, Tunisie

Khalifa MIGHRI

Service ORL et CCF, Hôpital Tahar Sfar, Mahdia, Tunisie

Khalil GNABA

Service ORL et CCF, Hôpital Ibn El Jazar Kairouan, Tunisie

Khouloud BEN DHAOU

Laboratoire de microbiologie, Hôpital Abderrahmane Mami de Pneumologie, Ariana, Tunisie

Leila SLIM-SAIDI

Laboratoire de microbiologie, Hôpital Abderrahmane Mami de Pneumologie, Ariana, Tunisie

Lilia LAADHAR

Laboratoire d'immunologie. Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

Maher ABOUDA

Service de pneumologie, Hôpital des FSI, La Marsa, Tunis, Tunisie

Maha MAJEBRI

Service ORL et CCF, Hôpital La Rabta, Tunisie

Makram KOUBAA

Service de maladies infectieuses, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Makram TBINI

Service ORL et CCF, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Majdi TRIGUI

Service ORL et CCF, Hôpital Régional de Mahres, Sfax, Tunisie

Manel NJIMA

Service ORL et CCF, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Maryam KALLEL-SELLAMI

Laboratoire d'immunologie. Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

Médiha KHAMASSI KHBOU

Ecole nationale de médecine vétérinaire, Université de Manouba, Manouba, Tunisie

Mehdi HASNAOUI

Service ORL et CCF, Hôpital Tahar Sfar, Mahdia, Tunisie

Mhamed BENZARTI

Service des maladies contagieuses, Ecole nationale de médecine vétérinaire, Sidi Thabet, Tunisie

Mohamed ABDELKEFI

Service ORL et CCF, Hôpital Farhat Hached,
Sousse, Tunisie

Mohamed Amine CHAABOUNI

Service ORL et CCF, Hôpital Habib
Bourguiba, Sfax, Tunisie

Mohamed MASMOUDI

Service ORL et CCF, Hôpital Tahar Sfar,
Mahdia, Tunisie

Mouna BELLAKHDER

Service ORL et CCF, Hôpital Farhat Hached,
Sousse, Tunisie

Mounir BEN JEMAA

Service de maladies infectieuses, Hôpital
Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Nadia ROMDHANE

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Thameur,
Tunis, Tunisie

Nawres BOUAZIZ

Service ORL et CCF, Hôpital Fattouma
Bourguiba, Monastir, Tunisie

Nessrine SOUAYEH

Service de gynécologie, Hôpital militaire,
Tunis, Tunisie

Rachida BOUATAY

Service ORL et CCF, Fattouma Bourguiba,
Monastir, Tunisie

Raja JOUINI

Service d'anatomie et de cytologie
pathologiques, Hôpital Habib Thameur,
Tunis, Tunisie

Rania KHARRAT

Service ORL et CCF, Hôpital Régional de
Mahres, Sfax, Tunisie

Rihab LAHMAR

Service ORL et CCF, Hôpital la Rabta, Tunis,
Tunis

Rim ABDELMALEK

Service des maladies infectieuses, Hôpital la
Rabta, Tunis, Tunisie

Rim BRAHAM

Service d'ORL et CCF, Institut Salah Azaiez,
Tunis, Tunisie

Salma MAALEJ

Laboratoire régional d'hygiène CHU Hédi
Chaker, Sfax, Tunisie

Salma SMAOUI

Laboratoire régional d'hygiène CHU Hédi
Chaker de Sfax

Samia HAMOUDA

Service de pédiatrie, Hôpital d'enfant, Tunis,
Tunis

Senda TURKI

Service d'ORL et CCF, Hôpital FSI, La Marsa,
Tunis, Tunisie

Skander KDOUSS

Service d'ORL et CCF, Institut Salah Azaiez,
Tunis, Tunisie

Sonia MAALEJ

Service de Pneumologie Pavillon D, Hôpital
Abderahman Mami, Ariana, Tunisie

Souheil JBALI

Service d'ORL et CCF, Institut Salah Azaiez,
Tunis, Tunisie

Soumaya BEN SAAD

Service de Pneumologie Pavillon C, Hôpital
Abderahman Mami, Ariana, Tunisie

Wadii THABET

Service d'ORL et CCF, Hôpital Tahar Sfar
Mahdia, Tunisie

Wassim KERMANI

Service d'ORL et CCF, Hôpital Farhat Hached,
Sousse, Tunisie

Wed EL ABED

Service ORL et CCF, Hôpital Ibn El Jazar
Kairouan, Tunisie

Comité de lecture

Abderraouf MANSOURI

Coordinateur du Programme national de lutte contre la tuberculose et le paludisme

Agnès HAMZAoui

Service de Pneumologie Pavillon C, Hôpital Abderahman Mami, Ariana, Tunisie

Ali MRABET

Ancien ministre de la santé, centre militaire d'hygiène et de protection de l'environnement, Tunis, Tunisie

Boutheina HAMMAMI

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Chiraz M'BAREK

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Emna MHIRI

Laboratoire de microbiologie, hôpital abderrahmen Mami, Tunis, Tunisie

Emna Gaies

Centre national de pharmacovigilance, Tunis, Tunisie

Fatma TRITAR

Service de pneumologie C, Hôpital Abdelrahman Mami, Ariana, Tunisie

Hafaoua DAGHFOUS

Service de Pneumologie Pavillon C, Hôpital Abderahman Mami, Ariana, Tunisie

Hanene TIOUIRI

Service de maladie infectieuse, La Rabta, Tunis, Tunisie

Ines HARIGA

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Khaled HARRATHI

Service ORL et CCF, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Malek MNEJJA

Service ORL et CCF, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Mamia BEN SALEH

Service ORL et CCF, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Mohamed BEN AMOR

Service ORL et CCF, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

Moneem GHORBEL

Ancien Professeur en ORL et CCF, secteur privé Sfax, Tunisie

Mounir BEN JEMAA

Service de maladies infectieuses, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Nabil DRISS

Ancien Professeur en ORL et CCF, secteur privé Mahdia, Tunisie

Nadia MOUSSA

Service de Pneumologie, Hôpital Hédi Chaker, Tunisie

Najeh BELTAIEF

Service ORL et CCF, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

Rim ABDELMALEK

Service de maladie infectieuse, Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

Rim KALLEL

Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Rim LAHIANI

Service ORL et CCF, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Salsabil Rejaibi

Service de médecine préventive, institut national de santé, Tunis, Tunisie

Samia SAHTOUT

Ancien Professeur en ORL et CCF, secteur privé Tunis, Tunisie

Sameh TRABELSI

Centre national de pharmacovigilance, Tunis, Tunisie

Sonia Maalej

Service de Pneumologie Pavillon D, Hôpital Abderahman Mami, Ariana, Tunisie

Souheil SELLEMI

Spécialiste en ORL et CCF, Sfax, Tunisie

Table des matières

CHAPITRE I : INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE II : EPIDÉMIOLOGIE	2
CHAPITRE III : ETHIOPATHOGENIE	14
1. BACTÉRIOLOGIE	15
1.1. <i>Agents pathogènes.....</i>	15
1.2. <i>Mode de contamination</i>	19
2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE CERVICALE	33
CHAPITRE IV : ETUDE CLINIQUE.....	41
CHAPITRE V : ETUDE PARACLINIQUE	53
1. IMAGERIE	54
2. DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE.....	66
3. DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	74
3.1. <i>Examen cytologique</i>	74
3.2. <i>Examen histologique</i>	78
4. INTRADERMORÉACTION À LA TUBERCULINE.....	83
5. TEST DE QUANTIFICATION DE LA LIBÉRATION D'INTERFÉRON GAMMA	86
6. BILAN BIOLOGIQUE	94
7. STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE	98
CHAPITRE VI : FORMES CLINIQUES	105
1. FORME DE L'ENFANT	106
2. FORMES ASSOCIÉES	110
3. TUBERCULOSE ET VIH	116
4. TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE ET CANCER-INCIDENTALOME	125
5. TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE DE LA FEMME ENCEINTE.....	133
CHAPITRE VII : TRAITEMENT.....	139
1. BILAN PRE THERAPEUTIQUE	140
2. MOYENS THÉRAPEUTIQUES.....	144
2.1. <i>Molécules et effets indésirables.....</i>	144
2.2. <i>Traitement chirurgical.....</i>	164
3. SCHEMAS THERAPEUTIQUES.....	174
4. SURVEILLANCE.....	191
CHAPITRE VIII : EVOLUTION.....	198
1. RÉACTION PARADOXALE.....	199
2. GUÉRISON	208
3. ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE ET RÉSISTANCE.....	212
4. RÉCIDIVE.....	220
CHAPITRE IX : PREVENTION	230
1. MESURES PROPHYLACTIQUES	231
2. DÉPISTAGE	235
3. DÉCLARATION OBLIGATOIRE.....	241

Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique	<i>M. tuberculosis</i> : <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ADP : Adénopathie	MNT : Mycobactéries non tuberculeuses
AL : Acétyleur lent	MGG : May Grünwald Giesma
AR : Acétyleur rapide	MTBC : <i>Mycobacterium</i> du complexe tuberculosis
ARV : Antirétroviral	R : Rifampicine
BAAR : Bacilles acido-alcool-resistant	RR : Résistance à la Rifampicine
BCG : Bacille de Calmette – Guérin	RP : Réaction paradoxale
B.K : Bacille de Koch	PCR : Technique de polymérisation en chaîne « Polymerase Chain Reaction »
CRP : C reactive protein	PNLT : Programme national de lutte contre la tuberculose
DOT : Directly observed treatment	QFT : Quantiféron
DSSB : Direction de santé de base	TB : Tuberculose
E : Ethambutol	TB-MR : Tuberculose multirésistante
FNA : Fine needle aspiration	TB-PS : Tuberculose pharmacosensible
H : Isoniazide	TB-PR : Tuberculose pharmaco-résistante
IDR : Intradémoréaction à la tuberculine	TDM : Tomodensitométrie
IDT : Intradermo-tuberculation	TNFα : Anti-tumor necrosis factor alpha
IGRAs : T cell-based INF-γ Release Assays	TPT : Traitement préventif de tuberculose
IMC : Indice de masse corporelle	OMS : Organisation mondiale de santé
INF-γ : Interféron gamma	VIH : Virus de déficience humaine
IPP : Inhibiteur pompe à proton	VS : Vitesse de sédimentation
LT : Lymphocyte T	XDR : Extensively drug resistant
<i>M. africanum</i> : <i>Mycobacterium africanum</i>	Z : Pyrazinamide
MDR : Multidrug resistant	
<i>M. bovis</i> : <i>Mycobacterium bovis</i>	

INTRODUCTION

CHAPITRE

I

La tuberculose demeure un réel problème mondial de santé publique malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques enregistrés et le large suivi des recommandations de l'organisation mondiale de la santé et des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Elle constitue une infection qui sévit encore à l'état endémique dans la majorité des pays en voies de développement. La Tunisie est une région d'endémicité intermédiaire.

Si l'atteinte pulmonaire reste la plus fréquente, la prévalence de la forme extrapulmonaire ne cesse d'augmenter. La localisation ganglionnaire, particulièrement cervicale constitue la première localisation extrapulmonaire de la tuberculose. Son incidence est en perpétuelle croissance.

Le diagnostic de tuberculose ganglionnaire est en pratique essentiellement cyto-histologique alors que le diagnostic de certitude est bactériologique. En effet, l'étude bactériologique classique est souvent limitée par le caractère paucibacillaire des prélèvements ganglionnaires. Au cours des dix dernières années, de nouvelles techniques de biologie moléculaire ont vu le jour et ont permis d'augmenter la sensibilité et la rapidité de ce diagnostic.

Toutefois, il semble que le *Mycobacterium Bovis* (*M. Bovis*) soit responsable de plus de la moitié des cas de tuberculose ganglionnaire. Ce germe, à cause de sa résistance à certains antituberculeux de première ligne, pourrait nous inciter à élaborer de nouveaux ajustements des protocoles thérapeutiques jusque-là recommandés.

La croissance perpétuelle de la tuberculose ganglionnaire, l'augmentation à travers le monde de la prévalence des formes résistantes et les difficultés du diagnostic bactériologique à l'origine d'une antibiothérapie le plus souvent probabiliste nous ont incités à faire une actualisation du rapport maghrébin, publié en 2015, sur le thème par la Société Tunisienne d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale (STORL) et la Maghrebien Federation of Oto- Rhino- Laryngological Societies (MAFOS).

Les objectifs de notre travail sont :

- évaluer les approches diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie ;
- étudier les éléments du diagnostic positif en insistant sur l'apport des nouvelles techniques de biologie moléculaire et de cytoponction ;
- établir des recommandations de prise en charge de la tuberculose ganglionnaire cervicale ;
- et dégager les mesures prophylactiques spécifiques à la tuberculose ganglionnaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE

CHAPITRE II

Épidémiologie

Amine KHBOUT, Mohamed Amine CHAABOUNI

La tuberculose pose un problème de santé publique dans le monde entier et représente une cause majeure de morbidité et de mortalité dans de nombreux pays. L'atteinte ganglionnaire constitue le foyer extrapulmonaire le plus fréquent. La localisation cervicale des ganglions tuberculeux est prédominante.

1. Incidence :

1.1. En Tunisie :

La Tunisie est un pays à endémicité intermédiaire avec une incidence enregistrée en 2023 de 26,3 /100 000 habitants. L'étude de l'évolution des chiffres d'incidence de la maladie, estimée à partir des données du programme national de lutte contre la tuberculose, a révélé une certaine stabilité ces dernières années avec des chiffres d'incidence de 29, 27,9 et 28,3 cas /100 000 habitants pour les années 2017, 2018 et 2019 respectivement. La pandémie de COVID a été marquée par une nette diminution de l'incidence de la maladie avec des chiffres d'incidence de 23,5 et 22,4 cas /100 000 habitants pour 2020 et 2021, majoritairement expliquée par l'impact du confinement et le renforcement des mesures de protection sur la transmission de la maladie. L'année 2022 a été marquée par un retour aux chiffres habituellement enregistrés avec une incidence de 27,7/100 000 habitants.

Contrairement à la tuberculose pulmonaire, où on assiste depuis 2003 à une certaine stabilisation, l'incidence de la tuberculose extrapulmonaire (en particulier la tuberculose ganglionnaire) est en nette augmentation [1]. En 2023, les formes extrapulmonaires ont représenté 63,7% de l'ensemble des nouveaux cas de tuberculose enregistrés, particulièrement la tuberculose ganglionnaire cervicale qui a représenté 66,7% des cas.

M. bovis était responsable de 78,9% des cas de tuberculose ganglionnaire [1].

Le manque d'études statistiques nationales et régionales ne permet pas d'avoir une carte géographique du taux d'incidence de la tuberculose ganglionnaire répartie selon les gouvernorats. Il existe une variabilité entre les régions. En 2023, les gouvernorats d'Ariana, Ben Arous, Mannouba et Tataouine ont enregistré les taux d'incidence les plus élevés avec respectivement : 53,4; 40,6; 38,4; et 36,8 nouveaux cas par 100000 habitants.

Une étude multicentrique tunisienne portant sur 1020 patients pris en charge pour une tuberculose ganglionnaire dans différents services hospitaliers du pays durant la période entre 2008 et 2013, a montré une incidence moyenne annuelle de 16,67% [2].

Une étude épidémiologique dans la région du sud tunisien à propos de 2771 cas de tuberculose confirmée, a montré une augmentation significative de la tuberculose ganglionnaire entre 1995 et 2016 avec une variation annuelle en pourcentage de 4,58% [3]. Cette étude avait estimé une augmentation de l'incidence de la tuberculose extrapulmonaire de 8,28/100 000 habitants à 11,8/100 000 en 2030.

Une autre étude réalisée dans la région du Sahel (Sousse) à propos de 2606 cas durant la période 2000 et 2019, a montré une prédominance des formes extrapulmonaires avec 58,9% des cas avec une augmentation significative de l'incidence annuelle de +0,25/100 000 habitants [4].

1.2. Dans la région du Maghreb :

En Algérie, le taux d'incidence global est estimé à 41,1 pour 100 000 habitants en 2023. La tuberculose extrapulmonaire enregistre une incidence de 28,46 cas pour 100 000 habitants en 2023. L'atteinte ganglionnaire représente 60,7% des localisations extrapulmonaires. Par ailleurs, les données récentes révèlent une augmentation des cas dans les zones périurbaines [5].

1.3. En Afrique :

Le continent africain affiche une forte charge de morbidité liée à la tuberculose, en particulier dans les régions fortement touchées par le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine). Le taux d'incidence est extrêmement élevé, avec des régions atteignant 500 cas pour 100 000 habitants [6,7]. Dans certains pays d'Afrique subsaharienne, la tuberculose ganglionnaire peut représenter jusqu'à 30 % des cas de tuberculose extrapulmonaires [6,7].

Tableau 1 : Incidence de la tuberculose extrapulmonaire par région en Afrique

Région / pays	Année	Incidence de la tuberculose /100 000 habitants	Tuberculose extrapulmonaire (%)	Tuberculose ganglionnaire / tuberculose extrapulmonaire (%)
Tunisie [8]	2023	26,3	63,7%	66,7%
Algérie [5]	2023	41,1	69,2%	60,7%
Afrique subsaharienne [7]	2019	221	26,7-30%	60-70%

1.4. Dans le monde

A l'échelle mondiale, la tuberculose continue d'être l'une des dix principales causes de mortalité. En 2023, l'OMS estime que 10,8 millions de personnes sont infectées par la tuberculose. La région Asie du Sud-Est représente 46% des nouveaux cas, suivie par l'Afrique (23%) et le Pacifique occidental (18%). Un budget de 22 milliards de dollars est consacré annuellement pour le programme de prévention, de diagnostic et de traitement de la tuberculose [6].

Dans les pays à forte incidence de tuberculose, les formes extrapulmonaires représentent environ 15% des cas. La tuberculose ganglionnaire cervicale est fréquente dans les pays en développement et dans les zones à forte prévalence de co-infection VIH [6]. En effet, le profil de la maladie varie selon les origines ethniques et les pays. Dans une revue et méta-analyse réalisée en Afrique, un total de 6746 cas de tuberculose ganglionnaire a été identifié. La majorité des cas (70,6%) provenaient d'Éthiopie, et près de 88 % des cas de tuberculose ganglionnaire identifiés concernaient la région cervicale [7].

2. Age :

La tuberculose ganglionnaire cervicale touche principalement l'adulte jeune (tranche d'âge 20 à 40 ans) en Tunisie [3]. La majorité des cas de tuberculose ganglionnaire cervicale est observée chez les personnes de 15 à 64 ans, avec une proportion croissante d'enfants de moins de 15 ans [3,9].

En Algérie, les trois tranches d'âge les plus touchées sont : les personnes âgées de 25 à 34 ans avec 41 cas pour 100 000 habitants soit 2849 cas déclarés en 2023 [5].

Au Maroc, en 2019, la forme extrapulmonaire était la plus fréquente chez les patients âgés moins de 15 ans (81% des cas) avec une forte prédominance de la localisation ganglionnaire (45% des cas)[10].

3. Sexe :

Les femmes sont plus touchées par les formes extrapulmonaires, notamment la tuberculose ganglionnaire cervicale (Tableau 2). La prédominance féminine a été rapportée par plusieurs études, avec 60% des cas observés chez les femmes, contre 40% chez les hommes [3].

Tableau 2 : Répartition de la tuberculose extrapulmonaire / ganglionnaire par âge et sexe

Auteurs	Pays / région	Année	Nombre de cas	Age	Hommes (%)	Femmes (%)
Ben Ayed [3] (Tuberculose extrapulmonaire)	Tunisie / Sud	2019	1650	73,2% entre 15 et 59 ans	45,4 %	54,6 %
Chahed [2] (Tuberculose ganglionnaire)	Tunisie	2015	1020	Age moyen = 34 ans	26%	74%
Mekonnen [7] (Tuberculose ganglionnaire)	Afrique	2019	6746	68% entre 15 et 44 ans	47 %	53 %
Ben Brahim [11] (Tuberculose ganglionnaire)	Tunisie / Monastir	2014	100	Age moyen = 35 ans	33,4%	66,6%
Hamzaoui [12] (Tuberculose ganglionnaire)	Maroc / Marrakech	2014	357	29,1 ans	37,5%	62,5%
Kermani [13] (Tuberculose ganglionnaire)	Tunisie / Sousse	2012	361	29 ans	41,2%	58,8%
Melki [4] (Tuberculose extra ganglionnaire)	Tunisie / Sousse	2022	1534	84,3% âge < 60 ans	41,4%	59,6%
Xu Qian [14] (Tuberculose ganglionnaire)	International (Asie ++)	2019	6095	Age moyen entre 20 et 61 ans	46,3%	53,7%
Smaoui [15] (Tuberculose ganglionnaire)	Tunisie / Sud-Est	2015	181	32 ans	35,9%	64,1%

4. Particularités sociodémographiques :

Niveau socio-économique : La tuberculose ganglionnaire est fortement associée à des conditions socio-économiques précaires. En Tunisie, environ 70% des patients proviennent de milieux économiquement défavorisés [1]. L'incidence est plus élevée dans les zones urbaines et périurbaines, particulièrement dans le sud du pays où les infrastructures de soins sont moins développées [3,15].

Milieu de résidence : La maladie est plus répandue dans les zones rurales en Afrique subsaharienne, en raison du manque d'accès aux soins et des conditions de vie insalubres (la pauvreté et la malnutrition) [6].

Niveau d'éducation : Les patients atteints de tuberculose ganglionnaire cervicale ont souvent un faible niveau d'éducation, ce qui impacte leur accès aux soins et à l'information sur la maladie [6].

5. Facteurs de risque de la tuberculose ganglionnaire :

❖ Immunodépression due au VIH :

Les personnes séropositives au VIH sont plus susceptibles à développer une tuberculose extrapulmonaire, y compris la tuberculose ganglionnaire (Tableau 3).

En Afrique subsaharienne, la co-infection VIH-Tuberculose est en moyenne de 53% et peut atteindre 73% dans certains pays de l'Afrique [7] et 80% des patients séropositifs au VIH présentent une maladie tuberculeuse [6]. Les patients séropositifs au VIH ont un risque 16 fois plus important pour avoir une primo-infection tuberculeuse, qui serait leur première cause de mortalité [6].

En Tunisie, le taux de co-infection VIH-Tuberculose est faible ne dépassant pas 1 % selon les différentes séries nationales et locales [2,4,15], mais ce taux est en augmentation [1].

Tableau 3 : Prévalence de la Co-infection VIH-Tuberculose

Auteurs	Année	Pays	Nombre	Prévalence moyenne (%)
Mekonnen [7] (Tuberculose extrapulmonaire)	2019	Afrique	6746	53%
Xu Qian [14] (Tuberculose tête et cou)	2019	International (Asie ++)	6950	31,8%
Pai Pang [16] (Tuberculose tête et cou)	2018	International (Asie++)	5881	7,9%
Hamzaoui [12] (Tuberculose ganglionnaire)	2014	Maroc / Marrakech	357	3,6%
Chahed [2] (Tuberculose gnaglionnaire)	2015	Tunisie	1020	0,8%

❖ Conditions de vie précaires :

Le surpeuplement, la malnutrition et les conditions sanitaires dégradées augmentent la transmission [6].

❖ Tabagisme et l'alcoolisme :

Ces comportements sont associés à un risque accru de tuberculose, bien que leur impact spécifique sur la tuberculose ganglionnaire soit moins étudié [6].

❖ Toxicomanie :

La toxicomanie, surtout dans sa forme intraveineuse, est décrite comme un facteur de risque d'infection tuberculeuse [17].

❖ Contage tuberculeux :

Le contage tuberculeux est un facteur de risque majeur de développement de la tuberculose, y compris sous sa forme ganglionnaire (Tableau 4). Ce type d'exposition se produit généralement dans les environnements où les individus vivent ou travaillent en étroite proximité avec des personnes atteintes de tuberculose active, en particulier dans des contextes surpeuplés ou des lieux mal ventilés [15]. Les personnes ayant un contage tuberculeux sont particulièrement vulnérables si elles présentent également des facteurs de risque supplémentaires tels que l'immunodépression, la malnutrition, ou des conditions socio-économiques défavorables [6].

Dans des études réalisées en Afrique du Nord et dans les pays du Maghreb, il a été démontré que le risque de développer une tuberculose ganglionnaire est considérablement plus élevé chez les personnes ayant eu un contact prolongé avec un individu atteint de tuberculose pulmonaire [7,18]. Selon les études, les taux d'un contage tuberculeux connu varient entre 30 à 50 % des cas de tuberculose ganglionnaire [6].

Les enfants vivant dans des foyers où un membre de la famille est infecté sont particulièrement à risque de contracter la tuberculose ganglionnaire, car leur système immunitaire est plus vulnérable. Une étude tunisienne a révélé que 35 % des cas de tuberculose ganglionnaire pédiatrique étaient directement liés à un contage familial [9].

Tableau 4 : Prévalence du contage tuberculeux au cours de la tuberculose ganglionnaire

Auteurs	Année	Région / Pays	Nombre	Taux de contage
Chahed [2]	2015	Nord ++	1020	5%
Smaoui [15]	2015	Sud-Est	181	13,3%
Kermani [13]	2012	Sahel / Sousse	361	1,1%
Hamzaoui [12]	2014	Maroc / Marrakech	357	14,6%

❖ Prédisposition génétique :

Des facteurs génétiques influençant la primo-infection tuberculeuse ont été étudiés [19] :

➤ La variabilité de la réponse individuelle après exposition :

La majorité des individus exposés au *M. tuberculosis* sont infectés, mais certains restent résistants. Cette résistance serait partiellement déterminée génétiquement.

➤ Des loci génétiques impliqués dans la résistance ou la susceptibilité :

Chromosome 11 : Un locus majeur nommé TST1 a été identifié comme contrôlant la négativité du test tuberculinique et serait impliqué dans la résistance à l'infection.

Chromosome 5 : Un autre locus TST2 régule l'intensité de la réaction à la tuberculine, indiquant un contrôle génétique de la réponse immunitaire après exposition

➤ Prédisposition monogénique et polygénique :

Facteurs monogéniques : Certains cas de tuberculose sévère de l'enfant seraient liés à des mutations spécifiques affectant l'immunité innée. Des mutations dans IL12RB1, IFNGR1,

IFNGR2, STAT1, IRF8, et ISG15 sont impliquées dans des formes graves de tuberculose extrapulmonaire et disséminée

Facteurs polygéniques : La tuberculose pulmonaire de l'adulte serait plus influencée par des variations génétiques multiples à faible effet, combinées à des facteurs environnementaux.

➤ Autres gènes impliqués dans la susceptibilité :

NRAMP1 (SLC11A1) : Impliqué dans la résistance à l'infection tuberculeuse chez la souris et l'homme.

HLA-DR2 et HLA-DQB1 : Certains variants de ces gènes du système HLA augmentent la susceptibilité à la tuberculose.

Gènes liés à l'immunité innée (TLR2, TLR4, VDR) : Jouent un rôle dans la reconnaissance et la réponse immunitaire à *M. tuberculosis*

❖ Facteurs immunitaires :

Des déficiences immunitaires causées par des mutations génétiques particulières favorisant l'infection tuberculeuse ont été étudiées [20]:

➤ Déficit en IL-12Rβ1 et TYK2 :

Ces déficits héréditaires altèrent la voie IL-12/IFN-γ, essentielle à la défense contre *M. tuberculosis*.

La mutation P1104A du gène TYK2 réduit significativement la réponse immunitaire dépendante de l'IL-23, augmentant ainsi le risque de tuberculose.

➤ Altération de la production d'IFN-γ :

L'interféron-gamma (IFN-γ) est crucial pour l'activation des macrophages et la formation de granulomes. Un défaut dans la signalisation IFN-γ favorise une primo-infection évoluant rapidement vers une tuberculose active.

➤ Déficits des cellules T et mutations affectant la réponse immunitaire innée :

Les mutations dans les récepteurs IL-12Rβ1, IL-23R et STAT1 altèrent la production de cytokines protectrices.

Les déficiences dans les gènes NRAMP1, HLA-DR2 et VDR modifient la capacité de l'organisme à contenir *M. tuberculosis*.

➤ Impact de la réponse inflammatoire sur la primo-infection :

Un excès d'IL-10, cytokine anti-inflammatoire, peut inhiber la réponse immunitaire et favoriser la persistance de la bactérie. Une mauvaise activation des macrophages et cellules dendritiques peut empêcher la reconnaissance efficace du pathogène.

- En Tunisie, l'incidence annuelle de la tuberculose extrapulmonaire est en nette augmentation, estimée en 2023 à 16,7 cas pour 100000 habitants. La forme ganglionnaire est la plus fréquente.
- La tuberculose extrapulmonaire en particulier ganglionnaire, touche surtout l'adulte jeune de sexe féminin.
- L'infection par le VIH est un facteur de risque majeur de primo-infection tuberculeuse, mais le taux de co-infection dans notre pays reste faible (<1%).
- Le niveau socio-économique et les conditions de vie précaires sont des facteurs de risques classiques et retenus de l'infection tuberculeuse.
- Le contagio tuberculeux dans le milieu familial est un facteur de risque d'infection tuberculeuse surtout chez l'enfant < 15 ans.

Références

1. République tunisienne, Ministère de la Santé. Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie. Édition 2018. Tunis : Ministère de la Santé ; 2018.
2. Mbarek C. et al. Rapport Maghrébin: de la fédération maghrébine d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Tuberculose gnaglionnaire cervicale, 2015 n.d. ISBN : 978-9938-14-276-1.
3. Ben Ayed H, Koubaa M, Gargouri L, Ben Jemaa M, Trigui M, Hammemi F, et al. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in south of Tunisia over a 22-year period: Current trends and future projections. *PloS One* 2019;14:e0212853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212853>.
4. Melki S, Mizouni G, Chebil D, Ben Abdelaziz A. Tuberculosis epidemiological trend in Sousse, Tunisia during twenty years (2000–2019). *Libyan J Med* 2022;17. <https://doi.org/10.1080/19932820.2021.2003968>.
5. Institut national de la santé. Rapport annuel : situation épidémiologique de la tuberculose en Algérie – 2023. Alger: Institut national de la santé ; 2023.
6. Bagcchi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *Lancet Microbe* 2023;4:e20. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7).
7. Mekonnen D, Derby A, Abeje A, Shumet A, Nibret E, Biadglegne F, et al. Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2019;14:e0215647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215647>.
8. Mansouri A, Bouguerra H, Belkahla M, Gzara A. Epidemiological Profile of Tuberculosis in Tunisia. *Eur J Public Health* 2023;33:n ckad 160.636. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad160.636>.
9. Ben Ayed H, Gargouri L, Koubaa M, Rekik K, Hammemi F, Ben Jemaa M, et al. The growing burden of childhood tuberculosis in Southern Tunisia: temporal trends across two decades: 1995-2016. *Electron J Gen Med* 2019;16:em145. <https://doi.org/10.29333/ejgm/109660>.
10. Guide national de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant et adolescent, Maroc, 2020. n.d.
11. Brahim HB, Kooli I, Aouam A, Toumi A, Loussaief C, koubaa J, et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire en Tunisie. *Pan Afr Med J* 2014;19. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.211.5213>.
12. Hamzaoui G, Amro L, Sajiai H, Serhane H, Moumen N, Ennezari A, et al. Tuberculose ganglionnaire: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques, à propos de 357 cas. *Pan Afr Med J* 2014;19. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.157.4916>.
13. Kermani W, Boutattay R, Ghammem M, Belakhder M, Ben Ali M, Abdelkafi M, et al. Le traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale à propos de 361 cas. *J Tunis ORL Chir Cervicofac.* 2012;28:25–30.
14. Qian X, Albers AE, Nguyen DTM, Dong Y, Zhang Y, Schreiber F, et al. Head and neck tuberculosis: Literature review and meta-analysis. *Tuberc Edinb Scotl* 2019;116S:S78–88. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.014>.
15. Smaoui S, Mezghanni MA, Hammami B, Zalila N, Marouane C, Kammoun S, et al. Tuberculosis lymphadenitis in a southeastern region in Tunisia: Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Int J Mycobacteriology* 2015;4:196–201. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.04.004>.
16. Pang P, Duan W, Liu S, Bai S, Ma Y, Li R, et al. Clinical study of tuberculosis in the head and neck region—11 years' experience and a review of the literature. *Emerg Microbes Infect* 2018;7:1–10. <https://doi.org/10.1038/s41426-017-0008-7>.
17. Hochedez P, Zeller V, Truffot C, Ansart S, Caumes é, Tubiana R, et al. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH. *Pathol Biol* 2003;51:496–502. [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(03\)00145-7](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(03)00145-7).

18. Hussen Mohammed NA, Mengistie B. Prevalence of extrapulmonary tuberculosis among people living with HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: a systemic review and meta-analysis. *HIVAIDS - Res Palliat Care* 2018;10:225–37. <https://doi.org/10.2147/HIV.S176587>.
19. El Baghdadi J, Grant A-V, Sabri A, El Azbaoui S, Zaidi H, Cobat A, et al. Génétique humaine de la tuberculose. *Pathol Biol* 2013;61:11–6.
<https://doi.org/10.1016/j.patbio.2013.01.004>.
20. Boisson-Dupuis S, Ramirez-Alejo N, Li Z, Patin E, Rao G, Kerner G, et al. Tuberculosis and impaired IL-23–dependent IFN- γ immunity in humans homozygous for a common TYK2 missense variant. *Sci Immunol* 2018;3. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau8714>.

ETHIOPATHOGENIE

CHAPITRE III

1. Bactériologie

1.1. Agents pathogènes

Férièle MESSADI AKROUT, Salma SMAOUI, Salma MAALEJ

Les mycobactéries appartiennent à l'ordre des Actinomycétales, précisément à la famille des *Mycobacteriaceae* et au genre *Mycobacterium* [1].

Ce genre comprend les *Mycobacteriums* du complexe tuberculosis (MTBC) regroupant les espèces suivantes : *M. tuberculosis*, *Mycobacterium africanum* (*M. africanum*), *M. bovis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii* and *Mycobacterium caprae*. Récemment, deux autres espèces ont été incluses dans le complexe tuberculosis : *Mycobacterium orygis* et *Mycobacterium mungi*. Ces espèces sont génétiquement apparentées. Le genre *Mycobacterium* comprend également les mycobactéries non tuberculeuses appelées encore mycobactéries atypiques responsables de mycobactérioses (Figure 1).

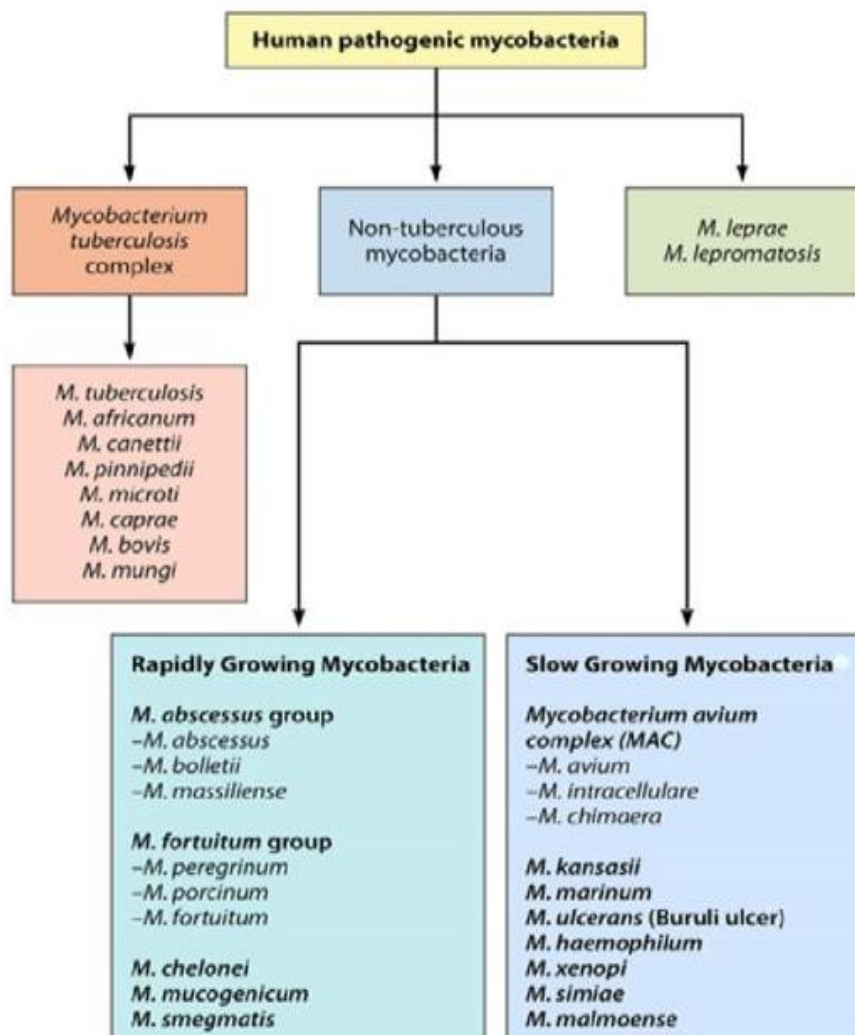


Figure 1 : Classification des mycobactéries [2]

Les mycobactéries sont des bacilles aérobies stricts, droits ou légèrement incurvés, non sporulés et immobiles. Elles ont la particularité d'avoir une paroi lipidique riche en acide mycolique, ce qui rend la cellule imperméable aux acides d'où leur nom « Bacilles acido-alcool-résistants ». Leur mise en évidence est impossible par les colorants usuels. Une coloration spécifique de Ziehl Neelsen permet de les différencier [3]. Grâce au caractère hydrophobe de leur paroi, les mycobactéries sont capables de survivre dans les cellules, former un biofilm avec les matières organiques et former des aérosols avec les hydrates de carbone. Cette propriété leur confère également une résistance aux désinfectants (ammoniums quaternaires, dérivés oxydants, dérivés chlorés et glutaraldéhyde), à la plupart des antibiotiques usuels et aux agents chimiques tels que la soude permettant son utilisation pour sélectionner les mycobactéries dans les prélèvements polymicrobiens. Les bacilles tuberculeux sont thermorésistants. Ils sont détruits à la chaleur humide (121°C pendant au moins 15 minutes).

La croissance lente de ces bactéries (avec un temps de division de 20 heures) ainsi que leur structure pariétale imposent l'adoption d'une méthodologie particulière pour leur isolement et leur étude [4,5].

Les espèces du MTBC peuvent toucher l'homme ou l'animal. Le *M. tuberculosis* et *M. bovis* sont les plus impliqués en pathologie humaine, plus rarement *M. africanum*. Le *M. tuberculosis* touche surtout les poumons et se transmet majoritairement par voie respiratoire via les gouttelettes de Plugge infectées. Le *M. bovis* peut être hébergé par un spectre large d'hôtes animaux domestiques (bovins et caprins) et sauvages. C'est l'agent causal d'une infection alimentaire contractée après l'ingestion de produits laitiers contaminés et non pasteurisés [6,7]. Selon une étude nationale prospective réalisée en Tunisie en 2013, *M. bovis* est responsable de 78,7% des tuberculoses ganglionnaires suivi par *M. tuberculosis* (19,9%) [8]. Les résultats de cette enquête ont montré que 76,2% des *M. bovis* ont été isolés à partir des patients provenant des régions du sud tunisien (Gabès (20%), Tataouine (15,8%) Médenine et Sfax (12,7% chacune).

Bactéries responsables de tuberculose ganglionnaire :

- Genre : *Mycobacterium*
- Espèces : humaines et animales
- Bactéries à croissance lente et paroi riche en lipides
- Caractère acido-alcool-résistant : imperméables aux colorants usuels
- Résistance aux désinfectants et aux agents chimiques
- *M. bovis* : Agent majeur de la tuberculose ganglionnaire en Tunisie

Références

1. Arvind Natarajan, P.M. Beena, Anushka V. Devnikar, Sagar Mali. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2020;67(3):295-311.
2. Rasheed Al-ZubaidiS, Moyet Al-Faisal AH. Ecology and epidemiology aspects of *Mycobacteriumleprae*. *Iraqi J Biotechnology.* 2020; 19(2):1-11.
3. Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, Chong PP, Hassan L, Ismail R, Chin VK. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. *Microbiol Res.* 2021 May;246:126674.
4. Denis F, Ploy M-C, Martin C, Cattoir V. *Bactériologie médicale*. Paris: Elsevier Masson; 2016.
5. INRS. Tuberculose [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.inrs.fr/dam/jcr:5d874cfc-6035-4846-9cdc404ee61ffbd2/Fiche_Tuberculose.pdf
6. Ünüvar S. Microbial foodborne diseases. In: *Microbial Foodborne Diseases* [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811444-5.00001-4>
7. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. Genève: World Health Organization; 2025 [cité 2025 avr 10]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
8. Smaoui S, Gammara D, Ghariani A, Kammoun S, Mhiri E, Marouane C et al. Assessment of lymph node tuberculosis in Tunisia: a national prospective study. *IJTLD* 2016; 20(11): S455-S6.

1. Bactériologie

1.2. Mode de contamination

Médiha KHAMASSI KHBOUT, Asma LAZGHAB, Mhamed BENZARTI

1.2.1. Sources de *M. bovis* :

La source principale de *M. bovis* est l'animal infecté, puis ce sont ses produits infectés et enfin l'environnement lors d'excrétion dans le milieu extérieur (Figure 1). En Tunisie, les bovins sont le réservoir principal de *M. bovis*. Aucune information n'est disponible sur le rôle des animaux sauvages (sangliers, autres mammifères) dans la transmission de *M. bovis* à l'homme, comme c'est le cas des pays développés qui ont éradiqué la tuberculose bovine et font face aujourd'hui à une résurgence de la tuberculose chez la faune sauvage. D'autres espèces animales domestiques, qui côtoient des troupeaux de bovins infectés, comme les caprins, peuvent prendre le relais dans la transmission de *M. bovis* à travers le lait cru et les fromages au lait cru, mais cela n'a pas été documenté en Tunisie [1].

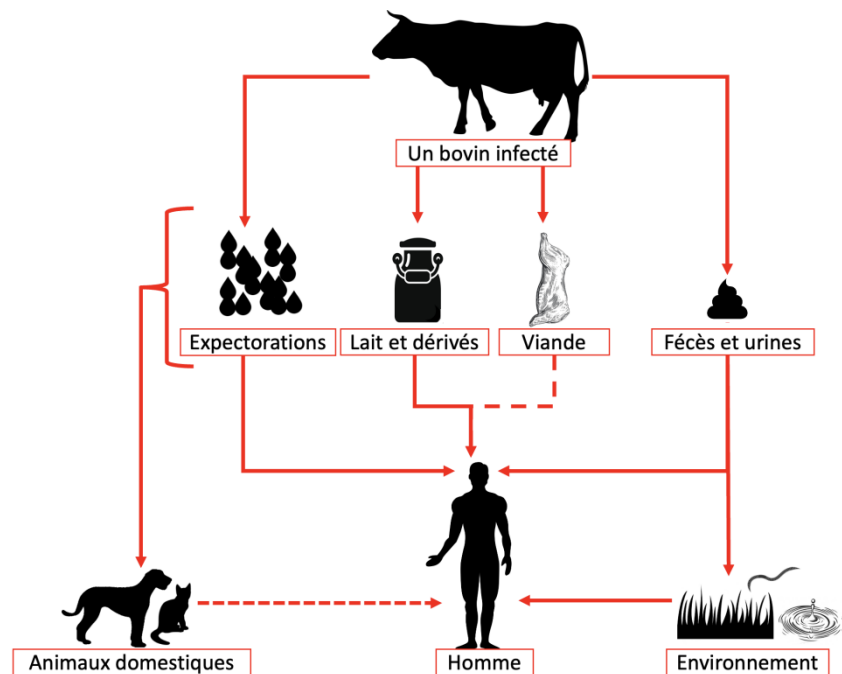


Figure 1 : Sources potentielles de *M. bovis* (©Khamassi Khbou M.) (Trait discontinu : risque faible)

1.2.1.1. Animal vivant :

1.2.1.1.1. Animal malade :

La proportion de bovins en phase clinique de tuberculose est très faible par rapport aux bovins asymptomatiques. La plupart des cas qui expriment cliniquement la maladie sont représentés par des animaux âgés ou des animaux immunodéprimés.

Bien que *M. bovis* puisse toucher tous les organes de l'animal, la forme la plus fréquente reste la forme pulmonaire, à cause de la prédominance de la transmission aérogène [2]. Dans ce cas, les poumons et les nœuds lymphatiques associés (médiastinaux, rétropharyngiens et bronchiques) sont le siège de lésions tuberculeuses spécifiques qui causent une excrétion bactérienne élevée à travers les expectorations, essentiellement à la faveur de toux ou d'éternuements [3].

Des sites secondaires peuvent être touchés et selon la localisation de l'infection tuberculeuse, un bovin peut excréter *M. bovis* dans les fèces, l'urine, le sperme, le lait ou les décharges utérines [4]. Les décharges utérines sont contaminantes lorsque l'appareil génital est atteint par des lésions caséeuses, ce qui constitue en Tunisie une forme ouverte de tuberculose (Figure 2). En Tunisie, la réglementation prévoit des mesures spécifiques à prendre en cas de formes ouvertes de tuberculose chez les mammifères [5]. Ces formes ouvertes englobent la forme pulmonaire, génitale, utérine et urinaire.



Figure 2 : Lésions tuberculeuses au niveau de l'appareil génital femelle (le cercle jaune indique le siège de la lésion) (Crédit photo : Dr Helmi Redid)

Le processus pathogénique de l'infection de la glande mammaire chez les bovins, à travers la voie lymphatique et/ou la voie sanguine, est toujours un sujet de débat. Mais on admet généralement que la tuberculose mammaire, d'incidence faible, est généralement due à une atteinte secondaire à partir des poumons ou des intestins [6]. Malgré l'excrétion intermittente et irrégulière de *M. bovis* dans le lait, ce dernier peut contaminer le lait de mélange provenant de 100 vaches [7], d'où le risque élevé pour la santé publique. De ce fait, les animaux malades jouent un rôle important dans la transmission de *M. bovis* aux congénères mais également aux autres animaux domestiques et sauvages, à l'homme et assurent la contamination de l'environnement.

1.2.1.1.2. Animal infecté asymptomatique :

Les animaux infectés asymptomatiques sont les plus dangereux car ils excrètent en silence *M. bovis* par différentes voies. Il a été rapporté que des animaux infectés asymptomatiques sont excréteurs de *M. bovis* par la voie nasale, trachéale et mammaire [8,9]. L'excrétion de *M. bovis* dans le lait a été rapportée même chez des vaches à intradermo-tuberculation (IDT) négative [9,10].

1.2.1.2. Produits d'origine animale :

1.2.1.2.1. Lait cru :

La concentration de *M. bovis* dans le lait de vaches atteintes de tuberculose subclinique a été estimée à 103 UFC (unité formant colonies) /ml [2] et au grand maximum à 104 UFC/ml [11]

Les mycobactéries sont complètement inactivées dans le lait à 63,5°C pendant 30 minutes alors qu'elles restent viables après 15 minutes de chauffage à la même température [12,13]. Un lait contaminé et conservé à +20°C peut contenir jusqu'à 107 particules viables de *M. bovis* /ml durant deux semaines, alors qu'à une température de 33°C, *M. bovis* disparaît totalement après trois jours d'inoculation [14].

Bien que le lait soit une source importante de contamination de l'homme par *M. bovis*, il faut garder à l'esprit que l'excrétion par les animaux infectés est irrégulière et intermittente et se produit essentiellement dans les cas de mammites tuberculeuses, d'incidence relativement faible sur le terrain. Par ailleurs, l'excrétion de *M. bovis* dans le lait par des animaux atteints par la forme pulmonaire est de fréquence moindre d'après Collins et al. [15]. En effet, selon une méta-analyse internationale, il a été rapporté que l'incidence de *M. bovis* (détectée par isolement et par PCR) dans le lait individuel de bovins à IDT positive est de 8% [4–13%]. Alors que la fréquence d'excrétion dans le lait de mélange est de 5% [0%–21%] [15]. Un résultat similaire a été rapporté en Tunisie par Ben Kahla et al. [16] qui ont retrouvé que parmi 102 bovins à IDT positive, 5 (4,9%) étaient excrétrices de *M. bovis* dans le lait.

1.2.1.2.2. Dérivés laitiers :

M. bovis a été trouvé dans différents dérivés laitiers à base de lait cru, comme la crème, le beurre, les fromages (frais, à pâte molle ou à pâte cuite). D'après un avis de l'Agence nationale (française) de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) publié en 2011, une période d'affinage de 60 jours pour les fromages est suffisante pour la destruction des bactéries [17]. Toutefois, tous les auteurs s'accordent à dire que le processus de fabrication de fromage ne garantit pas la totale inactivation de *M. bovis* [18,19].

D'une autre part, *M. bovis* a été isolé jusqu'à 7 jours à partir d'un lait naturellement contaminé (dose initiale à peu près de l'ordre de 104 UFC/ml) et laissé à températures ambiantes entre 20°-24°C [20]. Même si le risque diminue avec le temps, il faut toutefois noter, qu'à une dose initiale plus élevée (107 UFC/ml), la période de survie de *M. bovis* peut être prolongée à deux semaines. *M. bovis* a été retrouvée dans la crème de fromage et du yaourt jusqu'à 14 jours et dans du beurre jusqu'à 100 jours [19,21]. Dans les produits laitiers fermentés, au contraire, la viabilité *M. bovis* ne dépasse pas les 72 heures pour le « Rayeb » [22]. L'utilisation des grains de kéfir pour la fermentation du lait, réduit considérablement la survie de *M. bovis*, qui reste viable à une concentration de 3,3 log UFC/ml jusqu'à 24 heures [23]. Les bactéries lactiques jouent également un rôle dans la réduction de la concentration du *M. bovis* à une température de 20-22°C, mais qui reste détectable jusqu'à 14 jours [24]. On conclut donc que la fermentation ne stérilise pas le lait de *M. bovis* jusqu'à 24 heures, même si la charge initiale est faible, ces produits fermentés consommés dans ce délai représentent un danger pour le consommateur. L'addition du lait frais à certains produits fermentés augmente également le risque de contamination à partir des produits dérivés du lait cru contaminé [25].

1.2.1.2.3. Viandes :

Jusqu'à ce jour, la contamination de l'homme suite à la consommation de viande issue de bovin atteint de tuberculose n'a pas été démontrée et même si ce risque existe, il doit être très faible et associé à une consommation de viande non ou mal cuite [26]. En plus, en l'absence de lésions macroscopiques spécifiques sur la carcasse de bovin, la probabilité de trouver *M. bovis* dans la viande est très faible [27]. En effet, *M. bovis* a été retrouvée dans 14/65 carcasses de bovins, à IDT positive et dans 7/12 carcasses de bovins sains en Italie [28]. Il a été démontré également que plus la viande est manipulée, plus elle est contaminée, ce qui suppose la contamination élevée à partir de l'environnement des ateliers de découpe et de transformation de la viande [28]. Comme en Tunisie, la grande majorité des plats à base de viande bovine est cuite (au moins une heure), le risque de contamination à partir de la viande reste relativement faible.

Par contre, la manipulation des carcasses infectées et porteuses de lésions sans protection par gants et masques, pose problème aussi bien pour les vétérinaires (Figure 3) que pour les bouchers et travailleurs d'abattoirs, ainsi que pour les chasseurs de gibiers [29,30].



Figure 3 : A gauche : Lésions tuberculeuses étendues sur la rate d'un bovin. A droite : Un vétérinaire qui assure l'inspection de la carcasse d'un bovin infecté à l'abattoir (Crédit photos : Dr. Ameer Khabou)

1.2.1.3. Environnement :

1.2.1.3.1. Air (local fermé) :

Il convient de distinguer entre gouttelettes et aérosol pour mieux cerner le rôle de l'air dans la transmission de *M. bovis*. Les aérosols sont de petites dimensions $<3\mu\text{m}$, alors que les gouttelettes sont plus larges et de ce fait tombent rapidement sur les supports et le sol [31]. La transmission de *M. bovis* par les gouttelettes survient par le contact des mains avec des surfaces souillées ou suite à un contact très rapproché (2-3 mètres) avec un bovin infecté. Par contre, la transmission par aérosol est efficace par inhalation, d'où la fréquence de la forme pulmonaire chez les bovins. En plus, *M. bovis* est résistant au stress provoqué par l'air et il a été démontré que dix minutes après nébulisation, 94% des particules restent en vie jusqu'à 12 heures dans un local fermé [32]. Comme le nombre de bacilles nécessaires pour déclencher l'infection par la voie respiratoire est 1000 fois inférieure à celui nécessaire pour la voie digestive, la transmission aérienne est efficace [33]. Les locaux ayant une infrastructure vétuste, mal aérés, peu exposés à la lumière du soleil avec une densité animale élevée, sont un lieu de survie idéal pour *M. bovis*.

1.2.1.3.2. Fèces :

Dans les conditions naturelles, *M. bovis* reste viable et pathogène dans les fèces exposées aux pâtures pendant au moins 6 mois en hiver et 2 mois en été [34]. Par ailleurs, l'épandage de

fumier frais représenterait un risque pour l'homme et les animaux, suite à l'inhalation ou l'ingestion de particules viables de *M. bovis* emprisonnées dans les aérosols formés [35], [36]. En effet, il semble bien que la survie de *M. bovis* est favorisée dans les conditions tempérées, à forte humidité, en milieu riche en substrats organiques et à l'abri des rayons du soleil [34].

Il est évident que le rôle des fèces dans le maintien de *M. bovis* est largement influencé par le climat, puisque l'exposition aux rayons du soleil diminue significativement la viabilité des bacilles et crée un environnement hostile à sa longue survie. Ceci explique pourquoi dans les locaux mal entretenus et mal aérés où les bovins passent des jours et des semaines dans la bouse, la transmission de *M. bovis* est maximale entre animaux mais aussi aux ouvriers et éleveurs, par la création d'aérosols contaminés ajoutés à ceux provoqués par les expectorations d'animaux atteints par la forme pulmonaire.

Bien que l'urine soit contaminée par *M. bovis*, il existe très peu d'évidences scientifiques quant à son rôle dans la transmission [37,38].

1.2.1.3.3. Sol :

La survie de *M. bovis* dans le sol à une profondeur de 5 cm peut durer plus de 2 ans. La culture de bactéries viables de *M. bovis* à partir d'un sol stérile incubé dans des conditions de laboratoire a été possible 12 mois après son inoculation [39] et 88 jours sous les conditions naturelles [40]. L'effet de la température influence la durée de survie de *M. bovis* dans le sol, qui est plus allongée à + 4°C qu'à +22°C [41].

Les vers de terre (lumbricidés) semblent jouer un rôle considérable dans le maintien et la dissémination du bacille dans les fermes infectées. En effet, alimentés à partir de bouse de vache contaminée expérimentalement par *M. bovis*, les lombricidés sont capables d'excréter la bactérie dans leurs turricules (déjections) jusqu'à 60 jours [42].

De ce fait, le sol pourrait jouer un rôle dans la transmission de *M. bovis* aux bovins qui avalent la terre pour compenser des carences minérales, surtout lorsque du fumier non traité y a été répandu. En l'absence de données scientifiques il est difficile de dire si le sol autour des fermes infectées peut jouer un rôle dans l'infection des éleveurs et des ouvriers à travers les poussières, mais cela reste une hypothèse à valider.

1.2.1.3.4. Eau :

M. bovis est capable de survivre dans l'eau et représente ainsi un risque de contamination soit par voie aérogène (formation d'aérosols) soit par voie digestive [43]. L'ADN de *M. bovis* a été trouvé jusqu'à 11 mois dans l'eau contaminée expérimentalement et soumise aux conditions naturelles [44] ainsi que dans des prélèvements à partir de cours d'eau dans une région

endémique de tuberculose bovine en Côte d'or en France [45]. La bactérie a été isolée après 58 jours à partir d'eau contaminée [46].

- En plus de la transmission par les aérosols et les gouttelettes dans la forme pulmonaire, les bovins infectés excrètent également *M. bovis* dans le lait. Cette excrétion, même si elle est considérée comme peu fréquente, constitue un risque élevé pour les consommateurs de lait cru et ses dérivés.
- La distribution à large échelle d'un lait infecté contribue ainsi à contaminer les tanks de lait de mélange et à répandre l'infection en dehors des fermes infectées.
- La fabrication de produits laitiers non pasteurisés (63,5°C pendant 30 minutes) à partir de lait contaminé circulant dans des points de vente incontrôlés est une source importante de contamination du consommateur tunisien.

1.2.2. Voies et modalités de transmission du *M. bovis* :

1.2.2.1. Transmission entre animaux :

Dans les conditions naturelles, la transmission de *M. bovis* entre bovins survient essentiellement par voie aérogène [47] et secondairement par voie digestive [48,49]. La transmission sexuelle peut survenir après le coït ou l'insémination artificielle mais elle reste rare [47].

Lors de la toux et de l'éternuement, un bovin atteint par une forme pulmonaire excrète *M. bovis*, qui se trouve en aérosol dans l'air ambiant, ainsi que dans les expectorations. Des veaux infectés expérimentalement par un système d'aérosol délivrant 10^3 et 10^4 UFC (unités formant colonie) et euthanasiés quelques semaines après, se sont révélés porteurs de lésions spécifiques de tuberculose confirmées par coloration et culture, principalement dans les poumons et les nœuds lymphatiques associés [50,51]. Les veaux se contaminent également lors des tétées par le lait maternel infecté.

L'achat de bovins non contrôlés, de ferme à statut inconnu vis-à-vis de la tuberculose, est le premier facteur de risque d'introduction du germe dans une ferme. Le contact rapproché (nez-à-nez) dans les stabulations entravées, le partage d'abreuvoirs et mangeoires dans les étables, le voisinage avec des troupeaux infectés et partageant des pâtures en commun, permet le maintien de l'infection. En l'absence de contrôles réguliers et de désinfection, l'infection s'incruste.

La contamination des autres espèces animales domestiques (chiens et chats) à partir des bovins est possible, à travers l'ingestion de lait contaminé ou d'abats d'animaux morts de tuberculose, ou à partir de l'environnement. Des cas de tuberculose à *M. bovis* ont été observés

et confirmés à la clinique de l'école nationale de médecine vétérinaire de Sidi Thabet sur des chiens et des chats ces dernières années. Toutefois, leur rôle dans la transmission de *M. bovis* à l'homme reste à explorer même s'il est fort probable.

Dans un pays, la diffusion de la tuberculose d'une région à une autre est assurée essentiellement par le transport non contrôlé des bovins, et aggravée par l'absence d'une stratégie systématique de dépistage et d'abattage dans les fermes.

1.2.2.2. Transmission du *M. bovis* de l'animal à l'Homme :

Les deux principales voies de transmission du *M. bovis* de l'animal à l'homme sont la voie aérogène et la voie digestive (Figure 4). La voie de transmission cutanée a été citée, mais reste d'importance minime.

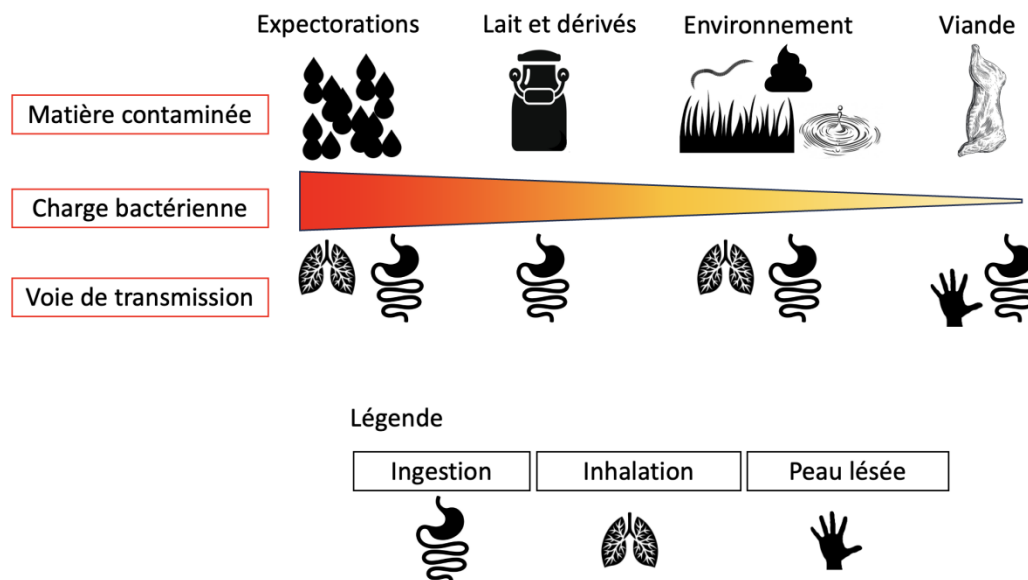


Figure 4 : Les principales matières contaminées par *M. bovis* et leurs voies de transmission (l'intensité de la coloration rouge décroît avec la charge bactérienne dans les matières contaminées par *M. bovis*) (®Khamassi Khbou M.)

Les catégories socio-professionnelles les plus exposées au danger de contamination par *M. bovis* sont les éleveurs, les vétérinaires, les travailleurs d'abattoirs et les chasseurs (Tableau 1) [52]. Toute ces catégories sont en plus exposées à la contamination par la voie digestive lors de consommation de lait cru ou ses dérivés contaminés.

Tableau 1 : Voies de transmission du *M. bovis* lors d'exposition professionnelle (adaptation de [52])

Exposition professionnelle	Voie de transmission
Éleveurs et ouvriers d'élevage	Transmission aérogène (contact étroit avec les bovins infectés)
Vétérinaires et leurs assistants	Transmission aérogène et inoculation accidentelle à travers la peau lésée (principalement au moment de l'autopsie)
Travailleurs d'abattoirs	Inoculation accidentelle à travers la peau lésée
Chasseurs et travailleurs en contact avec la faune sauvage	(principalement au moment de la manipulation des carcasses)

1.2.2.2.1. Voie aérogène :

Les expectorations des bovins atteints de tuberculose pulmonaire sont toujours contaminantes, même chez des animaux asymptomatiques. De ce fait, les ouvriers, les éleveurs, les vétérinaires ou les inséminateurs ayant des contacts fréquents avec des bovins infectés maintenus dans des étables vétustes, mal aérées, mal entretenues sont fortement exposés à *M. bovis* et constituent une population à haut risque de contamination. La répétition et la durée de l'exposition conditionnent l'efficacité de la contamination des humains par la voie aérogène. La manipulation du fumier infecté, son épandage dans les champs et les pâtures constitue un risque supplémentaire pour les ouvriers dans les fermes, puisqu'il nécessite 6 mois pour être totalement stérilisé [53].

Tout l'environnement autour des élevages infectés représente un réel danger : eau, sol, végétaux, lombricidés, etc.

1.2.2.2.2. Voie digestive :

La contamination de l'Homme se fait également après ingestion d'aliments contaminés (lait fermenté, beurre, crème fraîche) [21,54]. En Tunisie, en l'absence de stratégie de dépistage et abattage systématique et obligatoire des cas de tuberculose bovine, l'étendue de l'infection, bien que mal appréciée, est certainement très large. Les circuits de vente de lait non contrôlé entraînent la vente sur le marché de produits laitiers dérivés contaminés qui échappent à toute inspection et contrôle. Le lait fermenté est contaminant entre 24-72 heures et le beurre jusqu'à 100 jours (même s'il est généralement consommé dans un délai plus court). En Tunisie, l'isolement de *M. bovis* à partir de lait provenant de bovins à IDT positif a été possible chez près de 5% des animaux testés. Sachant que le lait d'une seule vache peut contaminer le lait

de mélange de 100 vaches, le risque à partir du lait ou ses dérivés, en l'absence de tout traitement thermique, est majeur.

Le rôle joué par la viande est mal connu et probablement négligeable, notamment dans les pays ayant des traditions culinaires de cuisson de longue durée comme la Tunisie.

1.2.2.2.3. Voie cutanée :

La manipulation de carcasses de bovins infectées peut poser un risque pour les travailleurs d'abattoir ou les vétérinaires, notamment à travers une transmission cutanée [29,30]. L'apparition d'une lésion cutanée tuberculeuse causée par *M. bovis*, chez une vétérinaire ayant pratiqué l'autopsie à mains nues d'un alpaca infecté a été rapportée [30]. En Tunisie, bien que cela n'ait été jamais investigué, il est certain que le risque existe. La transmission est d'autant plus efficace que la peau qui entre en contact avec *M. bovis* est lésée et blessée [55,56,57].

- La transmission de *M. bovis* à l'homme se fait de différentes manières. La transmission aérogène, insidieuse est fréquente dans les locaux d'élevage à forte densité animale et ayant une infrastructure vétuste qui se prête mal aux mesures de nettoyage et de désinfection touche principalement les éleveurs, les vétérinaires et les inséminateurs. La transmission par la voie digestive se fait à travers la consommation des produits laitiers dérivés de lait contaminé, comme le lait cru frais, le lait caillé (jusqu'à 24h), le beurre (100 jours) et la crème (14 jours) qui sont des produits à haut risque.
- La transmission cutanée reste exceptionnelle et touche les vétérinaires lors de pratique d'autopsie ou d'inspection et les travailleurs d'abattoirs en l'absence de toute mesure de protection (port de gants).

1.2.2.3. Transmission interhumaine du *M. bovis* :

La transmission interhumaine de *M. bovis* est considérée comme anecdotique [58], et elle a été rapportée dans sa forme pulmonaire [59,60,61]. La forme ganglionnaire est sans risque sauf dans le cas de fistulisation. En revanche, la transmission nosocomiale de souches multi-résistantes de *M. bovis* entre personnes immunodéprimées a été rapportée en Italie et en Espagne [62,63,64].

Références

1. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Avis relatif à l'évaluation du risque de transmission du complexe *Mycobacterium tuberculosis* à l'humain via la consommation de produits laitiers crus issus d'un élevage caprin infecté [Internet]. Maisons-Alfort: Anses; 2024 Sep 12. Avis n° 2024-SA-0067.
2. Phillips CJC, Foster CRW, Morris PA, Teverson R. The transmission of *Mycobacterium bovis* infection to cattle. 2003;74:1–15.
3. Oreiby M. Review on bovine tuberculosis: An emerging disease associated with multidrug-resistant *Mycobacterium* species. 2022.
4. Cosivi O, Meslin FX, Daborn CJ, Grange JM. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans, with particular reference to Africa. Rev Sci Tech. 1995;14(3):733–46.
5. Journal Officiel de la République Tunisienne. Arrêté du 28 avril 1985 fixant les mesures sanitaires spécifiques à prendre pour la lutte contre la tuberculose des mammifères dans ses formes ouvertes. Tunisie; 1985 May [cited 2024 Nov 8]. Available from: <https://www.pist.tn/jort/1985/1985F/Jo03785.pdf>
6. Schiller I, Waters WR, Vordermeier HM, et al. Bovine tuberculosis: A review of current and emerging diagnostic techniques in view of their relevance for disease control and eradication. Transbound Emerg Dis. 2010;57(4):205–20.
7. Hussien H, Mahrous E. Isolation and molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* complex from raw milk in some dairy farms in Egypt. Int J Basic Appl Sci. 2016;5(2):105–9.
8. McCorry T, et al. Shedding of *Mycobacterium bovis* in the nasal mucus of cattle infected experimentally with tuberculosis by the intranasal and intratracheal routes. Vet Rec. 2005;157(20):613–8.
9. Zarden CFO, Marassi CD, Figueiredo EEES, Lilenbaum W. *Mycobacterium bovis* detection from milk of negative skin test cows. Vet Rec. 2013;172(5):130.1–130.
10. Zumárraga MJ, Meikle V, Bernardelli A, Abdala A, Tarabla H, Romano MI. Detection of *Mycobacterium bovis*-infected dairy herds using PCR in bulk tank milk samples. Foodborne Pathog Dis. 2012;9(2):132–7.
11. Kells HR, Lear SA. Thermal death time curve of *Mycobacterium tuberculosis* var. *bovis* in artificially infected milk. J Gen Microbiol. 1957;12:133–9.
12. Holsinger VH, Rajkowski KT, Stabel JR. Milk pasteurisation and safety: A brief history and update. Rev Sci Tech. 1997;16(2):441–51.
13. Grant IR, Ball HJ, Rowe MT. Thermal inactivation of several *Mycobacterium* spp. in milk by pasteurization. Lett Appl Microbiol. 1996;22(3):253–6.
14. Michel AL, Geoghegan C, Hlokwé T, Raseleka K, Getz WM, Marcotty T. Longevity of *Mycobacterium bovis* in raw and traditional souring milk as a function of storage temperature and dose. PLoS One. 2015;10(6):e0129926.
15. Collins ÁB, Floyd S, Gordon SV, More SJ. Prevalence of *Mycobacterium bovis* in milk on dairy cattle farms: An international systematic literature review and meta-analysis. Tuberculosis. 2022;132:102166.
16. Ben Kahla I, Boschioli ML, Souissi F, et al. Isolation and molecular characterisation of *Mycobacterium bovis* from raw milk in Tunisia. Afr Health Sci. 2011;11(3).
17. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation. AVIS relatif à l'impact sur les mycobactéries d'une maturation des produits au lait cru de vache de plus de 60 jours. Paris; 2011.
18. Cezar RDS, Lucena-Silva N, Borges JM, Santana VLA, Pinheiro Junior JW. Detection of *Mycobacterium bovis* in artisanal cheese in the state of Pernambuco, Brazil. Int J Mycobacteriol. 2016;5(3):269–72. doi:10.1016/j.ijmyco.2016.04.007

19. De La Rua-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis*. 2006;86(2):77–109. doi:10.1016/j.tube.2005.05.002
20. Mariam SH. Identification and survival studies of *Mycobacterium tuberculosis* within laboratory-fermented bovine milk. *BMC Res Notes*. 2014;7:175.
21. Kleeberg H. Human tuberculosis of bovine origin in relation to public health. *Revue Scientifique et Technique Office International*. 1984;3:11–32.
22. Madandu Sitima AC. Viability of *Mycobacterium bovis* in traditionally processed sour milk and prevalence of bovine tuberculosis in Namwala district of Zambia. University of Zambia; 1997.
23. Macuamule CLS, Wiid IJ, van Helden PD, Tanner M, Witthuhn RC. Effect of milk fermentation by kefir grains and selected single strains of lactic acid bacteria on the survival of *Mycobacterium bovis* BCG. *Int J Food Microbiol*. 2016;217:170–6.
24. Mariam SH. Interaction between lactic acid bacteria and *Mycobacterium bovis* in Ethiopian fermented milk: Insight into the fate of *M. bovis*. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(6):1790–2.
25. Michel AL, Geoghegan C, Hlokwe T, Raseleka K, Getz WM, Marcotty T. Longevity of *Mycobacterium bovis* in raw and traditional souring milk as a function of storage temperature and dose. *PLoS One*. 2015;10(6):1–12.
26. Panel B, et al. Scientific Opinion on the public health hazards to be covered by inspection of meat (bovine animals). *EFSA Journal*. 2013;11(6):3266.
27. Costello E, Doherty ML, Monaghan ML, Quigley FC, O'Reilly PF. A study of cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet J*. 1998;155(3):245–50.
28. Ciambro L, et al. Presence of *Mycobacterium bovis* in slaughterhouses and risks for workers. *Prev Vet Med*. 2020;181:105072.
29. Mertoğlu A, Biçmen C, Karaarslan S, Buğdaycı MH. Pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* revealed by skin lesion in slaughterhouse worker. *Clin Respir J*. 2018;12(1):317–21.
30. Twomey DF, et al. Cutaneous TB caused by *Mycobacterium bovis* in a veterinary surgeon following exposure to a tuberculous alpaca (*Vicugna pacos*). *Vet Rec*. 2010;166(6):175–7.
31. Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):914.
32. Gannon BW, Hayes CM, Roe JM. Survival rate of airborne *Mycobacterium bovis*. *Vet Sci*. 2007;82:169–72. doi:10.1016/j.rvsc.2006.07.011
33. Allen AR, Ford T, Skuce RA. Review article: Does *Mycobacterium tuberculosis* var. *bovis* survival in the environment confound bovine tuberculosis control and eradication? A literature review. *Vet Med*. 2021.
34. McCallan L, McNair J, Skuce R, Branch BA. A review of the potential role of cattle slurry in the spread of bovine tuberculosis. Agri-food and Biosciences Institute, Northern Ireland; 2014.
35. Griffin JM, Martin SW, Thorburn MA, Eves JA, Hammond RF. A case-control study on the association of selected risk factors with the occurrence of bovine tuberculosis in the Republic of Ireland. *Prev Vet Med*. 1996;27(3–4):217–29.
36. umblet MF, Boschirolu ML, Saegerman C. Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Vet Res*. 2009 Sep-Oct;40(5):50.
37. Shitaye JE, Tsegaye W, Pavlik I. Bovine tuberculosis infection in animal and human populations in Ethiopia: a review. *Vet Med (Praha)*. 2007;52(8):317–32.
38. Poullain J, Watfa J, Martin L, Portier H, Michel F. A propos d'une observation de tuberculose urinaire bovine chez l'homme [Urinary bovine tuberculosis in man]. *Prog Urol*. 2005 Jun;15(3):529-31.
39. Ghodbane R, Medie FM, Lepidi H, Nappez C, Drancourt M. Long-term survival of tuberculosis complex mycobacteria in soil. *Microbiology (United Kingdom)*. 2014;160(3):496–501.

40. Fine AE, Bolin CA, Gardiner JC, Kaneene JB. A study of the persistence of *Mycobacterium bovis* in the environment under natural weather conditions in Michigan, USA. *Vet Sci.* 2011;2011:765430.
41. Barbier E, Rochelet M, Gal L, Boschioli ML, Hartmann A. Impact of temperature and soil type on *Mycobacterium bovis* survival in the environment. *PLoS One.* 2017 Apr 27;12(4):e0176315.
42. Barbier E, Chantemesse B, Rochelet M, Fayolle L, Bollache L, Boschioli ML, Hartmann A. Rapid dissemination of *Mycobacterium bovis* from cattle dung to soil by the earthworm *Lumbricus terrestris*. *Vet Microbiol.* 2016 Apr 15;186:1-7.
43. Allen AR, McDowell SWJ. Bovine tuberculosis (TB): A review of cattle-to-cattle transmission, risk factors and susceptibility. Report. 2011 Oct;1-167.
44. Adams AP, Bolin SR, Fine AE, Bolin CA, Kaneene JB. Comparison of PCR versus culture for detection of *Mycobacterium bovis* after experimental inoculation of various matrices held under environmental conditions for extended periods. *Appl Environ Microbiol.* 2013 Oct;79(20):6501-6.
45. Barbier E, Boschioli ML, Gueneau E, Rochelet M, Payne A, de Cruz K, Bliex AL, Fossot C, Hartmann A. First molecular detection of *Mycobacterium bovis* in environmental samples from a French region with endemic bovine tuberculosis. *J Appl Microbiol.* 2016 May;120(5):1193-207.
46. Fine AE, Bolin CA, Gardiner JC, Kaneene JB. A Study of the Persistence of *Mycobacterium bovis* in the Environment under Natural Weather Conditions in Michigan, USA. *Vet Med Int.* 2011 Apr 26;2011:765430.
47. Cosivi O, Meslin FX, Daborn CJ, Grange JM. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans, with particular reference to Africa. *Rev Sci Tech.* 1995 Sep;14(3):733-46.
48. Morris RS, Pfeiffer DU, Jackson R. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. *Vet Microbiol.* 1994 May;40(1-2):153-77.
49. El-Sayed A. Subclinical infection of paratuberculosis among camels in Egypt. *J Am Sci.* 2012;8(12).
50. Palmer MV, Waters WR, Whipple DL. Aerosol delivery of virulent *Mycobacterium bovis* to cattle. *Tuberculosis (Edinb).* 2002;82(6):275-82.
51. Waters WR, Thacker TC, Nelson JT, DiCarlo DM, Maggioli MF, Greenwald R, Esfandiari J, Lyashchenko KP, Palmer MV. Virulence of two strains of *mycobacterium bovis* in cattle following aerosol infection. *J Comp Pathol.* 2014 Nov;151(4):410-9.
52. Vayr F, Martin-Blondel G, Savall F, Soulat JM, Deffontaines G, Herin F. Occupational exposure to human *Mycobacterium bovis* infection: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Jan 16;12(1):e0006208.
53. Christiansen KH, et al. A case control study of herds which fail the tuberculin test six months after being de-restricted for tuberculosis. University College Dublin. Centre for Veterinary Epidemiology and Risk Analysis; Mar 1993:45-48.
54. Thoen C, Lobue P, de Kantor I. The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. *Vet Microbiol.* 2006 Feb 25;112(2-4):339-45.
55. Sehgal VN, Bhattacharya SN, Jain S, Logani K. Cutaneous tuberculosis: the evolving scenario. *Int J Dermatol.* 1994 Feb;33(2):97-104.
56. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VL. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects - part I. *An Bras Dermatol.* 2014 Mar-Apr;89(2):219-28.
57. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(5):319-28.
58. Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ, Raviglione MC, Fujikura T, Cousins D, Robinson RA, Huchzermeyer HF, de Kantor I, Meslin FX. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis.* 1998 Jan-Mar;4(1):59-70.

59. Buss BF, Keyser-Metobo A, Rother J, Holtz L, Gall K, Jereb J, Murphy CN, Iwen PC, Robbe-Austerman S, Holcomb MA, Infield P. Possible Airborne Person-to-Person Transmission of *Mycobacterium bovis* - Nebraska 2014-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Mar 4;65(8):197-201.
60. Collins CH, Yates MD, Grange JM. A study of bovine strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from humans in South-East England, 1977-1979. *Tubercle*. 1981 Jun;62(2):113-6.
61. Mandal S, Bradshaw L, Anderson LF, Brown T, Evans JT, Drobniewski F, Smith G, Magee JG, Barrett A, Blatchford O, Laurenson IF, Seagar AL, Ruddy M, White PL, Myers R, Hawkey P, Abubakar I. Investigating transmission of *Mycobacterium bovis* in the United Kingdom in 2005 to 2008. *J Clin Microbiol*. 2011 May;49(5):1943-50.
62. Guerrero A, Cobo J, Fortún J, Navas E, Quereda C, Asensio A, Cañón J, Blázquez J, Gómez-Mampaso E. Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. *Lancet*. 1997 Dec 13;350(9093):1738-42.
63. Samper S, Martín C, Pinedo A, Rivero A, Blázquez J, Baquero F, van Soolingen D, van Embden J. Transmission between HIV-infected patients of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*. *AIDS*. 1997 Aug;11(10):1237-42.
64. Sunder S, Lanotte P, Godreuil S, Martin C, Boschirolu ML, Besnier JM. Human-to-human transmission of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in immunocompetent patients. *J Clin Microbiol*. 2009 Apr;47(4):1249-51.

2. Physiopathologie de la Tuberculose ganglionnaire cervicale

Senda TURKI, Amani HACHICHA, Maher ABOUDA

La tuberculose humaine est une maladie infectieuse non immunisante, causée par l'une des mycobactéries appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis*.

2.1. Infection pulmonaire :

2.1.1. Agent Pathogène :

Le *M. tuberculosis* représente l'agent pathogène humain le plus important dans le complexe MTBC [1,2]. Il est retrouvé partout dans le monde, et sa transmission se fait de façon interhumaine. La tuberculose humaine, due au *M. bovis* et contractée par l'ingestion de lait de bovins infectés, est pratiquement indiscernable de celle causée par *M. tuberculosis*. Elle est le plus souvent retrouvée dans les pays en voie de développement. Le bacille de Calmette-Guérin (BCG), une souche atténuée de *M. bovis*, est utilisé dans de nombreuses régions du monde comme vaccin préventif de la tuberculose [3-7].

2.1.2. Contamination :

La principale voie de contamination de la tuberculose pulmonaire est la voie aérienne. Lors d'un effort de toux ou d'éternuement d'un patient bacillifère, un nombre très important de gouttelettes de 1 à 5 µm de diamètre, chargées de *M. tuberculosis*, sont libérées dans l'atmosphère. Au contact de l'air, ces gouttelettes se dessèchent en surface et deviennent des particules très légères, en suspension dans l'air, et riches en bacilles vivants.

Ces particules contaminées peuvent rejoindre les voies aériennes d'un sujet sain lors de la respiration. Les grandes particules sont balayées par le système d'épuration mucociliaire, que ce soit au niveau rhinopharyngé que trachéo-bronchique. Par contre, les particules d'un diamètre inférieur à quelques microns, échappant aux défenses du tapis mucociliaire bronchique, vont se loger dans les alvéoles. Une fois que MTBC devient résident dans les sacs alvéolaires, les bacilles vont rencontrer des macrophages alvéolaires ainsi que des monocytes et des cellules dendritiques. Bien que considérés comme type cellulaire dominant dans la tuberculose, ces macrophages alvéolaires ont une activité bactéricide limitée en raison de leur fonctionnement dans le surfactant.

Le MTBC va se lier aux macrophages, principalement via les récepteurs du mannose et accessoirement via les récepteurs scavenger, les récepteurs du complément, les récepteurs Fc

et les récepteurs des protéines tensioactives. L'activation de ces récepteurs immunitaires conduit classiquement à une gamme d'événements cellulaires qui contribuent à l'immunité anti-infection de l'hôte, tels que la phagocytose et l'apoptose

Cependant dans le cas de la tuberculose, les bacilles tuberculeux vont se multiplier dans les macrophages pour former un foyer pneumonique appelé chancre d'inoculation [8].

2.1.3. Dissémination locale :

La dissémination se fait d'abord par voie lymphatique et ganglionnaire. Le foyer pneumonique et l'adénopathie (ADP) hilare qui y est associée forment le complexe primaire. (Figure 1)

La dissémination peut aussi se faire par voie sanguine donnant des localisations secondaires.

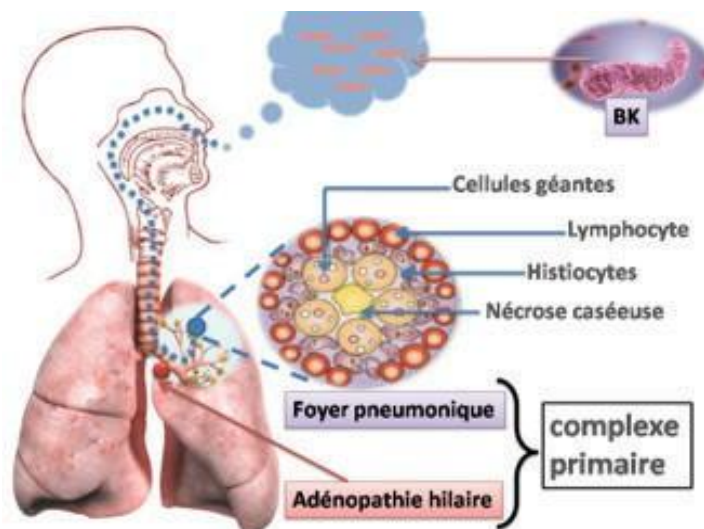


Figure 1 : Formation du complexe primaire

Le MTBC incite également le macrophage à exprimer et à sécréter le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) dans les espaces extracellulaires. Le VEGF est responsable du recrutement des vaisseaux sanguins et de la perméabilité vasculaire par un processus physiologique appelé angiogenèse ce qui améliore à court terme la dissémination locale de l'infection et à long terme l'apparition de nouveaux foyers infectieux. En plus de l'angiogenèse, le récepteur VEGF (VEGFR) a été associé à la lymphangiogenèse. Le VEGF se comporterait aussi comme une chimiokine macrophagique responsable du recrutement des cellules inflammatoires et de la formation de granulomes [9].

2.2. Constitution et évolution du complexe primaire :

Après contamination, le plus souvent aérienne (parfois digestive), les bacilles sont phagocytés par les macrophages et se multiplient en leur sein [1,10]. D'autres cellules immunitaires (cellules dendritiques, monocytes), véhiculées sur le lieu de l'infection vont participer au processus de

défense et former le foyer initial. Les cellules immunitaires vont drainer vers le ganglion lymphatique satellite, bactéries et antigènes bactériens, qui seront identifiés par les lymphocytes T. Les lymphocytes T, devenus spécifiques provoquent la libération de lymphokines et l'activation des macrophages pour inhiber la croissance des bacilles phagocytés. La virulence du MTBC se manifeste surtout par sa capacité à survivre et à se multiplier à l'intérieur des macrophages de l'hôte.

En fonction de l'interaction entre hôte et agent pathogène on distingue deux situations :

- Aussi bien au niveau du foyer initial que du ganglion satellite, l'organisme arrive à circonscrire la multiplication des bactéries, on voit apparaître un petit granulome fait de cellules épithélioïdes et de cellules géantes entourées d'une couronne de lymphocytes et centré par une zone de nécrose (caséum). Les bactéries se trouvent alors dans un environnement défavorable et le plus grand nombre d'entre elles meurent progressivement. Quelques bacilles « quiescents » peuvent persister de quelques mois à plusieurs années. C'est la primo-infection latente qui a pour unique traduction clinique un virage de la réaction cutanée à la tuberculine.
- L'organisme se trouve devant une multiplication bactérienne très importante et responsable d'une nécrose très abondante. Cette nécrose peut se liquéfier pour favoriser à son tour une nouvelle multiplication des bactéries, qui pourront même essaimer par voie lymphatique et hématogène dans tout l'organisme. La primo-infection devient alors patente. Deux éventualités peuvent alors se produire :
 - ✓ La plus fréquente est favorable : c'est l'enkystement de la nécrose caséuse, avec une tendance à l'auto-stérilisation spontanée.
 - ✓ Plus rarement, dans environ 10% des cas, elle est défavorable. Il se produit un ramollissement du caséum, responsable de son évacuation avec formation d'une caverne, siège d'une importante pullulation bactérienne. La maladie tuberculeuse est alors constituée.

2.3. Réaction immunitaire du corps :

Parallèlement à la multiplication du bacille tuberculeux dans l'organisme, il se développe en 4 à 6 semaines une immunité de type cellulaire et une réaction d'hypersensibilité retardée, participant à la lésion granulomateuse folliculaire caractéristique de la tuberculose. Cette immunité s'oppose à une réinfection et à la dis- sémination de l'infection en cours, mais elle n'est ni définitive, ni absolue.

Deux réactions importantes se produisent :

❖ **Apparition d'un état de sensibilisation vis-à-vis des protéines du bacille de la tuberculose ou allergie tuberculeuse.**

Du fait de la destruction des bacilles de tuberculose dans les lésions initiales, certaines lipoprotéines sont libérées et diffusent à travers tout l'organisme, lui conférant la propriété de répondre à une nouvelle infestation par le bacille tuberculeux, ou à l'injection intradermique de tuberculine par une réaction précoce (en 72h), vivement inflammatoire.

Cette propriété acquise est dite hypersensibilité retardée type IV dans la classification de COOMBS et GELL : les anticorps sont absents dans la circulation et il n'y a pas de transfert passif.

Entre le 1^{er} contact infectant et l'apparition de l'allergie qui n'atteint pas d'emblée son acmé, il existe une phase de latence anté-allergique qui dure 3 à 12 semaines. Après avoir atteint son acmé, l'allergie peut, en l'absence de réinfection, diminuer progressivement jusqu'à disparition. C'est cette allergie qui est responsable de la nécrose caséuse.

Pour mettre en évidence l'état d'hypersensibilité, il n'est pas nécessaire d'injecter des bacilles entiers vivants ou morts, il suffit d'injecter un extrait protéinique de bacille : la tuberculine. Chez l'homme, l'hypersensibilité à la tuberculine se recherche par l'intradermoréaction de Mantoux (IDR à la tuberculine)

❖ **La seconde est le développement d'un état de plus forte résistance de l'organisme à l'égard du bacille : c'est l'immunité antituberculeuse.**

Après le 15^{ème} jour suivant la primo-infection, les défenses cellulaires antituberculeuses se développent et forment un état d'immunité cellulaire antituberculeuse qui arrête la diffusion de la maladie. Cette immunité a comme vecteur les macrophages, chez qui s'accroît la capacité de destruction bacillaire.

Cette immunité agit par 2 mécanismes :

- Ralentir la dispersion des MTBC de surinfection et les détruire de façon accrue. Ceci rend plus difficile la sortie des BK hors du complexe primaire et la colonisation d'organes à distance.
- Combattre l'installation de nouveaux MTBC, venus de l'extérieur (nouvel apport bacillaire). Mais cette immunité n'est pas absolue et peut se laisser déborder. Elle ne représente qu'un simple moyen de résistance.

Les deux réactions ont un support cellulaire et non humoral. Elles ont pour base expérimentale le phénomène de Koch : l'introduction du MTBC dans un organisme préalablement tuberculinisé, produit une réaction locale précoce inflammatoire et nécrosante, sans diffusion ni ganglionnaire ni générale et qui évolue rapidement vers la cicatrisation, avec un rejet du

MTBC. Au total, trois types de cellules sont essentielles à la protection vis à vis de *Mycobacterium tuberculosis* : les macrophages, qui phagocytent les bacilles. Lorsque le bacille tuberculeux est phagocyté par le macrophage, il réside dans le phagosome dont il bloque l'acidification grâce à une uréase, ce qui empêche sa digestion. Dans le phagosome, ces antigènes sont présentés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ce qui permettra d'activer les lymphocytes T au moyen de protéines de classe II du CMH et d'IL-12. Ce groupe de réponse de différenciation 4 (CD4+) aura une réponse moins marquée chez les patients séropositifs. Ces lymphocytes T initieront la réponse TH1 nécessaire à la médiation de la réponse immunitaire de type cellulaire. Cette réponse implique l'activation de l'endothélium, la prolifération des populations de lymphocytes T et l'utilisation de l'interféron gamma (IFN γ) pour activer les macrophages. Les cellules TH2 jouent un rôle moins perçu dans la tuberculose et sont responsables de la promotion de l'immunité humorale via la sécrétion d'IL-4, d'IL-5, d'IL-10 et d'IL-13.

2.4. Dissémination vers d'autres organes que le poumon :

Au cours de la primo infection tuberculeuse, une dissémination dans tout l'organisme peut se faire, en particulier vers les séreuses, l'os, le foie et le rein. Si la réponse immunitaire est satisfaisante, une guérison spontanée peut se faire et des foyers dormant du MTBC vont persister. Ces foyers peuvent se réactiver à tout moment, à l'occasion d'une baisse de cette immunité, quel qu'en soit la cause, locale ou générale.

2.5. De l'infection à la maladie

L'infection par le MTBC est le plus souvent circonscrite par l'organisme, limitant ainsi la multiplication du germe. Cette infection expose au risque de développement de la maladie dès que l'équilibre entre défense de l'hôte et l'agent pathogène est rompu. De ce fait, tout ce qui peut renforcer la force de l'agent pathogène ou affaiblir les défenses de l'organisme, va favoriser le passage du stade d'infection au stade de maladie (Figure 2).

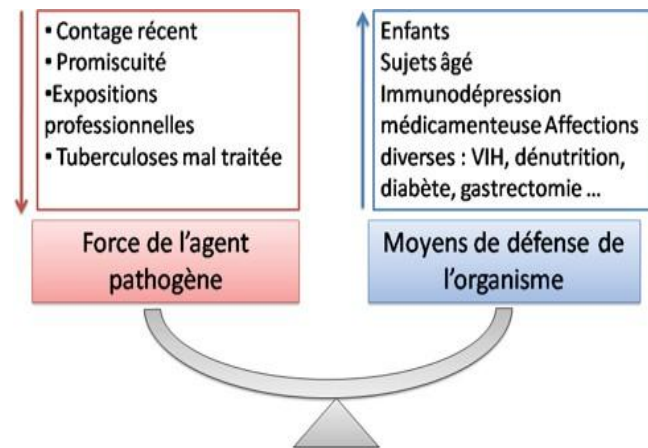


Figure 2 : Facteurs favorisant la tuberculose maladie

2.6. Atteinte ganglionnaire :

La tuberculose ganglionnaire, très fréquente dans le monde, représente le deuxième siège d'atteinte tuberculeuse après le poumon. L'atteinte cervicale en est la localisation préférentielle, vu qu'elle représente à elle seule 70% des atteintes ganglionnaires [13].

A ce jour, la pathogénie de la tuberculose ganglionnaire reste un sujet de controverse entre la nature locale ou générale de cette affection.

Yew et al ont suggéré que la propagation des MTBC aux ganglions cervicaux puisse se faire par continuité à partir du ganglion sus-claviculaire droit [10]. Les macrophages se trouvant au niveau des ganglions satellites du foyer parenchymateux initial, et infectés par le MTBC, vont se propager par voie lymphatique jusqu'au relais ganglionnaire sus claviculaire. Dans leur étude, les radiographies thoraciques ont montré que 41,4 % des patients atteints de tuberculose ganglionnaire avaient des lésions pulmonaires, et 22,5 % d'entre eux avaient une tuberculose maladie active.

Cependant, la pathogénie de la tuberculose ganglionnaire ne peut être totalement expliquée par la dissémination lymphatique à partir d'un foyer pulmonaire. D'autres voies de propagation, à partir d'autres ganglions lymphatiques drainant l'anneau de Waldeyer (amygdales, végétations adénoïdes), l'oreille moyenne et la mastoïde ont été proposées [11]. Pour les ADP abdominales, une contamination suite à l'ingestion de crachats ou de lait infecté par *M. tuberculosis* ou *M. bovis* a été suggérée [13].

La gamme des lésions observées dans les adénites tuberculeuses est le résultat d'une interaction continue entre la virulence bactérienne et la réponse individuelle (Figure 3).

Les bacilles se logent au départ dans la lymphe du ganglion où ils forment des tubercules typiques. Des cytokines et des lymphokines vont être libérées suite à la destruction des macrophages infectés. A ce stade précoce de la tuberculose lésion, il y a peu de nécrose tissulaire et les bacilles continuent à se multiplier dans les macrophages. Après deux à quatre semaines, tandis que les macrophages de l'hôte développent une capacité accrue à détruire le MTBC, plusieurs d'entre eux commencent à être tués par les bacilles. A ce stade, le tubercule développe un centre caséux constitué par le tissu nécrotique, entouré d'une corolle tissulaire contenant des macrophages vivants de forme modifiée, des cellules épithélioïdes et des lymphocytes. Initialement, les ganglions sont indolores de petite taille et non visibles à l'inspection.

Au bout de quelques semaines, une périadénite se forme et les ganglions se fixent à la peau. Ces ganglions peuvent fistuliser à la peau pour évacuer le pus caséux sous tension. Le caséum peut dans de rares cas, perforer l'aponévrose et se présenter comme un abcès du bouton de col. Lorsque la cicatrisation se produit, elle est associée à une calcification.

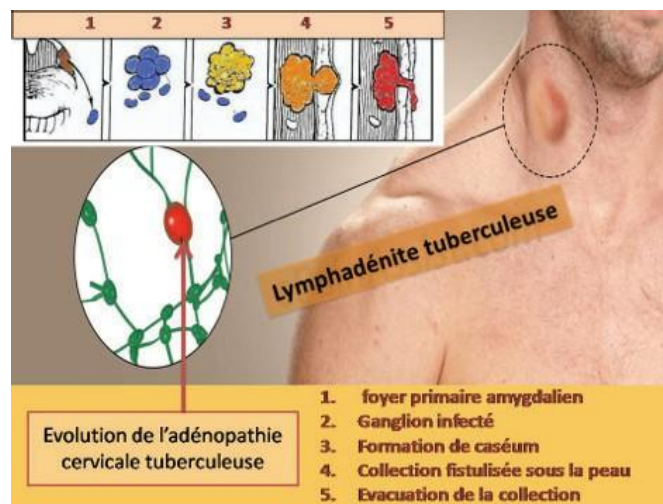


Figure 3 : Progression des lésions observées lors d'une tuberculose ganglionnaire

Références

1. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet Lond Engl*. 2015; 11:129-135
2. Racil H, Ben Amar J, Mami M, Chabbou A. [Predictive factors for recurrence of pulmonary tuberculosis in Tunisia: a retrospective study]. *Rev Mal Respir*. 2012;29(3):412-8.
3. Abouda M, Yangui F, Triki M, Kammoun H, Khouani H, Char- fi MR. [Tuberculosis prevention]. *Rev Pneumol Clin*. 2015;71(2- 3):159-67.
4. Devi BR, Syed-Abdul S, Kumar A, Iqbal U, Nguyen P-A, Li Y-CJ, et al. mHealth: An updated systematic review with a focus on HIV/AIDS and tuberculosis long term management using mobile phones. *Comput Methods Programs Biomed*. 2015;10:235-8
5. Daniel TM. René Théophile Hyacinthe Laënnec and the founding of pulmonary medicine. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2004;8(5):517-8.
6. Daniel TM. Jean-Antoine Villemin and the infectious nature of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2015 Mar;19(3):267-8.
7. Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of Myco- bacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Mar;20(3):196- 201.
8. Chai Q., Wang L., Liu C.H., Ge B.: New insights into the evasion of host innate immunity by Mycobacterium tuberculosis. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: pp. 901-913.
9. David P. Maison. Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 27 (2022) 100300.
10. Huchon G. Tuberculose : infection et maladie. EMC - Pneumol. 2012 Oct;9(4):1-22.
11. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries*. 2012 Jan;6(1):6-1
12. Yew WW, Lee J. Pathogenesis of cervical tuberculous lymphadenitis: pathways to anatomic localization. *Tuber Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 1995;76(3):275-6.
13. Pemartín B, Portolés Morales M, Elena Carazo M, Marco Ma- cián A, Isabel Piqueras A. Mycobacterium Bovis Abdominal Tuber- culosis in a Young Child. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(10):1133-5

ETUDE CLINIQUE

CHAPITRE IV

Etude clinique

Houda CHAHED, Maha MAJEBRI

La tuberculose ganglionnaire est la forme prédominante des tuberculoses extrapulmonaires et la région cervicale en est la localisation de prédilection [1]. En dehors des formes abcédées ou fistulisées, le diagnostic est rarement évoqué sur les seules données de l'examen clinique. En effet, devant une ADP chronique unique ou multiple, la tuberculose ganglionnaire est évoquée sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, anamnestiques et cliniques, qui seront détaillés dans ce chapitre. La confirmation du diagnostic reste, toutefois, cytologique, histopathologique et bactériologique.

1. Données de l'anamnèse :

1.1. Statut vaccinal :

La première administration du BCG chez l'homme remonte à 1921 [2]. A l'heure actuelle, c'est le seul vaccin recommandé par l'OMS contre la tuberculose. Mais, malgré la vaccination systématique, la Tunisie demeure un pays d'endémicité intermédiaire de tuberculose avec une augmentation de l'incidence dans la population pédiatrique. En effet, le vaccin ne protège pas contre la tuberculose ganglionnaire, mais permet de prévenir des formes graves et généralisées surtout chez l'enfant [3,4].

La stratégie de l'OMS de lutte contre la tuberculose est axée sur la vaccination dont l'objectif est de réduire l'incidence de la maladie de 17% par an entre 2025 et 2035 [5].

Actuellement, grâce au développement des techniques d'analyse génétique, de nouveaux vaccins sont en cours d'essai notamment le VPM 1002 [6] et le MVA85A qui peut être indiqué chez les patients immunodéprimés [7].

1.2. Habitudes de vie :

❖ Consommation de produits laitiers non pasteurisés :

Même si la prévalence exacte de l'infection tuberculeuse chez les bovins est inconnue en Tunisie, on admet qu'elle est très élevée, à cause de la fréquence de lésions aux abattoirs et de l'augmentation de l'incidence de la tuberculose ganglionnaire chez l'homme attribuée à plus de 70% à l'infection par *M. bovis* [8]. Ainsi, la consommation de lait cru et de ses dérivés est considérée comme un des principaux facteurs de risque de tuberculose ganglionnaire notamment dans notre contexte tunisien. La prévalence de la consommation de lait non

pasteurisé et de ses dérivés chez les patients atteints de tuberculose ganglionnaire variait de 36,9 à 83% [9,10].

D'autre part, Certaines professions à risques tels que les éleveurs bovins, les vétérinaires et les ouvriers d'abattoirs sont également particulièrement exposés au risque de contagion ce qui impose un contrôle de l'élevage bovin, mais également des produits laitiers mis à la disposition des citoyens [10].

❖ **Tabagisme :**

Le tabagisme augmente le risque d'infection par le MTBC, de développement de la tuberculose maladie aussi bien pulmonaire qu'extrapulmonaire, de résistance au traitement et de rechute post thérapeutique [5,11]. Cette association a été retrouvée en cas de tabagisme actif ou passif, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [12]. Dans les séries tunisiennes, la prévalence du tabagisme en cas de tuberculose ganglionnaire variait entre 6,2% et 19% [9,10].

1.3. Antécédents personnels :

❖ **Immunodépression :**

Étant donné que les mécanismes de défense contre les mycobactéries appartenant au complexe MTBC font appel à l'immunité cellulaire, l'infection tuberculeuse est plus fréquente chez les patients immunodéprimés (diabète, insuffisance rénale chronique, néoplasies, dénutrition, prise de corticoïdes au long cours...) [11].

Certaines études ont suggéré le rôle du diabète dans la dissémination de la tuberculose ganglionnaire avec une fréquence plus élevée des formes sévères et atypiques [1].

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la prévalence de la tuberculose ganglionnaire variait entre 9,1% dans la série de Baffoun [13], et à 25% dans la série de Gargah [14].

❖ **Infection par le VIH :**

La tuberculose représente l'infection opportuniste la plus fréquente chez les patients atteints par le VIH. Cette co-infection est pourvoyeuse de résistance au traitement, d'échec thérapeutique et de risque augmenté de mortalité. La prévalence de cette association est souvent sous-estimée. En effet, dans une série autopsique effectuée en Afrique du Sud, 45,8% des patients atteints par le VIH ont eu le diagnostic de tuberculose en post-mortem [15]. Néanmoins, la Tunisie reste un pays de faible prévalence de VIH. Dans les publications tunisiennes, le taux de co-infection variait entre 0% et 6,6% [16,17]. Toutefois, une sérologie VIH reste préconisée notamment en cas de formes multifocales ou récidivantes [3].

❖ **Antécédents personnels de tuberculose :**

Selon la littérature, 2 à 30% des patients qui présentent une tuberculose ganglionnaire avaient des antécédents de tuberculose préalablement traitée. Il s'agit d'une réactivation de la maladie à distance de la primo-infection tuberculeuse. Dans ce cas, une souche multirésistante est fortement suspectée et impose de compléter par une étude bactériologique et un antibiogramme [3]. En effet, le risque de tuberculose multirésistante serait multiplié par 6 en cas d'antécédent personnel de tuberculose [18].

❖ **Contage tuberculeux :**

Des études ont montré le lien entre promiscuité, contage tuberculeux et tuberculose ganglionnaire [16]. De même, la consommation de produits laitiers non pasteurisés au sein des familles expliquerait la présence de cas familiaux de tuberculose.

La fréquence du contage tuberculeux est variable en fonction des pays allant de 4,7 à 53% [16]. Un contact direct avec un tuberculeux est un facteur de risque d'atteinte ganglionnaire. Les antécédents de tuberculose dans la famille ont été rapportés dans 12 à 53% selon les séries [31]. Il s'agit essentiellement d'un contage intrafamilial et/ou avec une personne vivant en collectivité. Le contaminateur est le plus souvent porteur d'une tuberculose pulmonaire [17].

2. Motifs de consultation :

2.1. Tuméfaction cervicale :

La tuberculose ganglionnaire est souvent révélée par une tuméfaction cervicale d'évolution lente et insidieuse (Figure 1). Il s'agit du motif de consultation le plus fréquemment rapporté au moment du diagnostic dans 70 à 100% des séries tunisiennes [18]. Le délai moyen de consultation est de trois à quatre mois mais des extrêmes de deux semaines à trois ans ont été rapportés dans la littérature [1,9,10].



Figure 1 : Adénopathie sous digastrique gauche d'origine tuberculeuse

(Dr Maha Mejbri, service ORL de la Rabta. Tunis)

2.2. Signes d'imprégnation tuberculeuse :

Les signes d'imprégnation tuberculeuse, associant amaigrissement, asthénie, anorexie, sueurs nocturnes et fièvre, peuvent exister plusieurs semaines avant la consultation et sont d'une grande valeur d'orientation diagnostique. Au moins un de ces signes est retrouvé au moment du diagnostic dans 23,5 à 62% des cas [19, 20]. La fièvre véspero-nocturne, bien que non spécifique, garde une valeur d'orientation diagnostique. Elle est le signe le plus fréquent, rapporté dans 16,3 à 48,1% des cas [10,16,18].

Ces signes sont rares en cas de tuberculose ganglionnaire cervicale isolée; leur présence doit faire rechercher une infection par le VIH, une atteinte ganglionnaire profonde ou une localisation extra-ganglionnaire associée [16].

3. Données de l'examen physique :

L'examen physique complet et minutieux est un temps capital qui permet de préciser les caractéristiques de(s) l'ADP (s) cervicale(s) et de rechercher d'autres localisations tuberculeuses qui ont une grande valeur diagnostique et pronostique. La hantise de l'examen ORL et général est aussi de rechercher des lésions néoplasiques locorégionales ou à distance pourvoyeuses d'ADP métastatiques. Ces dernières restent le principal diagnostic différentiel avec la tuberculose ganglionnaire.

3.1. Examen des aires ganglionnaires cervicales :

L'examen des aires ganglionnaires cervicales permet de relever les caractéristiques des ADP cervicales (telles que le siège, la latéralité, le nombre, la taille, la consistance, la mobilité et l'état de la peau en regard) et de rechercher des particularités qui peuvent les rapporter à leur origine tuberculeuse.

❖ Siège :

Toutes les chaînes ganglionnaires peuvent être atteintes lors de la tuberculose ganglionnaire. Cependant, la plupart des études s'accorde sur la prédominance de la localisation jugulo-carotidienne retrouvée dans 69,7 à 81,4% des cas (Figures 1, 2)[9,18]. L'atteinte est essentiellement jugulo-carotidienne haute dans plus de 60% des cas [9,10,17]. La prévalence de la localisation jugulo-carotidienne peut être prédictive de l'origine bovine de la tuberculose. En effet, la porte d'entrée du *M. bovis* étant essentiellement bucco-pharyngée, l'ADP représente un ganglion satellite du chancre d'inoculation [16]. L'atteinte du secteur spinal n'est pas rare, rapportée dans 20%-35% des cas. Les localisations submandibulaires et sus-claviculaires sont décrites respectivement dans 9,4 à 18% et 8 à 31,2% [9,10,17,20,21].



Figure 2 : Adénopathie jugulo-carotidienne droite sans signes inflammatoires locaux

(Dr Maha Mejbri, service ORL de la Rabta. Tunis)

❖ Latéralité et nombre :

La plupart des études s'accorde sur l'unilatéralité de l'atteinte ganglionnaire dont la prévalence dépasse les 85% des cas. Celle de l'atteinte bilatérale variait entre 11% et 30% [1,9,10,22]. Le nombre d'ADP est variable : multiple dans 52,4% des cas dans l'étude de Sammoud [16] et unique dans 65% des cas dans l'étude de Khajanchi [23]. L'atteinte ganglionnaire multiple

et bilatérale serait en faveur d'une infection due au MTBC alors que l'atteinte unilatérale serait en faveur des mycobactéries atypiques [17].

❖ **Taille :**

La taille moyenne des ADP varie de 2 à 4 cm dans la littérature [3,9,10]. De volumineuses ADP mesurant plus de 10 cm ont été rapportées faisant craindre des métastases ganglionnaires ou des hémopathies.

❖ **Consistance et mobilité :**

Au stade initial, les ADP d'origine tuberculeuse sont fermes et mobiles dans 70 à 86% des cas [9,10,22]. En l'absence de traitement précoce, elles se ramollissent, se fixent à la peau, se transforment en un abcès froid et se fistulisent à la peau (Figure 3).

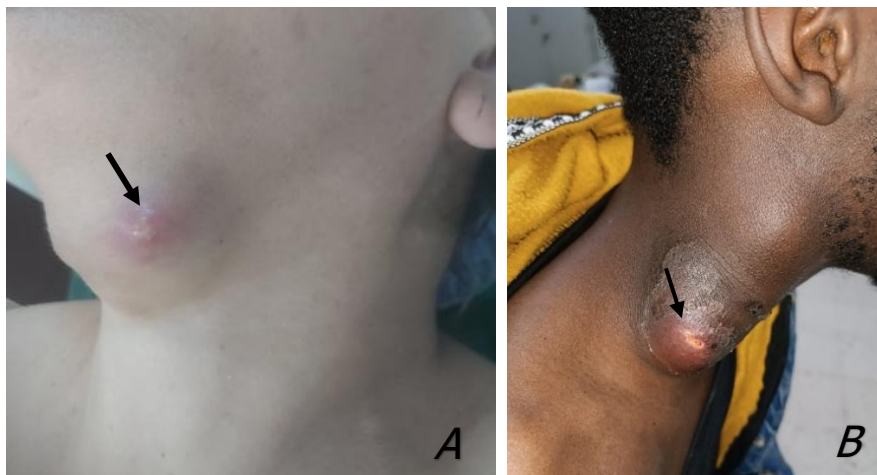


Figure 3 : Adénopathies cervicales ramollies en pré-fistulisation
(a : Dr Maha Mej Bri ; b : Dr Houda Chahed/ Service ORL de la Rabta. Tunis)

❖ **Sensibilité et aspect de la peau en regard :**

Initialement, les ADP sont indolores [1]. Mais en l'absence de prise en charge précoce, elles deviennent sensibles, voire douloureuses ; se ramollissent et se transforment en un abcès froid. La peau devient rouge et inflammatoire au stade de pré fistulisation. Au moment du diagnostic, la prévalence des ADP fistulisées variait entre 10 à 11% [10,22].

Parfois, des stigmates de cette fistulisation cutanée sont retrouvés à l'examen cervical sous forme d'écrouelles (Figure 4).



Figure 4 : Écrouelles latéro-cervicales gauches
(Dr Maissa Lajhourj/ service ORL de la Rabta. Tunis)

3.2. Reste de l'examen ORL :

En cas de suspicion de tuberculose ganglionnaire, l'examen ORL doit être complet à la recherche d'autres localisations au niveau des voies aériennes supérieures et de la thyroïde. L'examen peut même identifier le chancre d'inoculation amygdalien en cas de tuberculose d'origine bovine. La dissémination peut se faire par voie hématogène, lymphatique, canalaire ou par voie directe [3]. Ainsi, l'examen des voies aérodigestives supérieures, particulièrement le cavum s'impose alors dans ce contexte et toute lésion suspecte fera l'objet d'une biopsie. Pour Zaied [17], une atteinte du cavum a été objectivée dans deux cas.

L'atteinte amygdalienne est rare, représentant moins de 5% des localisations de la tuberculose extra ganglionnaire (Figure 5). La présentation clinique est non spécifique et peut se révéler par une ulcération ou une hypertrophie amygdalienne unilatérale [25]. L'atteinte amygdalienne correspond au chancre d'inoculation d'une tuberculose ganglionnaire fort probablement d'origine bovine. Dans son étude portant sur 276 patients, Ben Ammar[10] a noté deux cas de tuberculose amygdalienne et un cas de tuberculose du cavum.

Quoique exceptionnelles, des atteintes thyroïdiennes, parotidiennes, laryngées, naso-sinusiennes et oto-mastoidiennes ont été décrites [25].



Figure 5 : Localisation oropharyngée gauche de la tuberculose
(Dr Maha Mejbri/ service ORL de la Rabta. Tunis)

3.3. Examen général :

L'examen physique doit être complet à la recherche d'autres localisations tuberculeuses aussi bien ganglionnaires extra-cervicales qu'extra-ganglionnaires (pleuropulmonaire, neuro-méningée, uro-génitale, ostéo-articulaire....). Ces localisations peuvent être présentes dès le début de la maladie, apparaître secondairement sous traitement ou précéder la localisation ganglionnaire. Les manifestations cliniques sont très diverses en fonction de la localisation mais leur recherche est impérative aussi bien par un interrogatoire minutieux, qu'un examen clinique complet [16]. La localisation pulmonaire est la plus fréquente rapportée dans 5 à 18,16% des cas dans les séries tunisiennes [16, 22]. Cette association fréquente incite à la recherche systématique d'une localisation pulmonaire même en l'absence de symptomatologie respiratoire évocatrice. L'association d'une atteinte extra-ganglionnaire notamment pulmonaire serait évocatrice d'une tuberculose, plutôt, dûe au genre *M. tuberculosis* [27].

- La tuberculose ganglionnaire est évoquée sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, anamnestiques et cliniques. La confirmation du diagnostic reste, toutefois, bactériologique.
- L'examen ORL et physique doit être complet afin d'éliminer toute lésion néoplasique susceptible de donner des métastases ganglionnaires.
- Le diagnostic de tuberculose ganglionnaire est fortement évoqué au stade d'adénopathie abcédée(s) ou fistulisée(s).
- En cas de suspicion de tuberculose ganglionnaire, il est impératif de rechercher au cours de l'enquête clinique une localisation extra- ganglionnaire, notamment pulmonaire.
- L'incrimination au genre *M. tuberculosis* est fortement évoquée en cas d'antécédent de tuberculose extra-ganglionnaire traitée, de contagio tuberculeux, d'atteinte ganglionnaire multiple et bilatérale et en cas d'atteinte extra-ganglionnaire associée.
- Le *M. bovis* est fortement suspecté en cas d'antécédents de consommation des dérivés de lait non pasteurisé, d'exposition professionnelle aux animaux d'élevage et à leurs excréments, et en cas de tuberculose ganglionnaire isolée et unilatérale.

Références

1. Qian X, Albers AE, Nguyen DTM, Dong Y, Zhang Y, Schreiber F, et al. Head and neck tuberculosis: Literature review and meta-analysis. *Tuberc Edinb Scotl*. mai 2019;116S:S78-88.
2. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med*. nov 2006;100(11):1862-70.
3. Mbarek C. Rapport Maghrébin tuberculose ganglionnaire cervicale. 2015. Disponible sur: http://www.storl.net/wp-content/uploads/pdf/rapport_tuberculose_ganglionnaire_cervicale_2015.PDF
4. Berkchi M, Daoudi M, Soualhi M, Zahraoui R, Marc K, Benamor J, et al. Profil de la co-infection VIH et tuberculose. 24e Congrès CPLF. 1 janv 2020;12(1):162.
5. Bagcchi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *Lancet Microbe*. janv 2023;4(1):e20.
6. Beresford B, Sadoff JC. Update on research and development pipeline: tuberculosis vaccines. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mai 2010;50 Suppl 3:S178-183.
7. Pitt JM, Blankley S, McShane H, O'Garra A. Vaccination against tuberculosis: how can we better BCG? *Microb Pathog*. mai 2013;58:2-16.
8. Khamassi Khbou M, Benzarti M. Dépistage allergique de la tuberculose bovine en Tunisie : IDS ou IDC? *Bulletin zoosanitaire*. juill 2023;9-14.
9. Guebsi A. TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE CERVICALE : ETUDE CLINIQUE ET EVALUATION DES RESULTATS THERAPEUTIQUES A PROPOS DE 501 CAS. [Thèse]. [Monastir]: FACULTE DE MEDECINE DE MONASTIR; 2014.
10. BEN AMMAR A. Tuberculose ganglionnaire : approche clinique et thérapeutique [Thèse]. [Tunis]: Faculté de médecine de Tunis; 2020.
11. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
12. Siddalingaiah N, Chawla K, Nagaraja SB, Hazra D. Risk factors for the development of tuberculosis among the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. juill 2023;182(7):3007-19.
13. A. Baffoun, M.A. Youssefi, A. Sayeh, R. Ben Khadra, M. Beji, J. Hmida. Tuberculose chez les hémodialysés chroniques. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 sept 2013;9(5):307.
14. Tahar G, Goucha-Louzir R, Rachid LM. Tuberculosis in children undergoing hemodialysis. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2010;3:47-50.
15. Yang Q, Han J, Shen J, Peng X, Zhou L, Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. *Medicine (Baltimore)*. 2 sept 2022;101(35):e30405.
16. Sammoud o. Tuberculose ganglionnaire : a propos de 424 cas. [Thèse]. [Tunis]: Faculté de médecine de Tunis; 2015.
17. Zaied S. Résultats thérapeutiques du traitement combiné de la tuberculose ganglionnaire cervicale [Thèse]. [Tunis]: Faculté de médecine de Tunis; 2017.
18. Misombo-Kalabela A, Nguetack-Tsague G, Kalla GCM, Ze EA, Diangs K, Panda T, et al. [Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in the city of Kinshasa in the Democratic Republic of Congo]. *Pan Afr Med J*. 2016;23:157.
19. RIAK S. La chirurgie de la tuberculose ganglionnaire cervicale. Expérience du service d'Oto-Rhino-Laryngologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 70 cas). [Maroc]: faculté de medecine et de pharmacie; 2022.
20. Moualed D, Robinson M, Qureishi A, Gurr P. Cervical tuberculous lymphadenitis: diagnosis and demographics, a five-year case series in the UK. *Ann R Coll Surg Engl*. mai 2018;100(5):392-6.
21. Mekonnen D, Derby A, Abeje A, Shumet A, Nibret E, Biadlegne F, et al. Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2019;14(4):e0215647.

22. Hochedez P, Zeller V, Truffot C, Ansart S, Caumes E, Tubiana R, et al. [Lymph-node tuberculosis in patients infected or not with HIV: general characteristics, clinical presentation, microbiological diagnosis and treatment]. *Pathol Biol (Paris)*. oct 2003;51(8-9):496-502.
23. Ammar Y. Tuberculose ganglionnaire cervicale : facteurs influençant l'évolution [Thèse]. [Sfax]: Faculté de médecine de Sfax; 2024.
24. Khajanchi M, Bambarkar S, Gadgil A, Roy N. Cervical Node Tuberculosis in Adults of an Urban Middle Class Community: Incidence and Management. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg Off Publ Assoc Otolaryngol India*. sept 2016;68(3):345-51.
25. Ben Ammar C, Tbini M, Kamel HE, Riahi I, Ben Salah M. Tonsillar tuberculosis mimicking tonsillar carcinoma: A case report. *Int J Surg Case Rep*. août 2024;121:110032.
26. Touati MM, Darouassi Y, Chihani M, Lakouichmi M, Tourabi K, Ammar H, et al. [ENT primitive extranodal tuberculosis: about 15 cases]. *Pan Afr Med J*. 2014;19:179.
27. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*. oct 2004;120(4):316-53.

ETUDE PARACLINIQUE

CHAPITRE V

1. Imagerie

Emna MNIF

Le diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose de la sphère ORL est difficile [1-7]. L'imagerie, essentiellement l'échographie et le scanner, apporte une aide au diagnostic par les éléments d'analyse topographique et morphologique, et l'apport de la cytoponction à l'aiguille fine voire de la biopsie sous guidage échographique ou tomodensitométrie.

La tuberculose ganglionnaire évolue en 5 stades, qui peuvent s'observer séparément ou coexister, et qui correspondent à l'hyperplasie ganglionnaire modérée, la nécrose caséuse, la rupture capsulaire et l'abcédation et la fistulisation [4, 8]. A un stade tardif, des calcifications nodulaires intra ganglionnaires apparaissent correspondant à de la fibrose calcifiée, qui peut également être mise en évidence après traitement [1, 8, 9, 10].

Quel que soit le stade évolutif de la tuberculose ganglionnaire, elle pose le problème du diagnostic différentiel des ADP isolées périphériques qui est extensif et inclut les pathologies tumorales [5, 6, 7, 10, 11, 12,].

1.1. Échographie :

L'échographie est l'examen de 1^{ère} intention dans l'exploration d'une masse cervicale et la caractérisation des ADP [8, 13, 14, 15, 16, 17]. Elle permet de poser le diagnostic d'ADP, d'apporter des éléments d'orientation diagnostique et de guider éventuellement un geste de cytoponction à l'aiguille fine et/ou de ponction-aspiration pour étude bactériologique [17].

Au stade de granulome tuberculeux, l'échographie peut montrer un aspect similaire à une ADP réactionnelle bénigne avec la conservation d'une vascularisation hilare normale (Figure 1) ou une ADP hypoéchogène souvent homogène, pouvant être arrondie (Figure 2), peu évocateurs de l'origine tuberculeuse [8, 12].

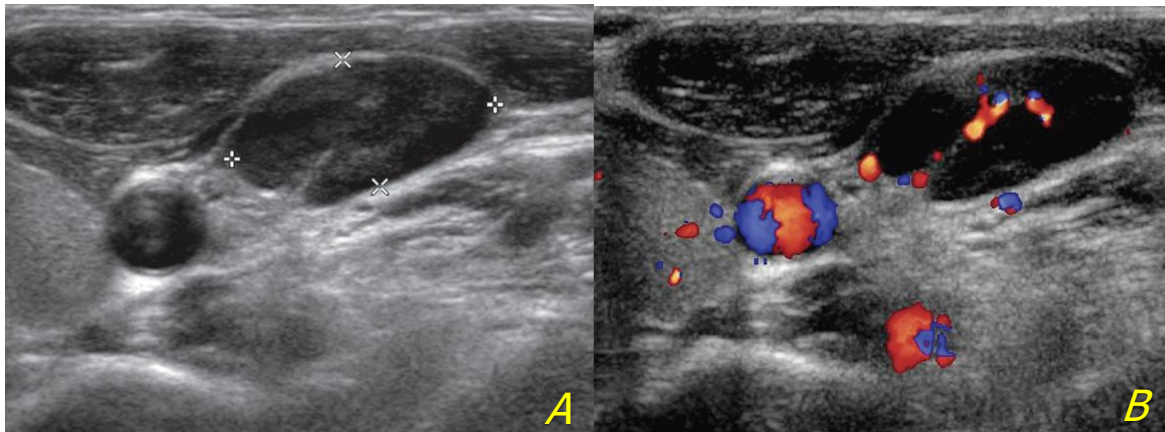


Figure 1 : (A) coupe longitudinale montrant une adénopathie hypoéchogène homogène. (B) au Doppler, elle conserve une vascularisation hilare normale.

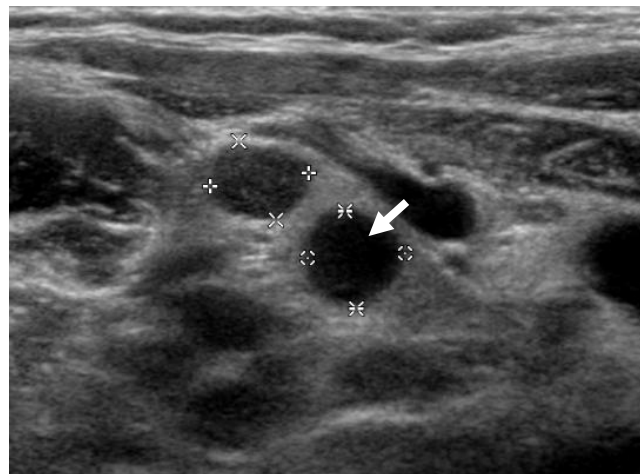


Figure 2 : Coupe transversale échographique : adénopathies hypoéchogènes infracentimétriques arrondies du groupe IV droit. Noter une zone nécrotique kystique (flèche) dans l'une d'elles. La cytoponction couplée à la ponction aspiration et à la PCR a confirmé le diagnostic de tuberculose.

Plus évocateur est l'aspect d'ADP hypoéchogène, de structure hétérogène avec la disparition de la structure hilare graisseuse et la présence de nécrose intra lésionnelle, avasculaire au Doppler, qui apparaît au stade de nécrose caséuse (Figure 3) [8, 12].

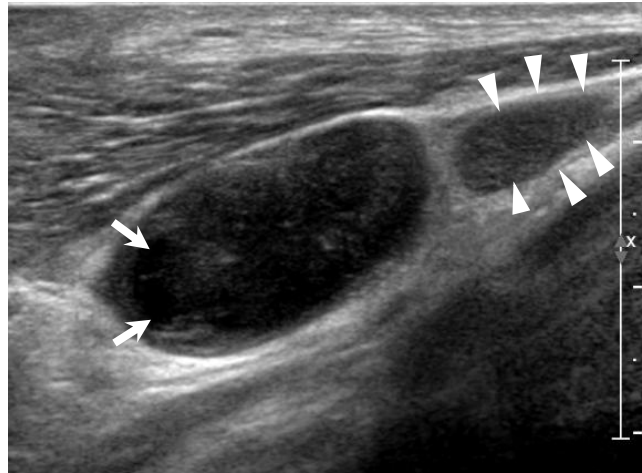


Figure 3 : Coupe longitudinale échographique : adénopathie hypoéchogène hétérogène avec une zone nécrotique kystique (flèche). Adénopathie ovale homogène à son pôle inférieur, sans élément distinctif d'une adénopathie réactionnelle (têtes de flèche).

L'évolution de la tuberculose ganglionnaire associe une progression de la nécrose, une augmentation de la pression intra ganglionnaire et l'apparition de phénomènes inflammatoires péri ganglionnaires [8]. L'échographie montre des ADP à contours flous, une structure hétérogène nodulaire avec une modification de la distribution vasculaire, le déplacement des structures vasculaires et l'apparition de plages avasculaires notamment du fait de la nécrose (Figure 4) [13, 17, 18]. Une plage mal limitée hypoéchogène péri ganglionnaire correspondant à un œdème des tissus graisseux peut être observée et traduit la rupture capsulaire [8]. Elle peut s'associer à une collection abcédée à centre anéchogène et à paroi épaisse et irrégulière, et à des trajets fistuleux hypoéchogènes (Figure 5) [8, 17].

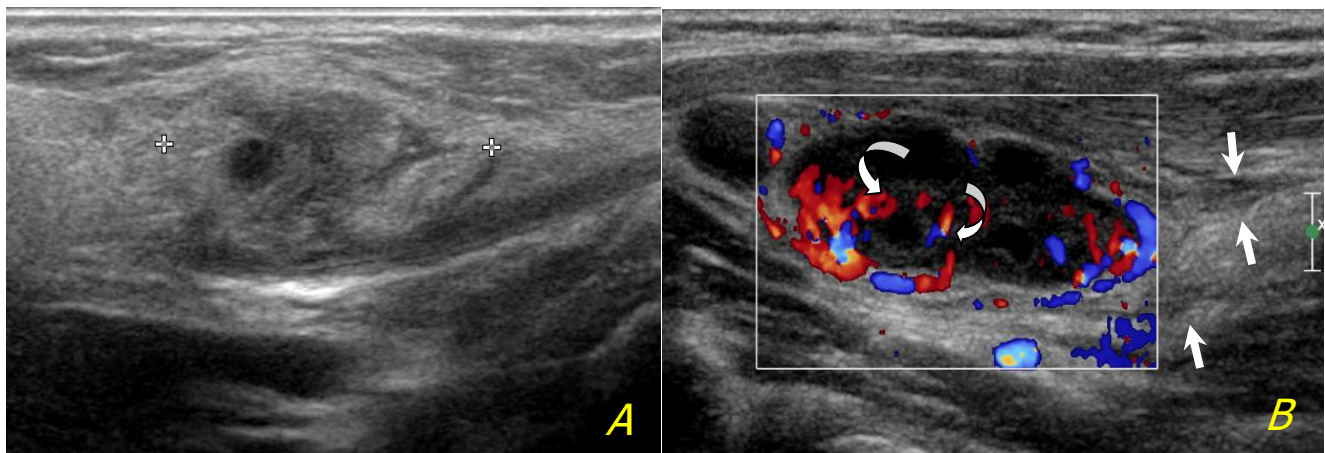


Figure 4 : (A) Coupe longitudinale échographique : adénopathie du groupe II hétérogène nodulaire à contours flous. (B) Coupe longitudinale échodoppler : adénopathie du groupe IV hypoéchogène hétérogène comportant de multiples zones nécrotiques, avec des contours flous, un œdème des tissus graisseux (flèche) et une désorganisation de sa vascularisation avec refoulement des vaisseaux au contact de la nécrose (flèches courbes).

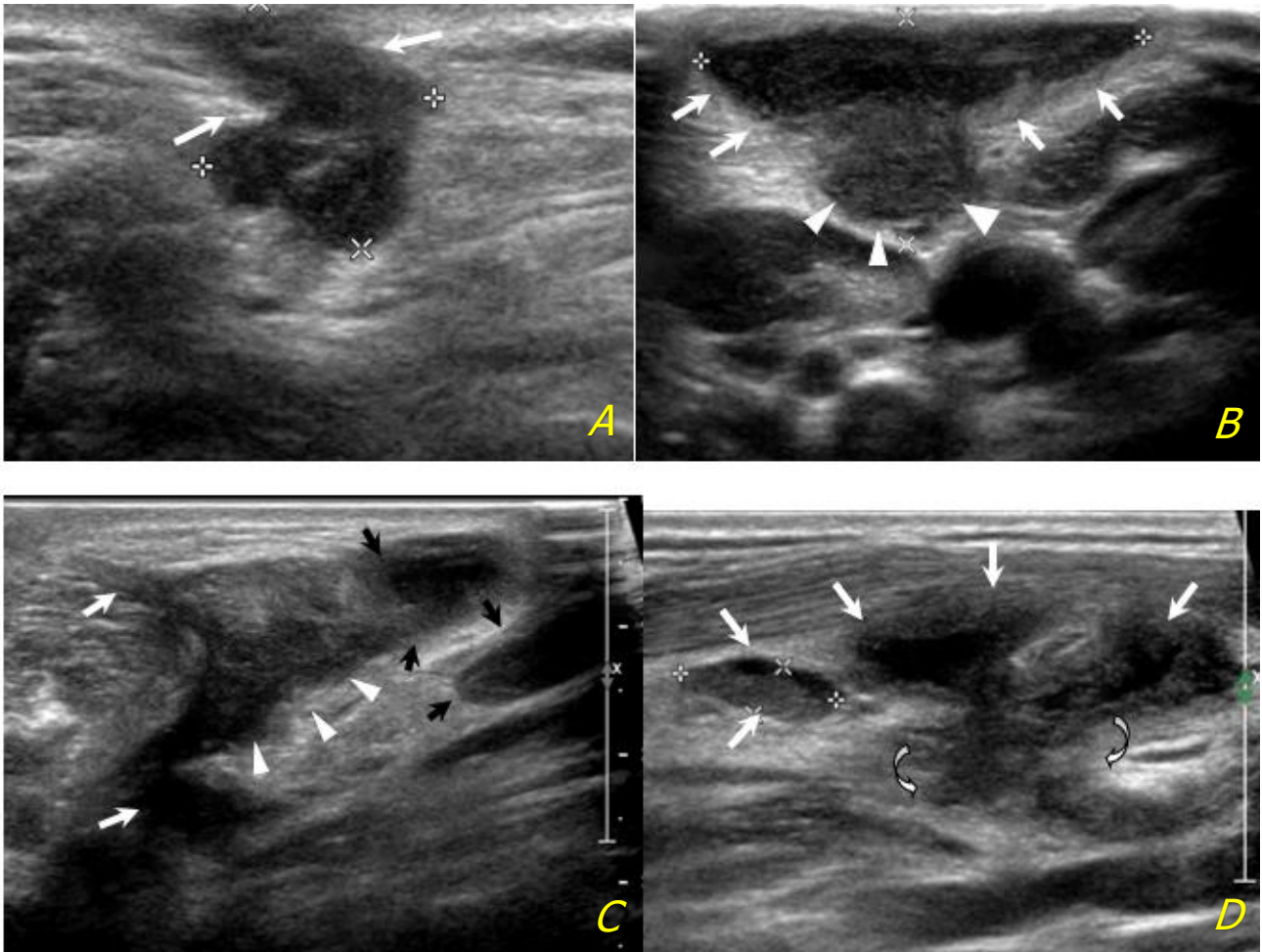


Figure 5 : (A) Coupe transversale échographique : adénopathie du groupe Vb avec un œdème des tissus graisseux sous cutanés (flèches). (B) Coupe transversale du groupe II : adénopathie hypoéchogène relativement homogène (têtes de flèche) associée à un œdème des tissus graisseux avec une collection sous cutanée (flèches). (C) Coupe longitudinale échographique : masse hypoéchogène des tissus graisseux (têtes de flèche) juxta ganglionnaires (flèche noire) associée à des trajets fistuleux profonds (flèches blanches). (D) Coupe longitudinale échographique du groupe IV : adénopathies nécrosées (flèches) avec pour la plus volumineuse, des contours flous et un trajet fistuleux profonds irréguliers (flèches courbes).

A un stade tardif de guérison, des calcifications nodulaires intra ganglionnaires sont mises en évidence [3].

1.2. Tomodensitométrie :

Les aspects tomodensitométriques reflètent l'évolution de la tuberculose ganglionnaire, depuis l'hyperplasie ganglionnaire modérée à l'apparition de la nécrose caséuse [19]

Au stade initial, l'ADP tuberculeuse est spontanément hypodense à rehaussement homogène, correspondant au granulome tuberculeux avec ou sans nécrose minime. Les tissus péri-ganglionnaires ne présentent pas d'anomalie et les fascias sont respectés (Figure 6) [1, 3, 6,

7, 9, 19]. Cet aspect isolé n'est pas spécifique de la tuberculose et peut s'observer au cours d'une granulomatose, d'ADP inflammatoires ou néoplasiques, secondaires ou lymphomatoses [7,9, 19]. Une fine couronne périphérique rehaussée par l'injection de produit de contraste peut être observée sans anomalie des tissus profonds péri ganglionnaires et des fascias [19]. Cet aspect isolé n'est pas spécifique de la tuberculose et peut s'observer au cours des ADP métastatiques [9, 19].



Figure 6 : Coupe transversale tomodensitométrique après injection de produit de contraste : adénopathies à rehaussement discrètement hétérogène du groupe IIb (étoiles).

Au cours de l'évolution, l'apparition de la nécrose caséuse se traduit par une ADP à centre hypodense liquéfié avec un rehaussement annulaire [1, 3, 6, 7,19]. Le diagnostic différentiel avec une ADP métastatique nécrosée ou un kyste de la 2^{ème} fente dans les localisations du groupe II peut être posé [3, 11, 12]. Cependant, au cours de la tuberculose, la paroi est nodulaire, plus épaisse qu'au cours des métastases nécrosées ou kystiques [11, 20]. La poursuite évolutive aboutit à la formation d'une masse liquidienne cloisonnée, à cloisons et paroi périphérique épaisses et irrégulières, hautement caractéristique de l'origine tuberculeuse (Figures 7, 8) [9, 19]. La destruction capsulaire et la coalescence des ADP conduisent à la formation d'une collection à paroi épaisse, avec une infiltration des tissus graisseux péri ganglionnaires, des structures musculaires et du revêtement cutané, et la possible apparition de fistules ; c'est la formation de l'abcès froid [9, 19].

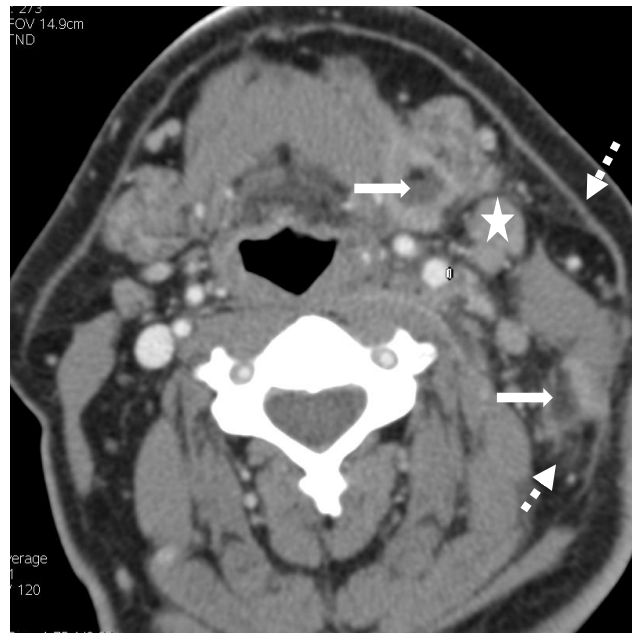


Figure 7 : Coupe transversale tomodensitométrique après injection de produit de contraste : coexistence d'adénopathies à centre liquidien, à paroi épaisse et irrégulière (flèche) et d'adénopathie à rehaussement homogène (étoile). Oblitération de la graisse péri-ganglionnaire et épaississement de l'aponévrose cervicale (flèches pointillées).

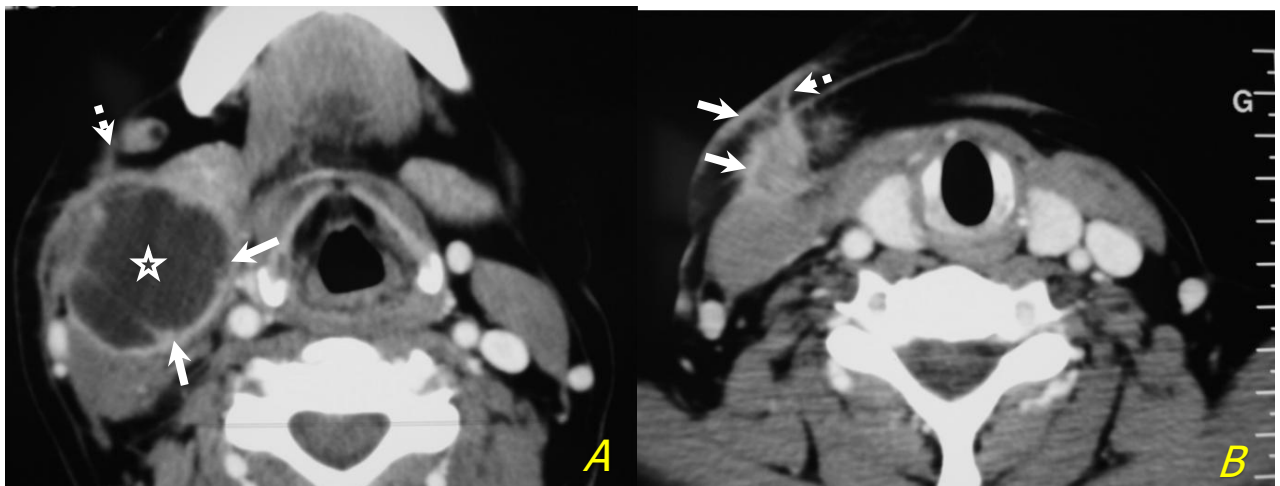


Figure 8 : (A) Coupe transversale tomodensitométrique après injection de produit de contraste : masse liquidienne cloisonnée (étoile) à paroi épaisse et irrégulière (flèche) et épaississement de l'aponévrose cervicale (flèche pointillée). (B) Infiltration des tissus graisseux et du revêtement cutané (flèches) avec apparition d'un trajet fistuleux (flèche pointillée).

Ces différentes présentations coexistent souvent chez le même patient. Leur association a une haute valeur d'orientation diagnostique [19].

A un stade plus avancé, ou après traitement, une fibrose se forme donnant aux ADP un aspect homogène, comportant parfois des calcifications nodulaires [1,8, 9].

La présence de calcifications oriente vers le diagnostic de tuberculose ganglionnaire. Cependant, elle peut se rencontrer au cours des métastases du cancer de la thyroïde ou au cours d'autres granulomatoses comme la sarcoïdose [3, 6, 7, 20].

La tomodensitométrie (TDM) peut apporter des éléments d'orientation diagnostique supplémentaires en mettant en évidence des localisations médiastino-pulmonaires ou digestives méconnues (Figure 9).

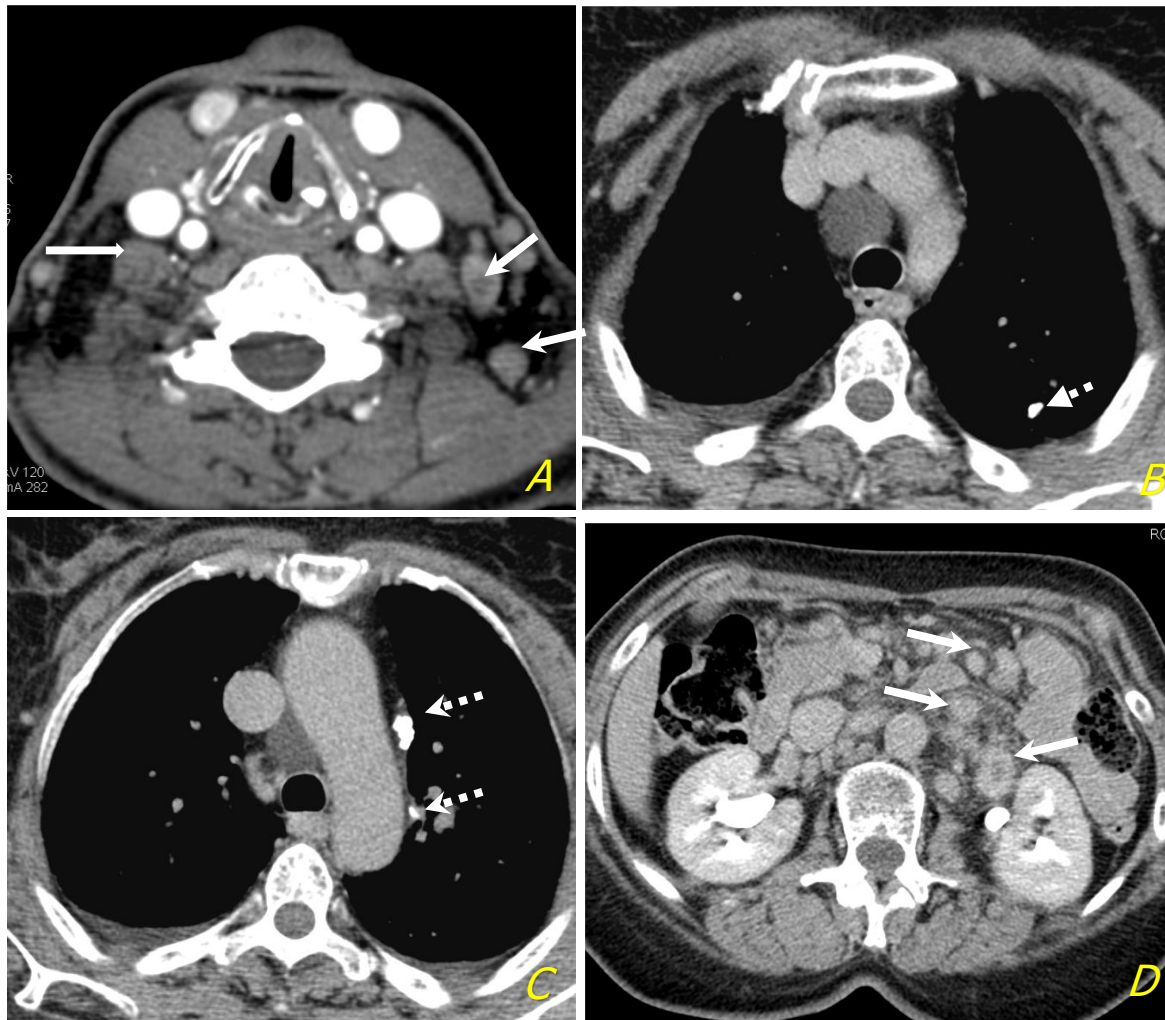


Figure 9 : (A) Coupe transversale tomodensitométrique après injection de produit de contraste : adénopathies nécrosées des groupes II et adénopathie homogène du groupe Va gauche (flèches). (B-C) Coupes transversales thoraciques : séquelles de primo-infection tuberculeuse avec un granulome calcifié pulmonaire lobaire supérieur gauche et 2 ganglions calcifiés de la chaîne médiastinale antérieure gauche (flèches pointillées). (D) Coupe transversale abdominale : adénopathies nécrosées et homogènes mésentériques et rétropéritonéales (flèches) avec une infiltration de la graisse intra et rétro péritonéale.

1.3. Cytoponction-Biopsie :

Aucun des aspects échographiques rencontrés au cours de la tuberculose ganglionnaire ne présente à la fois une sensibilité et une spécificité élevées [4, 13, 16, 21]. De même, en dehors de la forme liquidienne cloisonnée et en l'absence de la coexistence des différents stades évolutifs de l'atteinte ganglionnaire, les présentations tomodensitométriques posent des problèmes de diagnostics différentiels.

Malgré les performances de l'imagerie en coupes, la cytoponction reste dans de nombreux cas nécessaire pour la confirmation diagnostique [13, 15].

La cytoponction est réalisée au moyen d'aiguilles 23 à 25G sous guidage échographique en temps réel permettant de visualiser l'extrémité de l'aiguille et de réaliser les prélèvements préférentiellement en zones nécrotiques.

Une asepsie rigoureuse est requise. A l'inverse, l'anesthésie locale n'est pas nécessaire.

Le prélèvement cytologique est réalisé par des mouvements de va et vient et rotations (cavitation).

L'utilisation combinée de l'échographie et de la cytoponction a montré sa faisabilité et son efficacité [16, 22]. Elle représente la technique de diagnostic de première ligne, en particulier dans les pays à forte endémie [22].

Sa performance diagnostique au cours des ADP métastatiques est élevée avec une sensibilité qui varie de 77 à 98% et une spécificité de 97 à 100% chez les opérateurs expérimentés [13, 16, 25]. Au cours de la tuberculose ganglionnaire, le diagnostic peut être posé par la cytoponction à l'aiguille fine, avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 96%, si toutes les composantes de la lésion sont présentes sur le frottis : nécrose caséeuse avec des débris cellulaires, lymphocytes, cellules épithélioïdes en amas et parfois cellules géantes de Langerhans [5, 26, 27, 28]. Plus fine est l'aiguille utilisée (25-27G), meilleure est la performance diagnostique [28]. En effet, les aiguilles de gros calibre sont responsables d'adénogrammes hémorragiques, d'interprétation difficile, à l'origine d'une augmentation des faux négatifs [29].

En cas de nécrose, la ponction-aspiration à l'aiguille fine doit être effectuée dans le même temps, et le matériel prélevé, transvasé sur un tube stérile ou gardé dans la seringue, est adressé pour un examen bactériologique à la recherche de mycobactéries. La sensibilité est de 77% et la spécificité de 93% [5].

La valeur diagnostique de la PCR, en temps réel [22], combinée à la cytoponction est supérieure [5, 17]. Ainsi, dans l'étude de Kim et al [30] alors que la sensibilité, spécificité, VPP, VPN et valeur diagnostique de l'échographie sont respectivement de 93,5%, 76,5%, 70,7%, 95% et 82,9%, elles sont de 64,5%, 98%, 95,2%, 82% et 85,4% pour l'échographie couplée à la cytoponction à l'aiguille fine, et passent à 100%, 96,1%, 93,9%, 100% et 97,6% lorsque la cytoponction est combinée à la PCR.

Le matériel prélevé sera fractionné, un fragment dans un tube stérile avec de l'eau distillée stérile est réservé à l'examen bactériologique. Le deuxième fragment fixé au Formol ou au liquide de Bouin est destiné à l'étude histologique. Dans une étude de Wenzhi Zhang et al [31],

la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de l'étude anatomopathologique sont respectivement de 80,4%, 91,2%, 98,4%, 41,2%, alors que ceux de la PCR (test Xpert MTB/RIF) étaient de 75,7%, 98,7%, 99,7%, 38%. L'étude histologique est légèrement plus sensible que la PCR tandis que la PCR est plus spécifique. La combinaison des deux permet d'améliorer les performances diagnostiques [31].

Il faut veiller à un transport rapide au laboratoire pour éviter la dessiccation.

L'adénectomie reste le dernier recours en l'absence de diagnostic de certitude.

- Les adénopathies tuberculeuses ont un aspect échographique et scanographique polymorphe.
- L'association d'adénopathies à différents stades d'évolution, et leur caractère nécrotique et fistulisant sont hautement évocateurs mais non spécifiques.
- La cytoponction couplée à la PCR-BK du pus permet le diagnostic de certitude.

Références

1. Bharatha A, Bartlett ES, Yu E. Pharyngeal and Retropharyngeal Tuberculosis with Nodal Disease. *Radiology* 2010; 254:629– 32.
2. Prasad KC, Sreedharan S, Chakravarthy Y, Prasad SC. Tuberculosis in the head and neck: experience in India. *J Laryngol Otol* 2007; 121(10): 979 – 85.
3. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: A Radiologic Review. *Radiographics* 2007; 27:1255–73
4. Chong Karleen, Jeyasakthy Saniasiaya. Cervical tuberculous lymphadenitis. *BMJ Case Rep* 2021;14:e241807.
5. Guinchard AC, Pasche P. Lymphadénite tuberculeuse cervicale et réaction paradoxale : diagnostic et traitement. *Rev Med Suisse* 2012 ; 8 : 1860-5
6. Moon WK, Han MH, Chang KH, Im JG, Kim HJ, Sung KJ, Lee HK. CT and MR Imaging of Head and Neck. *Radiographics* 1997; 17:391-402
7. Nwawka OK, Nadgir R, Fujita A, Sakai O. Granulomatous disease in the head and neck: developing a differential diagnosis. *Radiographics* 2014; 34:1240–56
8. Dan Zhao, Na Feng, Ning He, Jie Chu, Yaqin Shao and Wenzhi Zhang. (2024). Application of ultrasound multimodal imaging in the prediction of cervical tuberculous lymphadenitis rupture. *Epidemiology and Infection*, 152, e28, 1–7.
9. Lee Y, Park KS, Chung SY. Cervical tuberculous lymphadenitis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 8:370-5.
10. Chen J, Yang ZG, Shao H, Xiao JH, Deng W, Wen LY, Tang SS. Differentiation of tuberculosis from lymphomas in neck lymph nodes with multidetector-row computed tomography. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(12):1686–91
11. I. Sandu, D. Mihai, C. Corneci, A. Dumitrascu, D. Ioachim, cervical lymph nodes, a diagnostic dilemma. *Acta Endocrinologica (Buc)*, vol. XVI, no. 1, p. 112-113, 2020
12. Keita Onoue, Noriyuki Fujima Osamu Sakai, V. Carlota Andreu-Arasa, Bindu N. Setty, Osamu Sakai. Cystic cervical lymph nodes of papillary thyroid carcinoma, tuberculosis and human papillomavirus positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: utility of deep learning in their differentiation on CT. *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery* 42 (2021) ; 103026.
13. Steinkamp HJ, Hosten N, Richter C, Schedel H, Felix R. Enlarged Cervical Lymph Nodes at Helical CT. *Radiology* 1994; 191:795-798
14. Ahuja A, Ying M, Yuen YH, Metreweli C. Power Doppler Sonography to Differentiate Tuberculous Cervical Lymphadenopathy from Nasopharyngeal Carcinoma. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:735–740
15. Ahuja A, Ying M, King W, Metreweli C. A practical approach to ultrasound of cervical lymph nodes. *J Laryngol Otol* 1997; 111:245–256,
16. Ying M, Ahuja AT, Evans R, King W, Metreweli C. Cervical lymphadenopathy: sonographic differentiation between tuberculous nodes and nodal metastases from non-head and neck carcinomas. *J Clin Ultrasound* 1998;26:383–389
17. Monnet O, Cohen F, Lecorreler T, Vidal V, Jacquier A, Gaubert JY, Bartoli JM, Moulin G. Adénopathies cervicales. *J Radiol* 2008 ;89 : 1020-36
18. Park JH, Kim DW. Sonographic Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis in the Neck. *J Ultrasound Med* 2014; 33:1619–26
19. Ahuja A, Ying M, Evans R, King W, Metreweli C. The application of ultrasound criteria for malignancy in differentiating tuberculous cervical adenitis from metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 1995; 50:391–5
20. Reede DL, Bergeron. Cervical Tuberculous Adenitis: CT manifestations. *Radiology* 1985; 154: 701-4

21. Ludwig BJ, Wang J, Nadgir RN, Saito N, Castro- Aragon I, Sakai O. Imaging of cervical lymphadenopathy in children and young adults. *Am J Roentgenol* 2012;199(5):1105–13
22. F. Tritar-Cherif, H. Daghfous. *La Tunisie Médicale* 2014, (92) N°1, 111-113
23. Castenholz A. Architecture of the lymph node with regard to its function. In: Grundmann E, Vollmer E, eds. *Reaction Patterns of the Lymph Node*. New York: Springer Verlag;1990:1–32
24. Dangore SB, Degwekar SS, Bhowate RR. Evaluation of the efficacy of colour Doppler ultrasound in diagnosis of cervical lymphadenopathy. *Dentomaxillofacial Radiology* 2008; 37: 205–12
25. Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ, Verwoerd CD, van Overhagen H, Lameris JS, Knecht P. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of neck nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:402–404
26. Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis : Epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:350-62
27. Meybeck A. Efficacité de l'aspiration à l'aiguille au cours d'un cas d'hypertrophie paradoxale d'une lymphadénite tuberculeuse. *Rev Mal Respir* 2003;20:973-7
28. Blaikley JF, Khalid S, Ormerod LP. Management of peripheral lymph node tuberculosis in routine practice : An unselected 10-year cohort. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:375-8
29. Muyanja D, Kalyesubula R, Namukwaya E, Othieno E, Mayanja-Kizza H. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in providing a diagnosis of cervical lymphadenopathy among HIV-infected patients. *African Health Sciences* 2015; 15 (1) : 107-15
30. Kim DW, Jung SJ, Ha TK, Park HK. Individual and combined diagnostic accuracy of ultrasound diagnosis, ultrasound-guided fine-needle aspiration and polymerase chain reaction in identifying tuberculous lymph nodes in the neck. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39:2308–14.
31. Wenzhi Zhang, Jianping Xu, Lin Zhang, Tu Ni. The value of histopathologic examination and Xpert (MTB/RIF) assay in diagnosis of cervical lymph node tuberculosis after coarse needle biopsy guided by CEUS: a retrospective analysis of 612 cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (2024) 43:1951–1957

2. Diagnostic bactériologique

Leila SLIM-SAIDI, Imen BOUZOUITA, Khouloud BEN DHAOU, Asma GHARIANI

Le diagnostic bactériologique d'une tuberculose active est confirmé par la détection du MTBC, par la mise en évidence soit de la bactérie par des méthodes phénotypiques (microscopie et culture), soit de son matériel génétique par des méthodes génotypiques (tests moléculaires rapides ou séquençage du génome).

Le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire est particulièrement délicat vu que cette forme est généralement paucibacillaire rendant la sensibilité des tests plus faibles [1,2].

2.1. Prélèvements :

La confirmation de la tuberculose ganglionnaire nécessite des échantillons prélevés au niveau des ganglions lymphatiques : cytoponction et tissu ganglionnaire ; auxquelles il est toujours utile d'ajouter un prélèvement respiratoire [3].

❖ **Cytoponction ganglionnaire ou FNA (Fine Needle Aspiration) :**

L'échantillon aspiré est recueilli dans 1ml de tampon PBS ou de l'eau distillée stérile et envoyé rapidement au laboratoire.

❖ **Biopsie ganglionnaire :**

Une biopsie du ganglion peut être réalisée afin d'obtenir un échantillon de tissu plus important surtout si le résultat de la FNA n'a pas été concluant.

Le fragment recueilli est récupéré dans du tampon PBS ou de l'eau distillée stérile.

2.1.1. Conservation des prélèvements

Les prélèvements doivent être acheminés au laboratoire et techniques le plus rapidement possible. Si leur examen est différé il faut les conserver à l'abri de la lumière, à une température comprise entre 2 et 8°C durant une période ne dépassant pas 3 jours surtout si une mise en culture est programmée [4].

2.1.2. Transport des échantillons :

Lorsque les échantillons sont envoyés à un laboratoire externe, il est nécessaire d'utiliser un triple emballage :

- Récipient primaire : tube stérile étanche fermé hermétiquement avec une étiquette portant le nom l'identifiant du patient, la date, l'heure et lieu du prélèvement ainsi que la nature exacte de l'échantillon

- Emballage secondaire, protégeant le récipient primaire : boîte ou sachet en plastique étanche renfermant du papier absorbant en quantité suffisante pour pallier à une éventuelle fuite ou rupture du tube
- Emballage tertiaire ou extérieur : boîte en carton rigide portant le pictogramme « substance biologique de catégorie B ».

Cet emballage externe doit comporter le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du laboratoire destinataire ainsi que le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de l'expéditeur [5].

2.2. Méthodes de diagnostic :

2.2.1. Tests moléculaires rapides (TMR) :

Ce sont des tests d'amplification génique permettant de détecter l'ADN du MTBC directement sur les échantillons cliniques. Différents tests de complexité variables sont présents sur le marché, un seul est actuellement validé pour le diagnostic des tuberculoses extrapulmonaires et de la tuberculose ganglionnaire, c'est le test GeneXpert [1,2].

❖ Tests Xperts :

Deux versions sont disponibles : Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF ultra [6].

Ces 2 tests d'amplification génique multiplexe permettent de détecter simultanément MTBC et la résistance à la rifampicine. Ils sont réalisés sur un même automate. Ils peuvent être réalisés sur une aspiration ganglionnaire ou sur un broyat de tissus, ou sur des prélèvements respiratoires.

Le test MTB/RIF ultra est plus sensible que la version MTB/RIF. Il est particulièrement indiqué dans le diagnostic des formes extrapulmonaires et ganglionnaires en particulier.

En plus des différents résultats donnés par le test Xpert MTB/RIF, la version Ultra donne un résultat « Trace » correspondant à la plus faible charge de bacilles détectables. Cette grande sensibilité s'accompagne d'une spécificité moindre, du fait que ce résultat « trace » peut correspondre à des antécédents de tuberculose traitée durant les 5 dernières années (Tableau 1).

Actuellement, l'OMS recommande le test Xpert ultra comme **test initial** de diagnostic de la tuberculose ganglionnaire [1,6]. La sensibilité du GeneXpert MTB/RIF dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire, comparativement au MRS et au CRS est respectivement de 89% et 81% (MRS : Microbiological Ref Standard CRS : Composite Ref Standard) [7,8].

Quel que soit la version, ces tests Xperts ne conviennent pas pour le suivi du traitement d'une tuberculose.

Tableau 1 : Interprétation des tests Xpert pour le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire [1,2]

Résultat	Interprétation et Conduite à tenir
Erreur/Invalide/ Pas de résultat	♦ Réaliser un 2 ^{ème} test si forte suspicion, si échantillon disponible
MTB non détecté	♦ Réaliser un 2 ^{ème} test si forte suspicion, si échantillon disponible ♦ Réaliser une culture, si échantillon disponible
MTB détecté, Résistance à la RIF non détectée	♦ Réaliser une culture, identification et un antibiogramme ou des tests moléculaires complémentaires pour déterminer la sensibilité aux autres antituberculeux *
MTB détecté, Résistance à la RIF détectée	♦ Évaluer les facteurs de risque de résistance à la RIF (RR) - Risque élevé de RR : traiter comme TB-MDR/RR) - Risque faible de RR : réaliser un 2 ^{ème} test sur un nouvel échantillon, traiter selon le résultat obtenu ♦ Mettre en culture, identification et pDST et gDST (Xpert MTB/XDR, LPA si, séquençage) pour déterminer la sensibilité aux autres antituberculeux
MTB détecté, Résistance à la RIF indéterminée	♦ Réaliser un 2 ^{ème} test si forte suspicion de résistance ♦ Si le résultat reste indéterminé, traiter comme TB sensible ♦ Réaliser une culture et des tests de sensibilité
MTB détecté «trace», Résistance à la RIF indéterminée	♦ Considérer comme positif ♦ Confirmer par la culture (milieu liquide de préférence) ♦ Réaliser un antibiogramme ou un autre test de sensibilité génotypique si forte suspicion de résistance à la RIF ou à un autre antituberculeux ♦ Adapter le traitement

* Important si des antécédents de traitement sont signalés

MTB : *Mycobacterium tuberculosis* ; **RIF** : Rifampine ; **TB** : Tuberculose ; **RR** : Résistance à la Rifampicine ; **MDR** : Multi-drug resistant ; **XDR** : Extensively drug-resistant

2.2.2. Examen microscopique :

Cet examen permet de détecter des bacilles Acido-Alcool-Résistants « BAAR » sur des frottis colorés au préalable par la méthode de Ziehl Neelsen. Les frottis sont réalisés à partir de l'aspiration ou de la biopsie ganglionnaire.

La sensibilité de la microscopie dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire est faible (10%-40%) avec une limite de détection de 10⁴ bactéries/ml d'échantillon.

La microscopie Fluorescente à diode électroluminescente « LED » après coloration à l'auramine permet d'améliorer le diagnostic de 10% tout en permettant une lecture plus rapide. Elle est actuellement recommandée pour le diagnostic microscopique de la tuberculose [10].

Quel que soit la technique utilisée, cet examen ne permet pas de différencier les mycobactéries du MTBC des mycobactéries non tuberculeuses ; ni de distinguer les bactéries viables des non viables, ni de présager de la sensibilité des germes.

Bien que son intérêt dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire reste limité, cet examen garde sa place surtout si le geneXpert n'est pas disponible.

2.2.3. Culture :

La mise en culture des échantillons prélevés peut se faire sur milieu solide de Lowenstein-Jensen ou sur milieu liquide MGIT (Mycobacterial Growth Indicator Tube) manuel ou automatisé, après un traitement adéquat (Décontamination, homogénéisation...). La culture améliore le diagnostic de 30 à 50% par rapport à la microscopie.

La culture en milieu liquide constitue la méthode de référence en matière de diagnostic de la tuberculose ; elle est plus rapide et plus sensible que la culture en milieu solide mais beaucoup plus coûteuse. Son apport dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire est considérable et doit être envisagé à chaque fois que les conditions des laboratoires le permettent : laboratoires spécialisés où les conditions de sécurité et les procédures d'assurance qualité sont mises en place.

La culture permet de :

- confirmer le diagnostic lorsque les autres tests sont négatifs ou non concluants (microscopie, TMR) ;
- identifier les différentes espèces au sein du MTBC : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. caprea*... et les différencier des mycobactéries non tuberculeuses ;
- compléter les investigations bactériologiques par des tests phénotypiques ou génotypiques de sensibilité aux antituberculeux quand les premiers tests réalisés directement sur les prélèvements n'ont pas abouti ;
- confirmer les échecs thérapeutiques éventuels.

2.2.4. Identification des mycobactéries :

L'identification des mycobactéries des MTBC peut se faire après isolement du germe par la détection de l'Antigène MPT64 ou par des tests moléculaires ou encore par spectrométrie de masse. Elle permet de préciser la place de *M. bovis* dans cette forme de tuberculose.

Différentes études tunisiennes révèlent que cette espèce est largement prédominante dans les formes ganglionnaires avec plus de 75% des cas [10,11].

Détection de l'Antigène MPT64 : Antigène spécifique du complexe tuberculosis à l'exception de *M. bovis* BCG ; C'est un test immunochromatographique rapide (15mn), qui est réalisé à partir d'une culture en milieu solide ou liquide [12].

Identification moléculaire : A partir de l'isolat, l'ADN est extrait, amplifié puis révélé à l'aide d'une technique d'hybridation sur bandelette. Cette technique permet de différencier le MTBC des MNT et de spécifier l'espèce de Mycobactérie en cause *M. bovis*, *M. tuberculosis*, *M. caprea*...Les délais du test sont de 1 à 2 jours.

Spectrométrie de masse « MALDI-TOF » : Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight : qui permet une identification rapide des espèces de Mycobactéries après culture en 1 à 2 heures [13].

Les tests d'identification phénotypiques basés sur les caractères cultureux (vitesse et T° de croissance, pigmentation), biochimique (Niacine, catalase...) et de sensibilité à différentes substances (TCH, PNB, Pyrazinamide, Cyclosérine) sont actuellement délaissés vue leur lenteur (1 à 2 mois après l'obtention d'une culture).

2.2.5. Test de sensibilité aux antibiotiques :

La détermination de la sensibilité aux antituberculeux doit être réalisée si une résistance à la Rifampicine est détectée par un TMR. Dans ce cas, un test Xpert XDR permet de détecter sur le prélèvement des mutations associées à une résistance à l'isoniazide (H), aux fluoroquinolones (FLQ), aux médicaments injectables de deuxième intention (MIDI) (amikacine, kanamycine, capréomycine) et à l'éthionamide (ETH), le tout dans un seul test.

D'autres tests moléculaires d'hybridation sur bandelette Line Probe Assay « LPA » peuvent aussi être utilisés. L'antibiogramme permet sur les cultures de compléter les résultats de sensibilité à tous les antituberculeux recommandés [13].

La figure 1 résume les différentes étapes du diagnostic microbiologique d'une tuberculose ganglionnaire

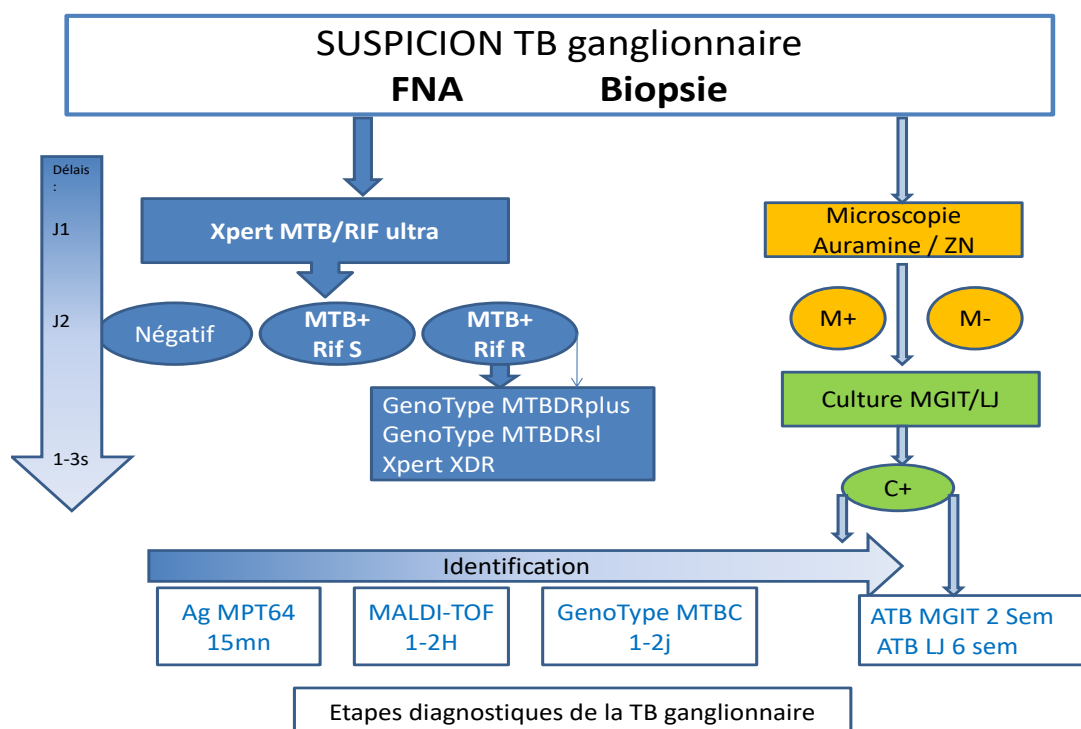


Figure 1 : Différentes étapes du diagnostic microbiologique d'une tuberculose ganglionnaire

Le tableau 2 décrit les délais et les indications des différentes méthodes de diagnostic.

Tableau 2 : caractéristiques des différentes méthodes de diagnostic

Tests	Délais moyens des résultats	Indications
Xpert MTB/RIF	110 mn	Test initial de diagnostic recommandé
Xpert MTB/RIF ultra	< 80 mn	Test initial de diagnostic recommandé
Xpert XDR	<90 mn	Si une résistance à la RIF est détectée
Microscopie	2 Heures	Test initial si GeneXpert non disponible
Culture liquide MGIT /solide LJ	16 j / 29j	A chaque fois qu'elle est possible
Identification :		
- Antigène MPT64	15mn après culture+	
- LPA GenoType <i>MTB</i>	2 j après culture +	Diagnostic différentiel avec les MNT
- MALDITOF	1-2 H après culture	Diagnostic de l'espèce
Tests de sensibilité :		NRL
- Antibiogramme MGIT/ LJ	2-6 semaines après	- Tous les antituberculeux
-LPA- GenoType MTBDR plus V2	culture+	- Résistance à l'INH, et à la RIF
- LPA- GenoType MTBDRsl	1-2j après culture	- Souches RR ou MDR - Détection de
	1-2j après culture	la résistance aux fluoroquinolones et
		aux drogues injectables
		- Détection de la totalité des
tNGS, WGS	Après culture	mutations responsables de résistances
		- Épidémiologie des souches
		NRL - SRL

MTB : *Mycobacterium tuberculosis* ; **RIF** : Rifampine ; **TB** : Tuberculose ; **MDR** : Multi-drug resistant ; **XDR** : Extensively drug-resistant ; **MNT** : Mycobactéries non tuberculeuses; **INH** : Isoniazide ; **NRL** : National reference laboratory; **SRL**: Supranational reference laboratory

Références

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva 2021.
2. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Médecins Sans Frontières et Partners in Health. Tuberculose. Guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé- Septembre 2023 978-2-37585-223-1
4. Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2021-2022. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019720>
5. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva 2017.
6. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG, Steingart KR : Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.: CD012768. DOI: 10.1002/14651858.CD012768.pub2.
7. Bouzouita I et al Usefulness of Xpert MTB/ RIF Ultra for rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in Tunisia -Nature Scientific Reports | (2024) 14:2217 | Vol:.(1234567890)
8. Ghariani A et al. Diagnosis of lymph node tuberculosis using the GeneXpert MTB/RIF in Tunisia. International Journal of Mycobacteriology4 (2015) 270–275.
9. Steingart K et al, Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis : a systematic revue. Lancet Infect Dis, 570-581
10. Kumar et al 2011 MPT64 Antigen Detection for rapid confirmation of M.tuberculosis isolates. BMC Research Note 4(1)79
11. El Khéchine et al (2011) Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass spectrometry identification of Mycobacteria in routine clinical practice- PloS One,6(9),e24720
12. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis

3. Diagnostic anatomopathologique

3.1. Examen cytologique

Rachida BOUATAY, Manel NJIMA, Jamel KOUBAA

Le diagnostic de la forme ganglionnaire de la tuberculose est difficile en raison des techniques conventionnelles limitées [1-3]. La cytoponction constitue un moyen diagnostique simple, peu coûteux, et fiable, pouvant être réalisé en ambulatoire. Le rendement satisfaisant de la cytologie, sa rapidité et son innocuité la placent comme le moyen diagnostique de choix dans les pays d'endémie tuberculeuse et à faibles ressources ce qui permet d'éviter le recours à la cervicotomie, acte plus invasif et coûteux [4].

3.1.1. Prélèvement cytologique :

Il est recommandé d'utiliser des aiguilles de 25 gauges (0,5 mm de diamètre) et 15 mm de longueur. La cytoponction se fait sans aspiration avec un à trois passage(s) par ganglion ponctionné. Les étalements réalisés sont séchés à l'air et colorés par le May Grünwald Giemsa (MGG).

3.1.2. Données cytopathologiques :

La démarche diagnostique devant les ADP cervicales, en particulier dans les pays à faibles ressources et endémiques de tuberculose, a vu la cytoponction s'imposer comme la première technique d'investigation en raison de sa simplicité, son faible coût et sa fiabilité [3, 5].

Les indiens ont acquis une large expérience pour le cytodagnostic de la tuberculose et de ce fait ils ont proposé plusieurs classifications, telle que la classification de Das et al. [6] en 3 types que nous utilisons dans la pratique :

- Type I: Granulome épithélioïde sans nécrose
- Type II: Nécrose et granulome épithélioïde (Figure 1 [7])
- Type III: Nécrose sans granulome épithélioïde

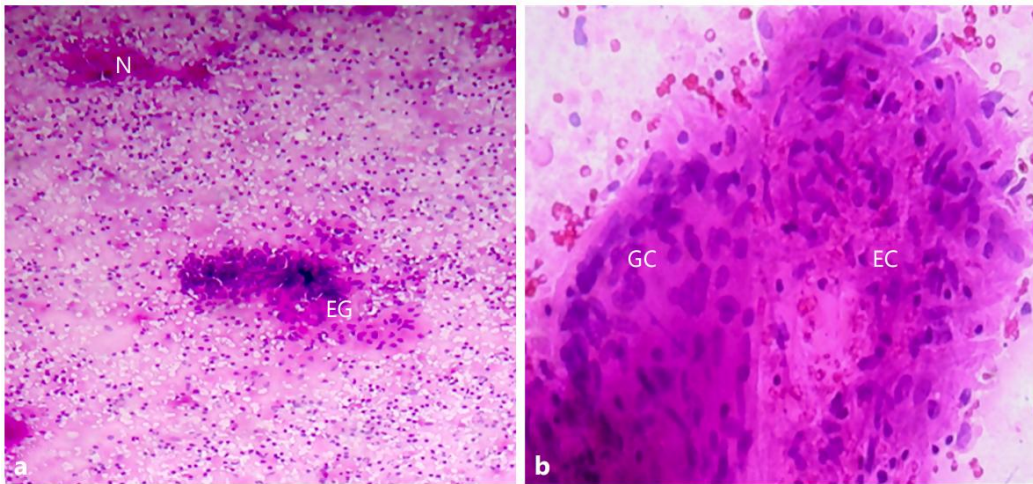


Figure 1.a Lymphadénite granulomateuse montrant un granulome épithélioïde (EG) avec nécrose caséreuse (N). MGG. ×40. b granulome épithélioïde : cellules épithélioïdes (EC) et cellules géantes (GC). MGG. ×100 [7].

D'autres auteurs rajoutent une quatrième catégorie de cellules épithélioïdes isolées [7] ou de nécrose « atypique » riche en polynucléaires ou en macrophages spumeux [4].

Un cytodagnostic certain de tuberculose, comme en histologie, repose sur la présence de granulomes épithélioïdes associés à de la nécrose caséreuse typique avec ou sans cellules géantes multinucléées (type II de Das) avec une sensibilité qui varie de 88 à 98% et une spécificité qui varie entre 48,8% et 100% [5, 8, 9].

Les catégories qui posent le plus de difficultés diagnostiques sont les types I & III. Ces cas peuvent être à l'origine de faux positifs qui sont expliqués par la spécificité non absolue des granulomes épithélioïdes et de la nécrose pris isolément. Dans la littérature, les taux de faux positifs varient entre 1% et 15% [9]. Les granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséreuse peuvent être observés dans de nombreuses affections d'origine infectieuse (autres mycobactérioses, toxoplasmose, maladie des griffes de chat...) ou non (sarcoïdose). La nécrose isolée doit être distinguée d'une nécrose tumorale ou suppurée. La présence uniquement d'une nécrose d'allure caséreuse ou des granulomes épithélioïdes seuls avec un contexte clinique évocateur (IDR positive) étaient des arguments de présomption assez forts pour le diagnostic de tuberculose, mais nous avons constamment suggéré de refaire la cytoponction pour confirmer cette présomption. Dans ces formes douteuses, la coloration de Ziehl et parfois la culture peuvent être utiles au diagnostic.

Pour Das [6], la coloration de Ziehl a été positive dans 60% des cas de type III (nécrose isolée). Ce taux atteint 94% dans la série de Chand [4] pour le même type de cytologie. Cette technique est par contre peu contributive dans les cytologies de type I (granulomes isolés) où la positivité varie de 0 à 3 % [5,4,8].

3.1.3. Performance diagnostique de la cytoponction à l'aiguille fine :

La cytoponction s'est avérée très sensible et spécifique dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire avec une précision de 83 à 94 % [10].

Dans une série tunisienne, ayant colligé 131 cas, les taux de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de la cytoponction à l'aiguille fine pour la tuberculose étaient respectivement de 83,3 %, 83,3 %, 78,9 % et 86,9 % [11].

Dans une autre série tunisienne, ayant étudié 426 cytoponctions réalisées pour tuberculose ganglionnaire, l'efficacité de la cytologie par rapport à l'histopathologie comme méthode de référence s'est avérée bonne, avec une sensibilité de 96,77 %, une spécificité de 100 %, une VPP de 100 % et une VPN de 96,67 % [3]. En comparaison avec la bactériologie comme méthode de référence, la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN étaient respectivement de 97,44%, 100%, 100% et 91,67 % [3].

La cytologie est un test plus sensible pour le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire que la coloration de Ziehl-Neelsen (ZN). La cytologie a montré une concordance modérée avec le test GeneXpert. Kumbi, H. et al recommandaient le test GeneXpert MTB/RIF sur aspiration à l'aiguille fine, de préférence à la cytoponction simple pour le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire afin d'éviter des faux négatifs [12].

Plus récemment, il a été démontré que les blocs cellulaires issus de l'aspiration par l'aiguille fine peuvent être combinés avec immunomarquage anti-MPT64. Ce test de détection de l'antigène MPT64 a obtenu de meilleurs résultats que les tests ZN et que la cytologie simple dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire. C'est un test robuste, simple et relativement rapide et permet de réduire le recours à des biopsies ou des adénectomies diagnostiques [13].

Le taux des cytoponctions non diagnostiques selon la littérature varie de 0,9 à 48 % [11].

La négativité de la cytologie est généralement due à un problème d'échantillonnage. Le ganglion peut être partiellement atteint notamment à un stade précoce de la maladie, les granulomes peuvent être petits et localisés au niveau d'une partie du ganglion. On peut aussi avoir un faux négatif lorsqu'on ponctionne un ganglion réactionnel. La ponction de différents ganglions chez un patient présentant multiples adénopathies pourrait diminuer aussi le nombre de faux négatifs. La multiplication des ponctions avec changement du site de ponction au sein d'un même ganglion a pour but de diminuer le nombre de faux négatifs. La fibrose ou la nécrose étendue trouvée dans la tuberculose ganglionnaire peut aussi expliquer le taux de cytoponctions non contributives.

Le guidage échographique améliore l'efficacité diagnostique de la cytoponction à l'aiguille fine et réduit le taux de non-diagnostic [11].

Références

1. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Tritar F, Gamara D. Le guide national de prise en charge de la tuberculose édition 2018 [Internet]. 2018.
3. Rammeh S, Romdhane E, Arfaoui Toumi A, Houcine Y, Lahiani R, Sassi A, Mardassi H, Ben Salah M, Ferjaoui M. Efficacy of Fine-Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Tuberculous Cervical Lymphadenitis. *Acta Cytol.* 2018;62(2):99-103.
4. Chand P, Dogra R, Chauhan N, Gupta R, Khare P. Cytopathological Pattern of Tubercular Lymphadenopathy on FNAC: Analysis of 550 Consecutive Cases. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(9): FC16-9.
5. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries.* 2012;12(1):6-12.
6. Das DK, Bhambhani S, Pant JN et al. Superficial and deep seated tuberculous lesions: fine-needle aspiration cytology diagnosis of 574 cases. *Diagn Cytopathol* 1992; 8:211-5.
7. Gupta SK, Chugh TD, Sheikh ZA, Rubah NA. Cytodiagnosis of tuberculous lymphadenitis. A correlative study with microbiologie examination. *Acta Cytol* 1993; 37(3):329-32.
8. Hashmi AA, Naz S, Ahmed O, Yaqeen SR, Irfan M, Kamal A, Faridi N. Utility of Fine Needle Aspiration Cytology in the Evaluation of Lymphadenopathy. *Cureus.* 2020 Dec 9;12(12):e11990.
9. Atnafu A, Wassie L, Tilahun M, Girma S, Alemayehu M, Dereje A, Assefa G, Desta T, Agize H, Fisseha E, Mengistu Y, Desta K, Bobosha K. Cytomorphological patterns and clinical features of presumptive tubercular lymphadenitis patients and their comparison with bacteriological detection methods: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2024 Jul 9;24(1):684.
10. Khan K. Impact of fine needle aspiration cytology strategy implemented at the microscopy center level for diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Indian J Tuberc.* 2024;71(3):269-75. doi: 10.1016/j.ijtb.2023.05.006. Epub 2023 May 13. PMID: 39111934.
11. Sellami M, Charfi S, Chaabouni MA, Mrabet S, Charfeddine I, Ayadi L, et al. Fine needle non-aspiration cytology for the diagnosis of cervical lymph node tuberculosis: a single center experience. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85:617-22
12. Kumbi, H., Ali, M.M. & Abate, A. Performance of fine needle aspiration cytology and Ziehl-Neelsen staining technique in the diagnosis of tuberculosis lymphadenitis. *BMC Infect Dis* 24, 633 (2024).
13. Ulain N, Ali A, Khan M, Ullah Z, Shaheen L, Shareef N, et al. Improving diagnosis of tuberculous lymphadenitis by combination of cytomorphology and MPT64 immunostaining on cell blocks from the fine needle aspirates. *PLoS ONE.* 2022; 17(10): e0276064.

3. Diagnostic anatomopathologique

3.2. Examen histologique

Raja JOUINI, Imen HELAL, Ehsen BEN BRAHIM, Aschraf CHADLI

La tuberculose ganglionnaire pose un véritable challenge diagnostique pour le pathologiste. En effet, la rentabilité diagnostique de la cytologie, dépend de l'expérience de l'opérateur et du cytopathologiste d'une part et de l'architecture et de la taille du ganglion ponctionné d'autre part [1]. Ainsi, l'examen histologique du ganglion, par la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires centrés de nécrose caséeuse, constitue le « Gold Standard » du diagnostic anatomopathologique de la tuberculose ganglionnaire [2,3].

Ces lésions sont dues aux réactions d'immunité cellulaire induites par la présence du bacille de Koch (BK) [4]. Toutefois, ces bacilles restent difficiles à visualiser sur des coupes tissulaires, vraisemblablement en rapport avec le caractère paucibacillaire, lié à la mauvaise oxygénation des ganglions et au mécanisme de défense à médiation cellulaire à ce niveau [5].

3.2.1. Prélèvements ganglionnaires :

L'analyse anatomopathologique doit porter sur une pièce d'adénectomie complète permettant d'explorer la totalité du ganglion [6]. La biopsie chirurgicale partielle est à éviter, car le risque de faux négatifs est élevé d'autant plus qu'elle expose à la fistulisation. Cette technique n'est indiquée que si le ganglion est adhérent aux structures nobles ce qui rend son exérèse impossible.

L'analyse anatomopathologique peut porter également sur une biopsie à l'aiguille fine [3].

3.2.2. Données macroscopiques :

Macroscopiquement, le ganglion peut être volumineux mais il s'agit le plus souvent d'un magma de plusieurs ganglions, réunis en une masse unique. A la coupe, on note des plages arrondies plus ou moins étendues de nécrose molle, blanc jaunâtre comparable à du fromage blanc d'où son nom : le caséum (Figure 1).

Cette nécrose peut se dessécher, se calcifier ou au contraire se ramollir, prenant l'aspect de pus grumeleux. Elle peut cependant manquer et la surface de section montre alors plusieurs petits nodules transparents au sein du parenchyme ganglionnaire [7].

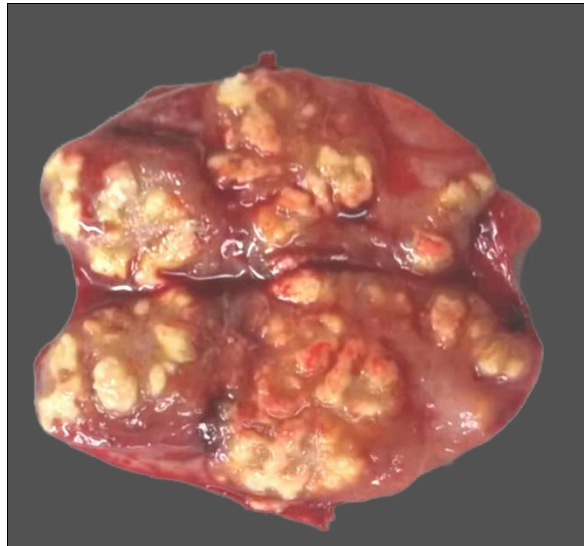


Figure 1 : Tuberculose ganglionnaire : plages étendues de nécrose caséeuse

3.2.3. Données histologiques :

Différentes variétés histologiques peuvent être individualisées. On distingue principalement la lymphadénite tuberculeuse caséeuse et la lymphadénite tuberculeuse granulomateuse épithélioïde et géantocellulaire [8].

La forme caséeuse se caractérise par la présence de larges plages de nécrose souvent confluentes, pouvant occuper et détruire tout un ganglion. Cette nécrose apparaît comme un matériel homogène, acellulaire, très éosinophile, sans structure reconnaissable (Figure 2). Au début, en périphérie, cette nécrose est riche en débris nucléaires, qui disparaissent ensuite. Une couronne de cellules épithélioïdes se développe autour de la nécrose caséeuse, adoptant une disposition palissadique et réalisant la forme caséofolliculaire (follicule=granulome). Des cellules géantes multinucléées de type Langhans s'associent aux cellules épithélioïdes. Des lymphocytes essentiellement T s'insinuent entre les cellules épithélioïdes.

Selon l'état d'immunodépression du sujet, cette forme caséofolliculaire va évoluer vers une forme fibro-caséeuse, où une fibrose hyaline apparaît autour du caséum, remplaçant progressivement la couronne épithélioïde, réalisant ainsi une sorte de capsule interne [6].

Dans la nécrose caséeuse, l'apparition d'un grand nombre de polynucléaires neutrophiles témoigne de son ramollissement et peut en imposer pour une lymphadénite granulomateuse abcédée. Ce phénomène précède la liquéfaction puis la fistulisation avec évacuation du caséum à travers les parties molles vers la peau [6].

Quant à la forme granulomateuse, appelée encore « folliculaire » épithélioïde et géantocellulaire, elle se caractérise par la présence de multiples granulomes de taille variable, arrondis et confluent, faits de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de type Langhans.

La nécrose dans cette forme est minime voire absente ce qui rend la distinction entre tuberculose et sarcoïdose impossible sur l'examen anatomopathologique seul (Figure 3) [6].

3.2.4. Coloration spéciale :

La coloration standard à l'hématoxyline-éosine ne permet pas de présenter une preuve de la présence du bacille acido alcool résistant (BAAR) ou spécifiquement du BK. La coloration de Ziehl-Neelsen, faisable sur coupes histologiques, permet la mise en évidence du BK dans 21,5 à 53,9% des cas. Ces germes prennent une teinte rouge dans un fond bleu à vert pâle [9].

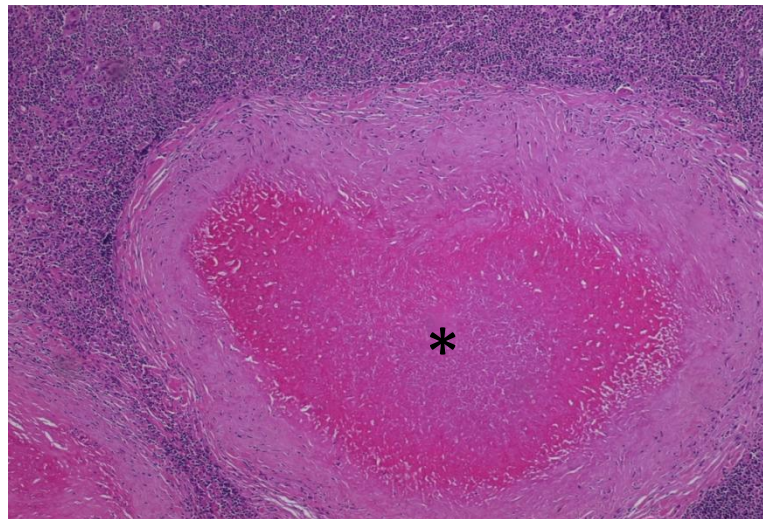


Figure 2 : Tuberculose caséofolliculaire : le follicule est centré par une nécrose caséuse (*) (Hématoxyline-Éosine x 200)

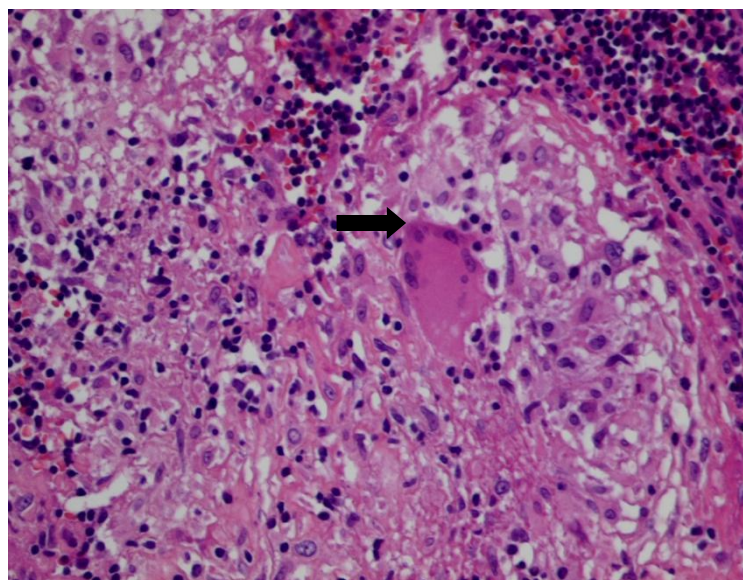


Figure 3 : Forme folliculaire de la tuberculose : granulome épithélioïde et géantocellulaire (flèche) sans nécrose caséuse (Hématoxyline-Éosine x 400)

Selon la variété histopathologique, la probabilité de mettre en évidence des BAAR est plus élevée dans les formes caséofolliculaires (76,19%) que dans les formes folliculaires (43,19%), avec une valeur prédictive positive médiocre (46,38%) et une valeur prédictive négative assez élevée (83,05%). Par ailleurs, la sensibilité du test est de 79,19% et la spécificité est de 58,98%. Ces valeurs sont nettement faibles pour la forme folliculaire [9].

3.2.5. Diagnostic différentiel :

Plusieurs lésions peuvent simuler morphologiquement une tuberculose par la formation de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires [10] dont nous citons :

- la lymphadénite granulomateuse de la sarcoïdose qui constitue le principal diagnostic différentiel de la tuberculose. Elle réalise des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires de petite taille, non confluents et sans nécrose caséuse.
- la lymphadénite granulomateuse abcédée représentée principalement par la maladie des griffures de chat où les granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sont centrés par une nécrose suppurative.
- la lymphadénite tuberculoïde des mycobactérioses atypiques où diverses mycobactéries atypiques peuvent réaliser des lymphadénites granulomateuses épithélioïdes avec même une nécrose mimant la nécrose caséuse. Seuls les tests bactériologiques et la technique de polymérisation en chaîne (PCR) permettent d'identifier le type précis de mycobactérie.

- Les critères du diagnostic anatomopathologique de la tuberculose ganglionnaire :
 - ✓ **Macroscopiques** : présence de caséum
 - ✓ **Histologiques** : présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires associés à une nécrose caséuse caractéristique
- Le bacille de Koch peut être mis en évidence par la coloration spéciale de Ziehl-Neelsen sur les coupes histologiques.
- L'OMS recommande l'usage de la PCR, en particulier les tests Xpert et Xpert Ultra, comme première ligne pour diagnostiquer la tuberculose. Réalisables sur des échantillons fixés, ces tests sont utiles quand l'histologie est non concluante.

Références

1. Rammeh S., Ben Rejeb H., M'farrej M.K., Znaidi N., Farah F., Ferjaoui M., et al. Cervical node fine needle aspiration: factors influencing the failure rate. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale*. 2014;115:85-87.
2. Meghji S, Giddings CE. What is the optimal diagnostic pathway in tuberculous lymphadenitis in the face of increasing resistance: Cytology or histology? *American Journal of Otolaryngology*. 2015 ;36(6) : 781-5.
3. Yanqin S, Likui F, Bo Y, Xudong X, Guocan Y, Lihong Z. The role of core needle biopsy pathology combined with molecular tests in the diagnosis of lymph node tuberculosis. *Infect Drug Resist*. 2022 ; 2:335-45.
4. Morcillo N. Tuberculosis in children. In: Palomino JC, Leão SC, Ritacco V (eds), *Tuberculosis 2007. From basic science to patient care*, 1st edition, 2007, 525-58.
5. Marrakchi C, Maaloul I, Lahiani D, Hammami B et all. Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie. *Med Mal Infect*. 2010; 40:119-22.
6. Audouin J, Diebold J, Le Tourneau A, Molina T. *Pathologie ganglionnaire non tumorale*. France : Elsevier Masson ; 2007.
7. Samuelson J. Maladies infectieuses. In : Cotran RS, Kumar V, Collins T, dir. *Robbins Anatomie Pathologique. Bases morphologiques et physiopathologiques des maladies*. Italie : Piccin Nuova Libreria S.p.A : 2000. p. 401-88.
8. Mfinanga SG, Sviland L, Chande H, Mustafa T, Mørkve O. How does clinical diagnosis of mycobacterial adenitis correlate with histological findings? *East Afr J Public Health*. 2007;4:47-50.
9. Sando Z, KamgaGH, Fewou A, KabeyeneOkono A et all. Apport de la coloration de Ziehl-Neelsen sur coupes histologiques dans le diagnostic de tuberculose ganglionnaire. *Health Sci. Dis*: 2015 ;16 :1-4.
10. Tahseen S, Ambreen A, Ishtiaq S, Khanzada FM, Safdar N, Sviland L, Mustafa T. The value of histological examination in the diagnosis of tuberculous lymphadenitis in the era of rapid molecular diagnosis. *Sci Rep*. 2022 May 27;12(1):8949.

4. Intradermoréaction à la tuberculine

Khalil GNABA, Wed EL ABED

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR), mise au point par Mantoux en 1910, constitue le test diagnostique le plus ancien encore employé pour la détection d'une infection par du MTBC [1-3].

4.1. La tuberculine :

Dérivé protéinique purifié (DPP ou PPD = Purified Protein Derivative) issu d'une culture de MTBC [4].

4.2. L'intradermo-réaction :

Consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine PPD, soit 5 unités de tuberculine liquide [4].

L'injection doit être strictement intradermique et exsangue. La réalisation de l'injection intradermique fait apparaître immédiatement une papule qui témoigne d'une bonne réalisation technique [4].

Cette injection induit une réaction de type hypersensibilité retardée, caractérisée par une infiltration lymphocytaire locale en réponse à la reconnaissance antigénique par les lymphocytes T sensibilisés.

En Tunisie, l'IDR est considérée comme positive lorsque l'induration au point d'injection a un diamètre supérieur à 10mm. Un diamètre supérieur à 5 mm ou plus constitue un fort argument en faveur d'une tuberculose chez les personnes immunodéprimées [5].

Une étude multicentrique faite en Tunisie a montré que l'IDR à la tuberculine réalisée dans 791 cas a révélé une induration supérieure ou égale à 5mm dans 77,54% des cas [6].

La sensibilité de ce test varie dans la littérature entre 78% et 95%. La spécificité varie de 73 à 87% pour la tuberculose ganglionnaire [7,8].

4.3. Limites de l'intradermoréaction :

La solution de tuberculine contient un grand nombre d'antigènes (près de 200), dont la plupart sont communs à *M. tuberculosis*, *M. Bovis* (BCG) et aux mycobactéries de l'environnement : une réaction positive au test peut donc être provoquée par une vaccination antérieure au BCG ou un contact avec des mycobactéries de l'environnement et rend la spécificité du test faible [9,10].

En outre, la technique de mise en place de la tuberculine et de lecture de la réaction peut être associée à plusieurs erreurs techniques (par exemple, injection dans la mauvaise couche de peau, fuites de liquide, évaluation subjective de la réaction cutanée avec des erreurs intra- et inter-observateurs). Plusieurs conditions peuvent diminuer la réactivité de la peau, comme les infections virales, la dépression immunitaire, l'âge jeune et l'âge avancé. La répétition du test peut provoquer une augmentation artificielle de la taille de la seconde réaction (l'effet dit « booster ») [10].

- En Tunisie, l'IDR est considérée comme positive lorsque l'induration au point d'injection a un diamètre supérieur à 10 mm.
- La sensibilité du test IDR varie dans la littérature entre 78 et 95%. La spécificité varie de 73 à 87% pour la tuberculose ganglionnaire.

Références

1. Ben Bechir M, Hamdi B, Louhaichi S, Ferchichi M, Khalfallah I, Belkhir S, et al. Approche diagnostique de la tuberculose de l'enfant dans une série tunisienne. *Rev Mal Respir Actual*. 1 janv 2021;13(1):224.
2. Nouira M, Ayedi Y, Ben Rayana H, Fourati R, Abid F, Gamara D, et al. Intérêt de la courbe ROC pour choisir le « cut-off » de l'intradermoréaction à la tuberculine. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 août 2022;70:S238-9.
3. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predict...: Ingenta Connect [Internet]. [cité 24 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2005/00000009/00000003/art00015>
4. Olivier C. L'intradermoréaction à la tuberculine. *Arch Pédiatrie*. juin 2000;7:S559-64.
5. Yan M, Campbell JR, Marras TK, Brode SK. Tests cutanés à la tuberculine et tests de libération de l'interféron γ pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse. *CMAJ*. 11 sept 2023;195(35):E1196-7.
6. Chahed H, Mrabet A, Hariga I, Mbarek C, Tiouiri H. Tuberculose ganglionnaire cervicale en Tunisie Etude multicentrique. *Auteurs*. 2015:134.
7. Britton WJ, Gilbert GL, Wheatley J, Leslie D, Rothel JS, Jones SL, et al. Sensitivity of human gamma Interferon assay and tuberculin skin testing for detecting infection with mycobacterium tuberculosis in culture positive tuberculosis patients. *Tuberculosis*. 2005;85(3):137-45.
8. Ahuja A, Ying M, Yuen YH, Metreweli C. Power doppler sonography to differentiate tuberculous cervical lymphadenopathy from nasopharyngeal carcinoma. *Am J Neuroradiol*. 2001;22(4):735-40.
9. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, et al. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size. *Clin Infect Dis*. 2005;40:211–217. doi: 10.1086/426434.
10. Zellweger JP, Sotgiu G, Corradi M, Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med Lav*. 26 juin 2020;111(3):170.

5. Test de quantification de la libération d'interféron gamma

Imen AYADI, Lilia LAADHAR, Maryam KALLEL-SELLAMI

Les tests de quantification de la libération d'interféron gamma (INF- γ) par les lymphocytes T sensibilisés (en anglais IGRAs : T cell-based INF- γ Release Assays) sont des tests sanguins permettant l'exploration de la réponse immunitaire à médiation cellulaire *in vitro* et qui sont utilisés pour le diagnostic de certaines maladies infectieuses, notamment la tuberculose. Depuis ces dernières années, ces tests sont de plus en plus utilisés comme outils alternatifs pour le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire.

En effet, le contact avec le MTBC déclenche une cascade de réponses immunitaires à l'origine de l'activation des lymphocytes Th1 et la sécrétion des cytokines. Le taux d'interféron- γ (INF- γ), l'une des cytokines produites par les lymphocytes Th1, augmente suite à l'infection par MTBC. Ainsi les tests IGRAs ont pour objectif de quantifier cette cytokine (INF- γ) libérée par les lymphocytes Th1 circulants après leur stimulation par des protéines purifiées de MTBC [1].

5.1. Principes des tests IGRAs :

Les IGRAs sont des tests d'immunodiagnostic (*ex-vivo*) utilisant un mélange de peptides d'antigènes de MTBC pour stimuler les lymphocytes du patient après un prélèvement de sang total sur tube hépariné. Ces lymphocytes vont sécréter de l'INF- γ qui sera par la suite mesuré.

Les antigènes peptidiques du complexe MTBC utilisés sont les protéines « early secreted antigenic target 6 » (ESAT-6) et « culture filtrate protein 10 » (CFP-10). Ces deux antigènes sont codés par des gènes de la région de différenciation (RD1) qui est spécifique au MTBC et absente dans la plupart des mycobactéries non tuberculeuses, à l'exception de *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum* et même dans la souche du vaccin BCG [2-3].

Deux tests IGRAs sont commercialisés et disponibles dans de nombreux pays : le test QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) (Cellestis/Qiagen®, Carnegie, Australie) et le test T-SPOT.TB (Oxford Immunotec®, Abingdon, Royaume-Uni). Ces deux tests sont approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis [4].

- T-SPOT : Le test T-SPOT.TB est un test *in vitro* qui explore la réponse spécifique des lymphocytes T vis-à-vis des antigènes spécifiques du MTBC. Il est basé sur la technologie Elispot (Enzyme-Linked Immunospot) qui permet de détecter et d'énumérer les lymphocytes capables de produire de l'INF- γ en réponse à cette stimulation antigénique *in vitro*. Ce test nécessite une étape de séparation des cellules mononuclées du sang périphérique à partir du

sang total. Ces cellules sont ensuite incubées avec les peptides ESAT-6 et CFP-10. Le résultat est exprimé en nombre de cellules T produisant de l'IFN- γ (cellules formant des « spots »).

- QFT-Plus : Contrairement au T-SPOT, le QFT est une technique plus simple qui se fait sur sang total et ne nécessite pas une séparation préalable des cellules mononuclées du sang périphérique. Cela explique son utilisation plus répandue. Le sang total est incubé dans des tubes contenant les peptides du MTBC (ESAT-6 et CFP-10) ; le plasma est ensuite collecté pour quantifier l'IFN- γ par une simple technique ELISA. Plusieurs générations de QFT ont été commercialisées, la plus récente étant QFT-Plus et qui est le seul test IGRA utilisé en Tunisie. QFT-Plus repose sur l'utilisation de quatre tubes. Du sang total est récupéré dans chacun des 4 tubes, qui comprennent deux tubes distincts contenant des antigènes spécifiques de MTBC: le tube antigène 1 (TB1) et le tube antigène 2 (TB2), ainsi qu'un tube Nil (uniquement de l'héparine considéré comme témoin négatif) et un tube Mitogène (Phytohaemagglutinine considéré comme témoin positif) (Figure 1). Après une incubation de 16 à 24 heures à 37°C, le plasma est recueilli et utilisé pour le dosage de l'IFN- γ sécrété par les lymphocytes T en réponse aux peptides spécifiques de MTBC.

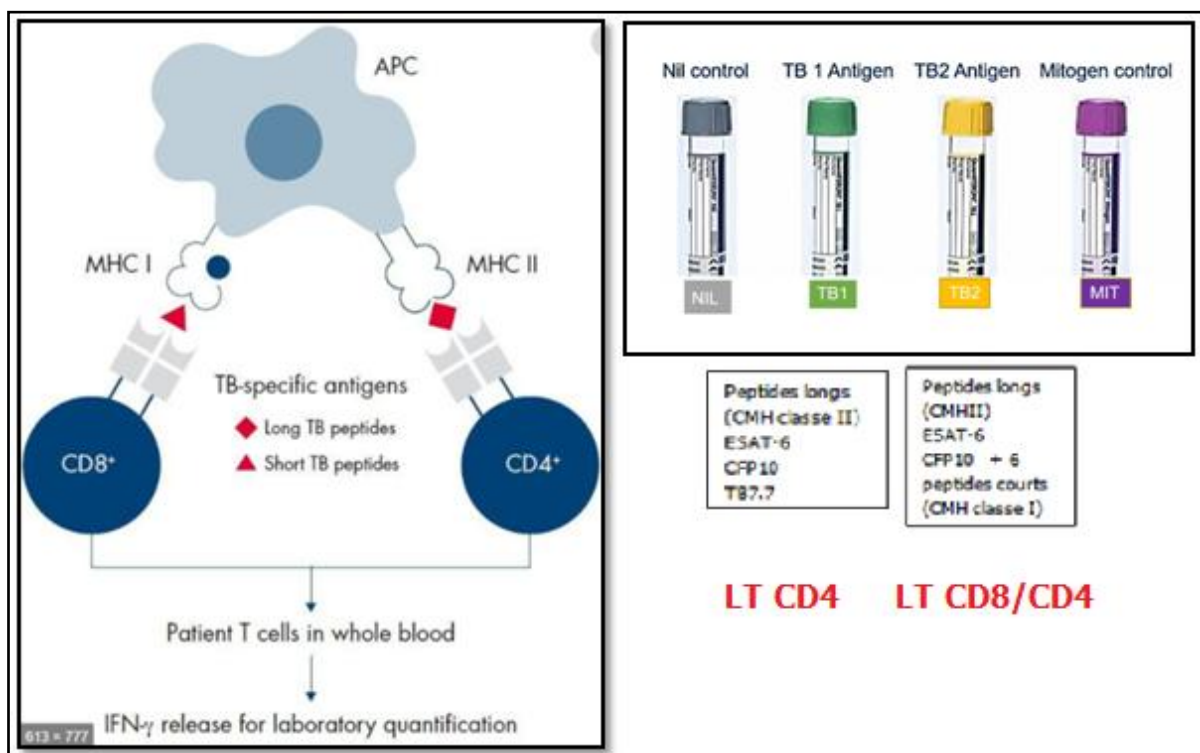


Figure 1 : Principe du test QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus)

(LT : lymphocyte T)

Le tube TB1 contient des peptides longs ESAT-6 et du CFP-10, conçus pour induire une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD4⁺ helper. Par contre, le tube TB2 contient des

peptides courts supplémentaires visant à induire une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T-CD8+ cytotoxiques. Dans l'histoire naturelle de l'infection par MTBC, les lymphocytes T-CD4+ jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'infection par la sécrétion de l'IFN- γ (Fig. 1). Toutefois, des études récentes soutiennent également le rôle des cellules T-CD8+ dans la défense de l'hôte contre MTBC par la production de l'IFN- γ et d'autres cytokines, qui activent les macrophages pour bloquer la croissance du MTBC intracellulaire [5-6].

Après soustraction de la valeur du tube Nil des autres tubes, les taux d'IFN- γ dans le tube TB1 ou TB2 $\geq 0,35$ UI/ml et ≥ 25 % de la valeur du tube Nil sont considérés comme positifs, indiquant un contact avec MTBC. Si la valeur du tube Nil est > 8 UI/ml et/ou la valeur mitogène est < 5 UI/ml, le résultat est considéré comme indéterminé. Selon certains auteurs, si la différence entre les tubes TB2 et TB1 est $\geq 0,6$ UI/ml ou si une réponse exclusive au tube TB2 est observée, une réactivité prédominante des lymphocytes T CD8+ est retenue [7].

5.2. Indications des tests IGRAs :

Le contact avec le MTBC ne conduit pas automatiquement à la tuberculose-maladie reconnaissable par ses symptômes. En effet, cela ne se produit que dans 10% des cas, une minorité d'individus arrive à éliminer le pathogène et pour la majorité, l'infection reste sous forme latente. Au début des années 2000, et suite à l'expansion de l'utilisation des immunosuppresseurs et des biothérapies, notamment des anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) dans les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, maladies inflammatoires intestinales chroniques), un risque accru de réactivation de l'infection tuberculeuse latente a été observé chez les patients sous ce type de traitement. Ce risque a incité les autorités sanitaires dans la plupart des pays à exiger un dépistage de la tuberculose latente avant de commencer ces biothérapies [8].

Les IGRAs, en plus de l>IDR, sont deux tests acceptés mais insuffisants pour l'identification de la tuberculose latente. L>IDR présente plusieurs limites. Des résultats faussement positifs peuvent se voir dus à une infection aux mycobactéries non tuberculeuses ou à la vaccination récente par le BCG [9]. Le QFT-Plus est plus spécifique que l>IDR car il utilise des antigènes qui ne sont pas codés par le génome des souches du vaccin BCG ou de la plupart des espèces des mycobactéries non tuberculeuses, autres que *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. flavescens*. Selon les recommandations de l'OMS, les IGRAs sont actuellement indiqués dans le dépistage de la tuberculose latente en cas d'altération de l'intégrité du système immunitaire cellulaire, comme l'infection par le VIH, la silicose, le diabète, l'insuffisance rénale chronique grave, les candidats à la transplantation, la leucémie, le lymphome et l'utilisation des

immunosuppresseurs comme l'anti-TNF- α , la corticothérapie à long terme et les sujets contacts âgés de moins de 5 ans [8].

Contrairement à la tuberculose latente, l'apport de ce test dans la tuberculose active reste controversé. Selon les recommandations de l'OMS en 2021, sur l'utilisation des IGRAs dans les pays à faible et intermédiaire revenu, ni les IGRAs ni l>IDR ne doivent être utilisés pour le diagnostic de la tuberculose active [8]. Un test IGRA positif doit être suivi des examens complémentaires et d'une évaluation diagnostique de la tuberculose active (par un examen direct, une culture de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR), une radiographie pulmonaire...). Cependant certains auteurs défendent l'intérêt de ce test dans le diagnostic de la tuberculose active. En effet, il a été rapporté que les lymphocytes T-CD8+ spécifiques des ESAT-6 et CFP-10 sont fréquemment plus détectés chez les sujets atteints d'une tuberculose active que chez les sujets atteints d'une forme latente, et peuvent être aussi associés à une exposition récente au MTBC. En outre, des lymphocytes T-CD8+ spécifiques du MTBC ont été également détectés chez des sujets atteints de tuberculose active et coinfectés par le VIH, ainsi que chez des enfants jeunes atteints de tuberculose [10]. Il a été également rapporté que cette réponse T-CD8 (TB2) est associée à des lésions pulmonaires sévères et à une charge mycobactérienne élevée [11].

5.3. Performance des tests IGRAs au cours de la tuberculose ganglionnaire :

Selon les données d'une méta-analyse, la sensibilité des IGRAs pour le diagnostic de la tuberculose active était de 72% (intervalle de confiance à 95 % (IC) 58-82%) avec le test ELISPOT et de 79% (IC à 95% 61-91%) avec le QFT, tandis que la spécificité du test était respectivement de 50% (IC à 95% 41-58%) et de 59% (IC à 95% 55-62%) [12].

En fait, la sensibilité et la spécificité varient en fonction du revenu du pays de l'étude. La sensibilité regroupée dans les pays en cours de développement (forte endémicité) était de 74% (95% IC 69-79%). Ce qui est en accord avec les données préliminaires d'une étude réalisée dans notre laboratoire (sensibilité de 73%, données non encore publiées). Elle était de 84% (95% IC 81-97%) dans les pays développés (faible endémicité). Quant à la spécificité, elle n'a été rapportée que pour les pays développés et était de 99% (95% IC 98-100%) [13].

Plusieurs études se sont intéressées à étudier la performance des IGRAs selon la forme de la tuberculose active. Selon les données d'une méta-analyse, la sensibilité globale des tests IGRAs pour le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire pouvait atteindre jusqu'à 86% (IC 60-98%) pour le test QFT avec une spécificité de 83 % (IC, 78-87) [14]. Notre étude a montré que la positivité du QFT-Plus était plus fréquente chez les patients atteints de tuberculose

extrapulmonaire (68,8%) que chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire (53%), avec une différence significative ($p < 0,05$).

La valeur diagnostique des tests IGRAs peut varier en fonction de l'évolution clinique et du site de la tuberculose extrapulmonaire. En effet, la méta-analyse effectuée par Liu Q et *al.* sur la valeur diagnostique des tests IGRAs pour la tuberculose ganglionnaire avait montré des résultats contradictoires, avec une sensibilité allant de 81 à 95% et une spécificité allant de 52 à 96% [15]. En ce qui concerne la localisation cervicale de la maladie, la sensibilité et la spécificité des IGRAs étaient respectivement de 83% (73-90%) et 91% (86-94%) selon certaines études [16-17].

La sensibilité des IGRAs relativement plus élevée dans la tuberculose ganglionnaire que dans les formes aiguës [18] peut s'expliquer par le fait que le ganglion est le site de prédilection de l'initiation de la réponse immune, permettant une activation des cellules immunitaires et une détection de taux élevés d'INF- γ .

Dans l'étude de Kim et *al.*, parmi les patients atteints de tuberculose ganglionnaire cervicale, la biopsie était la méthode la plus sensible, avec une sensibilité de 95,2 %, suivie des IGRAs (78,8%). Les tests présentant la spécificité la plus élevée étaient la biopsie et les IGRAs, avec une spécificité respective de 97,0% et 95,5% [19].

Bien que l'OMS ait précisé les indications des tests IGRAs dans la tuberculose active d'une façon générale, elle n'a pas formulé de recommandations spécifiques pour la tuberculose extrapulmonaire [8].

Selon les recommandations d'un groupe des experts pour l'utilisation et l'interprétation des IGRAs dans le diagnostic de la tuberculose latente et active, ces tests ne sont pas indiqués pour le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire chez l'adulte en raison de leur spécificité limitée [20].

En Tunisie, la performance du QFT-Plus par rapport à l>IDR dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire est en cours d'étude. Selon la direction des soins de santé de base (DSSB), les IGRAs sont des tests complémentaires utiles pour le diagnostic de la tuberculose latente, pour les enquêtes d'entourage dans les milieux à faible prévalence et pour le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire, mais ils ne permettent pas de différencier la tuberculose latente de la tuberculose active [21].

Bien que la sensibilité des tests IGRAs soit élevée, un résultat négatif ne permet pas d'exclure la possibilité d'une tuberculose active. Un résultat positif, en particulier chez les enfants présentant des caractéristiques cliniques ou radiologiques de la tuberculose, pourrait constituer un argument solide en faveur du diagnostic de la tuberculose mais n'exclut pas la

possibilité d'un autre diagnostic. Le diagnostic ou l'exclusion de la tuberculose active ou la probabilité d'une tuberculose latente nécessitent une combinaison de données épidémiologiques, cliniques, bactériologiques et radiologiques lors de l'interprétation des résultats du QFT-Plus.

Bien que le QFT-Plus présente plusieurs avantages par rapport à l>IDR, avec une plus grande spécificité pour MTBC et l'absence de réaction croisée avec la vaccination par le BCG, ce test reste plus coûteux que l>IDR. En outre, la confirmation bactériologique de la tuberculose en présence d'une ADP cervicale peut être effectuée à l'aide de techniques standard telles que la culture ou la PCR puisqu'il s'agit d'un site accessible à la cytoponction ou à biopsie. En Tunisie, le test IGRA ne peut pas être utilisé pour le dépistage de la tuberculose ganglionnaire cervicale. Il constitue une aide au diagnostic et ne permet pas à lui seul de confirmer la tuberculose ganglionnaire active.

- Un test IGRA est un test d'exploration de la réponse immunitaire à médiation cellulaire in vitro vis à vis du MTBC par la mesure de l'INF- γ .
- Le test QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) est le test IGRA pratiqué en Tunisie.
- Un test IGRA positif signe une infection latente ou active par MTBC.
- Un test IGRA positif doit être suivi des examens complémentaires et d'une évaluation diagnostique de la tuberculose active (par un examen direct, une culture de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR), une radiographie pulmonaire...).
- Bien que la sensibilité des tests IGRAs soit élevée, un résultat négatif ne permet pas d'exclure la possibilité d'une tuberculose active.
- En Tunisie, le test IGRA ne peut pas être utilisé pour le dépistage de la tuberculose ganglionnaire cervicale. Il constitue une aide au diagnostic et ne permet pas à lui seul de confirmer la tuberculose ganglionnaire active.

Références

1. Rumende CM, Hadi EJ, Tanjung G, Saputri IN, Sasongko R. The Benefit of Interferon-Gamma Release Assay for Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis. *Acta Med Indones.* 2018 Apr;50(2):138-143.
2. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol.* 1996 Mar;178(5):1274-82.
3. Sørensen AL, Nagai S, Houen G, Andersen P, Andersen AB. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 1995 May;63(5):1710-7.
4. Center for Devices and Radiological Health. FDA; 2007 Oct 10 [cited 2009 Jan 3]
5. Turner J, Dockrell HM. Stimulation of human peripheral blood mononuclear cells with live *Mycobacterium bovis* BCG activates cytolytic CD8+ T cells in vitro. *Immunology.* 1996 Mar;87(3):339-42.
6. Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, Dewan P, Niazi KR, Froelich CJ, Ganz T, Thoma-Uszynski S, Melián A, Bogdan C, Porcelli SA, Bloom BR, Krensky AM, Modlin RL. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science.* 1998 Oct 2;282(5386):121-5.
7. Petruccioli E, Chiacchio T, Pepponi I, Vanini V, Urso R, Cuzzi G, et al. Characterization of the CD4 and CD8 T-cell response in the QuantiFERON-TB Gold Plus kit. *International journal of mycobacteriology.* 2016 Dec;5 Suppl 1:S25-S6.
8. World Health Organization. WHO TB knowledge sharing platform: operational handbooks. Module 1: Prevention. Module 1: TB preventive treatment 4. Testing for TB infection. Geneva: World Health Organization; 2021.
9. Lancioni C, Nyendak M, Kiguli S, Zalwango S, Mori T, Mayanja-Kizza H, et al. CD8+ T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jan 15;185(2):206-12.
10. Chiacchio T, Petruccioli E, Vanini V, Cuzzi G, Pinnetti C, Sampaolesi A, Antinori A, Girardi E, Goletti D. Polyfunctional T-cells and effector memory phenotype are associated with active TB in HIV-infected patients. *J Infect.* 2014 Dec;69(6):533-45.
11. Petruccioli E, Chiacchio T, Pepponi I, Vanini V, Urso R, Cuzzi G, Barcellini L, Cirillo DM, Palmieri F, Ippolito G, Goletti D. First characterization of the CD4 and CD8 T-cell responses to QuantiFERON-TB Plus. *J Infect.* 2016 Dec;73(6):588-597.
12. Sotgiu G, Sadari L, Petruccioli E, Aliberti S, Piana A, Petrone L, Goletti D. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019 Nov;79(5):444-453.
13. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest.* 2010 Apr;137(4):952-68.
14. Fan L, Chen Z, Hao XH, Hu ZY, Xiao HP. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012 Aug;65(3):456-66.
15. Liu Q, Li W, Chen Y, Du X, Wang C, Liang B, Tang Y, Feng Y, Tao C, He JQ. Performance of interferon- γ release assay in the diagnosis of tuberculous lymphadenitis: a meta-analysis. *PeerJ.* 2017 Apr 12;5:e3136.
16. Kim JK, Ko JJ, Kim KC. Comparison of the tuberculin skin test and the interferon- γ release assay for the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg.* 2013;56:354-8.
17. Kim KH, Kim RB, Woo SH. The efficacy of the interferon- γ release assay for diagnosing cervical tuberculous lymphadenitis: A prospective controlled study. *Laryngoscope.* 2016 Feb;126(2):378-84.

18. 18Cho OH, Park KH, Kim SM, Park SJ, Moon SM, Chong YP, Sung H, Kim MN, Jeong JY, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS, Kim SH. Diagnostic performance of T-SPOT.TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection. *J Infect.* 2011 Nov;63(5):362-9.
19. Kim KH, Kim RB, Woo SH. The efficacy of the interferon- γ release assay for diagnosing cervical tuberculous lymphadenitis: A prospective controlled study. *Laryngoscope.* 2016 Feb;126(2):378-84.
20. Bergot E, Abiteboul D, Andréjak C, et al. Recommandations pratiques pour l'utilisation et l'interprétation des tests de détection de l'interféron gamma dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie [Practice recommendations for the use and interpretation of interferon gamma release assays in the diagnosis of latent and active tuberculosis]. *Rev Mal Respir.* 2018 Oct;35(8):852-858.
21. Direction des soins de santé de base, Ministère tunisien de la Santé. Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie. Bulletin diagnostic Infection Tuberculose latente. 2018:68–9.

6. Bilan biologique

Ines RIAHI, Makram TBINI

Le bilan biologique a un intérêt à la fois pronostique et thérapeutique dans la prise en charge de la tuberculose. Il peut dans certain cas constituer une aide au diagnostic. Il s'agit de marqueurs utiles à l'appréciation de la sévérité de l'atteinte comme l'évolution des anomalies de l'hémogramme, ou permettant la mise en évidence de comorbidités dont l'association à la tuberculose est fréquente et la prise en charge concomitante impérative.

6.1. Numération formule sanguine :

La tuberculose peut donner lieu à diverses manifestations hématologiques secondaires à l'inflammation chronique qu'elle provoque. Les plus fréquentes sont l'anémie et l'hyperleucocytose. Il s'agit le plus souvent d'une anémie normochrome normocytaire [1,2]. La sécrétion de cytokines tels que TNF-alpha, Interferon gamma et interleukine 6 provoquent en effet une baisse de la formation d'érythropoïétine. L'anémie, présente au moment du diagnostic chez 32 à 96% des patients selon les études, peut être corrélée à un retard de stérilisation des prélèvements sous traitement [3]. Une hyperleucocytose peut être retrouvée dans plus que la moitié des cas. La leucopénie est plus rare, secondaire à l'hypersplénisme, une margination excessive des neutrophiles ou à une activité inhibitrice de la granulopoïèse par les lymphocytes T [3]. Une thrombocytose et une élévation du volume plaquettaire moyen, sont induites par l'activité pro-inflammatoire des cytokines. Cette thrombocytose serait associée à la positivité des prélèvements bactériologiques et à la sévérité de la maladie [4, 5].

6.2. Vitesse de sédimentation (VS) et C-Reactive Protein (CRP) :

La vitesse de sédimentation est un témoin sensible de la réponse inflammatoire. Elle est souvent élevée au cours de la tuberculose et peut être utilisée comme marqueur de la progression de la maladie. Elle est, cependant, normale dans un tiers des cas, notamment chez l'enfant [3].

La CRP est une protéine libérée au cours de la phase aigüe de la réponse immune à la suite d'une libération de l'interleukine 6. Cependant il s'agit d'un marqueur non spécifique de la tuberculose qui ne peut pas être utilisé pour le dépistage [6,7].

6.3. Bilan biochimique :

L'Organisation mondiale de santé (OMS) recommande de réaliser systématiquement un bilan biochimique pré-thérapeutique chez tous les patients notamment ceux ayant une tuberculose

multirésistante. Ce bilan est composé d'un ionogramme sanguin, d'une créatininémie, d'une glycémie, d'un dosage des transaminases (ASAT/ALAT), d'un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer et en cas de symptômes d'hypothyroïdie ou de goitre, ou si le patient est d'un âge avancé, d'un dosage de base de la thyroxine libre (FT4) et de la thyroïdostimuline (TSH). Si les ressources le permettent, ce bilan hormonal thyroïdien peut être effectué pour tous les patients.[8].

6.4. Bilan des comorbidités :

La présence de comorbidités associées à la tuberculose n'est plus à démontrer. La bonne prise en charge de la tuberculose implique le dépistage de ces facteurs de vulnérabilité supplémentaires.

6.4.1. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

La tuberculose et l'infection par le VIH sont les deux infections les plus répandues dans le monde, en particulier dans les pays en développement. L'infection par le VIH au stade SIDA, multiplie le risque de tuberculose par vingt et même chez les patients dont l'infection par le VIH est contrôlée sous thérapie antirétrovirale, cette infection multiplie par quatre le risque de développer la tuberculose. Ceci s'explique par l'effet du VIH qui induit une déplétion en lymphocytes T CD4+ et crée un environnement inflammatoire chronique [9,10]. L'OMS recommande de réaliser systématiquement un test rapide de dépistage du VIH (à répéter en cas de résultat négatif et de forte suspicion de VIH) et en cas de séropositivité, de demander un dosage des CD4 [8].

6.4.2. Hépatites B et C :

La prévalence de la co-infection hépatite virale et tuberculose est variable dans la littérature. Des sérologies de dépistage sont surtout indiquées pour les patients séropositifs au VIH, dans les zones endémiques d'hépatite virale et en cas de toxicomanie intraveineuse, d'autant plus que ces coinfections sont susceptibles d'entraîner des répercussions sur le choix des antituberculeux [11,12].

6.4.3. Diabète :

Les patients diabétiques ont trois fois plus de risque de développer une tuberculose, avec un risque de récurrence plus important. Les tuberculeux diabétiques auraient une charge bacillaire accrue et une contagiosité prolongée. En effet, chez le patient diabétique, il existe un dysfonctionnement leucocytaire et une augmentation de la concentration plasmatique en

glucose qui favorisent la prolifération des mycobactéries d'où l'intérêt de réaliser systématiquement une glycémie à jeun [8, 13].

6.4.4. Malnutrition :

La malnutrition constitue un facteur de risque de développer une tuberculose. L'état de dénutrition peut même être impliqué dans les retards de guérison voire une mortalité accrue [14]. L'hypoalbuminémie, la lymphopénie et l'anémie en sont des marqueurs biologiques de la malnutrition [15].

- Devant une tuberculose ganglionnaire, un bilan biologique s'impose afin d'évaluer le retentissement de la maladie, recherche des comorbidités et d'évaluer une contre-indication au traitement.
- Le bilan recommandé doit comporter au moins :
 - ✓ une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin, une créatininémie, une glycémie à jeun, un dosage des transaminases (ASAT/ALAT),
 - ✓ un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer,
 - ✓ un bilan hormonal thyroïdien (FT4, TSH), en cas de symptômes d'hypothyroïdie ou de goitre, ou si le patient est d'un âge avancé,
 - ✓ et une sérologie VIH.

Références :

1. Uzun O, Turgut M, Erkan L. Two unusual hematologic presentations of tuberculosis. *Annals of Saudi medicine*. 2005;25(6):496-500.
2. Alamli L, Albakri M, Ibrahim WH, Khan A, Khan FY. Hematologic Characteristics of Patients with Active Pulmonary, Extra-Pulmonary and Disseminated Tuberculosis: A Study of over Six Hundred Patients. *Journal of Tuberculosis Research*. 2020;08(02):33-41.
3. Shah AR, Desai KN, Maru AM. Evaluation of hematological parameters in pulmonary tuberculosis patients. *Journal of family medicine and primary care*. 2022;11(8):4424-8.
4. Mekonnen D, Nibret E, Munshea A, Derbie A, Zenebe Y, Tadesse A, et al. Comparative serum lipid and immunohematological values among adult pulmonary tuberculosis and tuberculosis lymphadenitis cases and their association with sputum bacilli load and time to culture positivity in Northwestern Ethiopia. *Lipids in health and disease*. 2023;22(1):56.
5. Venkataraman A, Thiruvengadam K, Brindha B, Karthick M, Subha S, Balaji S, et al. Evaluation of platelet indices as markers of tuberculosis among children in India. *ERJ open research*. 2024;10(1).
6. Meyer AJ, Ochom E, Turimumahoro P, Byanyima P, Sanyu I, Lalitha R, et al. C-reactive protein testing for active tuberculosis among inpatients without HIV in Uganda: a diagnostic accuracy study. *Journal of clinical microbiology*. 2020;59(1):10.1128/jcm. 02162-20.
7. Ruperez M, Shanaube K, Mureithi L, Wapamesa C, Burnett MJ, Kosloff B, et al. Use of point-of-care C-reactive protein testing for screening of tuberculosis in the community in high-burden settings: a prospective, cross-sectional study in Zambia and South Africa. *The Lancet Global health*. 2023;11(5):e704-e14.
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. 9, Initiating treatment.
9. Azevedo-Pereira JM, Pires D, Calado M, Mandal M, Santos-Costa Q, Anes E. HIV/Mtb Co-Infection: From the Amplification of Disease Pathogenesis to an "Emerging Syndemic". *Microorganisms*. 2023;11(4).
10. Kulchavenya E, Naber K, Johansen TEB. Influence of HIV Infection on Spectrum of Extrapulmonary Tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases & Therapy*. 2018;06(05).
11. Merza MA, Haji SM, Alsharafani AM, Muhammed SU. Low prevalence of hepatitis B and C among tuberculosis patients in Duhok Province, Kurdistan: Are HBsAg and anti-HCV prerequisite screening parameters in tuberculosis control program? *International journal of mycobacteriology*. 2016;5(3):313-7.
12. Nooredinvand HA, Connell DW, Asgheddi M, Abdullah M, O'Donoghue M, Campbell L, et al. Viral hepatitis prevalence in patients with active and latent tuberculosis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(29):8920-6.
13. Caceres G, Calderon R, Ugarte-Gil C. Tuberculosis and comorbidities: treatment challenges in patients with comorbid diabetes mellitus and depression. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2022;9:20499361221095831.
14. Franco JV, Bongaerts B, Metzendorf MI, Risso A, Guo Y, Pena Silva L, et al. Undernutrition as a risk factor for tuberculosis disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2024;6(6):CD015890.
15. Okamura K, Nagata N, Wakamatsu K, Yonemoto K, Ikegame S, Kajiki A, et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia are predictive risk factors for in-hospital mortality in patients with tuberculosis. *Internal medicine*. 2013;52(4):439-44.

7. Stratégie diagnostique

Nadia ROMDHANE, Imen ZOGHLEMI

Un diagnostic précoce de la tuberculose ainsi que l'identification des différentes mycobactéries du MTBC sont essentiels pour optimiser la prise en charge thérapeutique. Bien que de nouvelles méthodes diagnostiques aient été développées, le diagnostic de la lymphadénite tuberculeuse cervicale reste difficile [1], en raison des limites des méthodes microbiologiques traditionnelles, de la nature paucibacillaire de l'échantillon et de la multitude des diagnostics différentiels [2]. La tuberculose ganglionnaire cervicale se présente sous la forme d'une ou plusieurs ADP indolores unilatérales, le plus souvent jugulo-carotidienne (secteurs II, III et IV) qui augmentent généralement de taille progressivement [3]. Cette ADP peut être ferme avec une peau saine ou fluctuante, adhérent à la peau pouvant évoluer vers l'abcès froid ou la fistulisation. La formation de fistules peut être observée dans presque 10 % des cas de lymphadénite cervicale mycobactérienne [3]. L'association à des symptômes cliniques d'imprégnation tuberculeuse est variable dans la littérature [4]. Ces symptômes systémiques sont plus fréquemment observés chez les patients séropositifs au VIH.

Une vitesse de sédimentation des érythrocytes élevée, une hyperleucocytose, une thrombocytose, une anémie, une hyponatrémie et une augmentation de la phosphatase alcaline (ALP) restent des signes biologiques non spécifiques et qui suggèrent une inflammation ou un état de maladie chronique [1,5].

Il est essentiel d'utiliser les modalités d'imagerie de manière judicieuse, en tenant compte de la disponibilité, ainsi que du coût économique. L'échographie est l'examen de première intention dans l'exploration des ADP cervicales. Elle permet de poser le diagnostic d'ADP, d'apporter des éléments d'orientation étiologique, d'étudier les caractéristiques de l'ADP ainsi que ses rapports et de guider éventuellement un geste de cytoponction à l'aiguille fine. La TDM cervicale est indiquée en cas d'ADP cervicales volumineuses ou en cas de suspicion de thrombose vasculaire [6,7,8,9,10]. Les ADP cervicales sont souvent superficielles, facilement accessibles à une cytoponction à l'aiguille fine qui est l'outil diagnostique le plus approprié et approuvé par tous les pays, et recommandée par l'OMS [13]. Afin d'améliorer la sensibilité de l'examen cytologique [6,12,13], il est recommandé de :

- réaliser la ponction sous guidage échographique;
- faire des ponctions multiples de différents ganglions chez un patient présentant des ADP multiples;
- et multiplier des ponctions au sein d'un même ganglion.

Une fois les échantillons biologiques obtenus, une combinaison des différentes techniques telles que la cytologie, l'étude bactériologique (examen direct avec culture et PCR) doit être appliquée pour un diagnostic rapide et précoce de la lymphadénopathie tuberculeuse [1]. L'examen microscopique direct présente une sensibilité limitée en raison de la nature paucibacillaire des ganglions lymphatiques [14,15]. Un examen microscopique négatif n'élimine pas un diagnostic de tuberculose. Un résultat positif présente lui aussi des limites, il ne permet pas la distinction entre bacilles tuberculeux et mycobactéries atypiques et ne renseigne pas sur le caractère vivant ou mort des bacilles. Par ailleurs, la sensibilité du test est de 79,19% et la spécificité est de 58,98%. Ces valeurs sont nettement plus faibles pour le type folliculaire. En effet, La probabilité de mettre en évidence des BAAR est plus élevée dans les formes caséofolliculaires (76,19%) que dans les formes folliculaires (43,19%) [14]. La culture est la méthode de référence, mais elle prend 8 à 12 semaines. La sensibilité de la culture est de 10 à 69 %, et sa spécificité est de 100 % [6,16]. La culture permet de confirmer le diagnostic de tuberculose, d'identifier le type de mycobactérie et de fournir l'antibiogramme associé [17]. La réaction en chaîne par polymérase (PCR) a tout son intérêt dans la tuberculose ganglionnaire. Cependant, ces tests de biologie moléculaire doivent toujours être associés à une culture et un antibiogramme par méthode phénotypique [6]. Le test GeneXpert MTB-RIF est le test de diagnostic rapide le plus couramment utilisé dans le monde et est recommandé par l'OMS chez les patients atteints de diverses formes de tuberculose extrapulmonaire [18,19]. Sur les prélèvements ganglionnaires la sensibilité du test est comprise entre 79 et 93% et sa spécificité est proche de 100% [6,20]. La résistance à la rifampicine détectée par ce test génotypique nécessite la confirmation par la technique de référence qui reste l'antibiogramme [21]. La troisième génération des tests Xpert (Xpert MTB/RIF Ultra) a été recommandée par l'OMS en 2017.

L'OMS définit un cas de tuberculose confirmé bactériologiquement comme un cas dont l'échantillon biologique est positif à l'examen direct, à la culture ou à un test de diagnostic rapide recommandé tel que le test GeneXpert MTB-RIF [20].

- Un diagnostic rapide et précoce de la tuberculose ainsi que l'identification du germe en cause sont essentiels pour optimiser le traitement.
- La cytoponction à l'aiguille fine est l'outil diagnostique le plus approprié. Il est recommandé de la réaliser sous guidage échographique afin d'améliorer sa sensibilité.
- Une fois les échantillons biologiques obtenus, une combinaison des différentes techniques telles que la cytologie, l'étude bactériologique (examen direct avec culture et PCR) doit être appliquée.

Le diagnostic cytologique repose sur la mise en évidence de granulomes épithélioïdes associés à la nécrose caséuse typique avec ou sans cellules géantes multinucléées. Sallemi et al avaient montré que la cytologie s'est avérée être une méthode très précise dans le diagnostic de la tuberculose avec une sensibilité et une spécificité de 83,3% chacune avec un taux de cytologie non diagnostique de 35,8 % [11]. Ce taux varie selon la littérature de 0,9 à 48 %. L'impossibilité d'établir un diagnostic précis peut être due à une erreur d'échantillonnage (Présence de fibrose ou de nécrose extensive retrouvée dans la tuberculose) [12]. Dans ces circonstances, une nouvelle aspiration ou une biopsie exérèse peut être envisagée [11,12,13,22]. La répétition de la cytologie est utile et doit être envisagée en particulier dans les cas non diagnostiqués. Plusieurs classifications existent telle que la classification de Das et al. qui nous propose 3 types [22] (Voir chapitre V.3.a. examen cytologique).

Le type II de Das permet le diagnostic de certitude et l'instauration d'un traitement antituberculeux. Les types I et III de Das sont à l'origine de faux positifs car la nécrose isolée ou les granulomes épithélioïdes isolés peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies. En cas de cytologie non concluante (type I ou III) et bactériologie négative, il sera nécessaire de compléter par un examen histologique et bactériologique avec examen direct, culture et PCR, sur pièce d'adénectomie ou de biopsie des berges fistulisées [23,24].

- Le type cytologique II de Das est la seule forme cytologique qui permet de porter le diagnostic de tuberculose ganglionnaire cervicale.
- Cette forme associe un granulome épithélioïde et une nécrose.

Le diagnostic histologique de tuberculose ganglionnaire est actuellement recommandé en dernier recours par toutes les publications en absence de résultat cytologique et bactériologique positif (Figure 1). Pour la plupart des auteurs, la biopsie-exérèse chirurgicale diagnostique ne sera considérée que devant deux circonstances [6,25] : lorsque la ponction à l'aiguille fine ne permet pas un diagnostic de certitude et devant une présentation clinique ou

paraclinique douteuse faisant suspecter une pathologie maligne. Les auteurs soulignent le risque d'association de tuberculose ganglionnaire à une ADP métastatique ou encore à un lymphome et incitent à réaliser une analyse anatomopathologique sur le(s) ganglion(s) surtout dans les pays endémiques de tuberculose. Le recours à cet examen permet généralement de faire le diagnostic dans 100% des cas [6]. La forme histologique caractéristique est celle d'une lymphadénite tuberculeuse caséeuse avec association de nécrose caséeuse très éosinophiles et en périphérie des cellules épithélioïdes et des cellules géantes de type Langerhans.

- L'adénectomie reste l'étape ultime pour confirmer la tuberculose ganglionnaire : elle est préconisée en cas de bactériologie négative et un examen cytologique type I ou III.
- La forme histologique caractéristique doit associer : nécrose caséeuse éosinophile, cellules épithélioïdes et cellules géantes de type Langerhans.

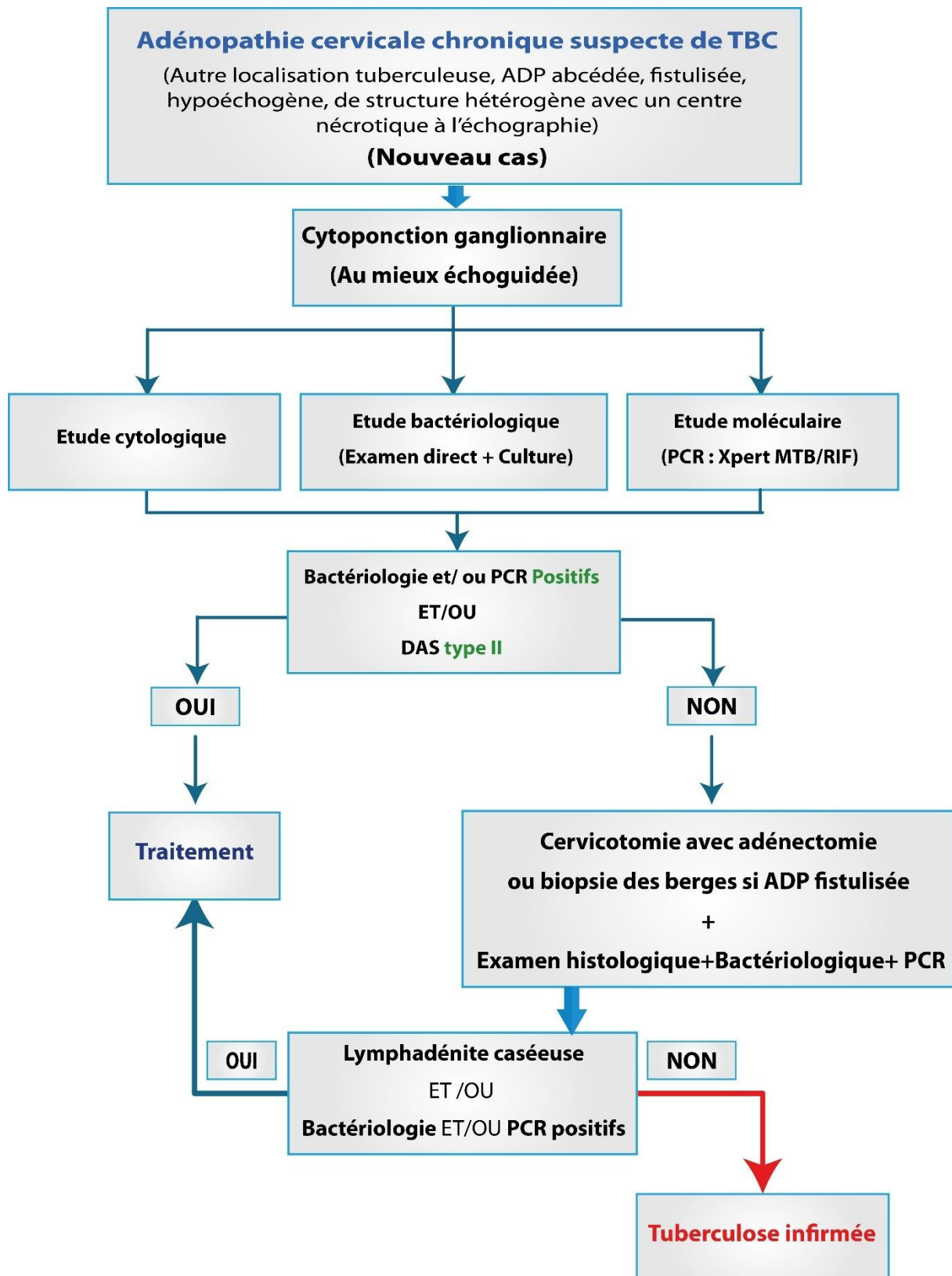


Figure 1 : Stratégie diagnostique de la tuberculose ganglionnaire cervicale

Références

1. Deveci HS, Kule M, Kule ZA, et al. Diagnostic challenges in cervical tuberculous lymphadenitis: A review. *North Clin Istanb.* 2016 Sep 28;3(2):150-155.
2. Himanshu Jha et al. Comparative Diagnostic of Cervical Tuberculous Lymphadenitis: PCR is a Fast, Efficient, and Improved Diagnostic Approach. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* Volume 2023
3. Kanlikama M, Mumbuç S, Bayazit Y, Sirikçi A. Management strategy of mycobacterial cervical lymphadenitis. *J Laryngol Otol.* 2000;114:274–8
4. Tatar D, Senol G, Alptekin S, Gunes E. Assessment of lymph node tuberculosis in two provinces in Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64:316–21
5. Yoon HJ, Song YG, Park WI, Choi JP, Chang KH, Kim JM. Clinical manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Yonsei Med J.* 2004;45:453–61.
6. Ramesh HG, Naranje P, Jana M, Bhalla AS. Imaging features and recent advances in lymph node tuberculosis: Indographics. *Indographics.* 2024;3(2):64–72.
7. Białek EJ, Jakubowski. Mistakes in ultrasound diagnosis of superficial lymph nodes. *J Ultrason.* 2017;17(68):59-65
8. Pattanayak S, Chatterjee S, Ravikumar R, et al. Ultrasound evaluation of cervical lymphadenopathy: can it reduce the need for histopathology/cytopathology? *Med J Armed Forces India.* 2018;74(3):227–234
9. Zhang Y, Yu T, Su D, Tang W, Yang G. Value of contrast-enhanced ultrasound in the ultrasound classification of cervical tuberculous lymphadenitis. *Front Med.* 2022; 9:898688
10. Lavanyah Sivaratnam, Azmawati Mohammed Nawi, Mohd Rizal Abdul Mana. An Evidence-Based Clinical Pathway for the Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis: A Systematic Review. *Interna J of Mycobacteriol.* 2020 ;9(2)
11. Sellami M, Charfi S, Chaabouni MA, Mrabet S, Charfeddine I, Ayadi L, et al. Fine needle non-aspiration cytology for the diagnosis of cervical lymph node tuberculosis: a single center experience. *Braz J Otorhinolaryngol.* Sept 2019;85(5):617-22
12. Rammeh S, Ben Rejeb H, M'farrej MK, Znaïdi N, Farah F, Ferjaoui M, et al. Cytoponction ganglionnaire cervicale : facteurs influençant le taux d'échec. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale.* Avr 2014;115:85-7.
13. Zacharie S, Hortense KG, Amadou F, Angèle KO, Roger AG, Adrien AP, et al. Apport de la Coloration de Ziehl-Neelsen sur Coupes Histologiques dans le Diagnostic de Tuberculose Ganglionnaire. *Health Sci Dis.* 2015;16(1):4.
14. B. Ninet, P. Roux-Lombard, J. Schrenzel, et al. Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. *Rev Malad Respiratoires.* 2011; 28(6) :823-33,
15. Bennani K, Khattabi A, Akrim M, Mahtar M, Benmansour N, Essakalli Hossyni L, et al. Evaluation of the Yield of Histopathology in the Diagnosis of Lymph Node Tuberculosis in Morocco, 2017: Cross-Sectional Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2019;5(4)
16. Jabri H, Lakhdar N, El Khattabi W, Afif H. Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin.* Oct 2016;72(5):320-5.
17. Manju M D, Madhusudhan A V, Utility of CBNAAT, Cytology and Histology in diagnosis of suspected tubercular solid lymph node. *IP Indian J Immunol Respir Med* 2020;5(3):168-17

18. Himanshu Jha, Chandra Prakash Baveja, Vinay Kamal et al. Comparative Diagnostic of Cervical Tuberculous Lymphadenitis: PCR is a Fast, Efficient, and Improved Diagnostic Approach. *Canadian J Inf Diseases Med Microbiol.*2023 ;6
19. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition.
20. Yu G, Zhong F, Ye B, Xu X, Chen D, Shen Y. Diagnostic Accuracy of the Xpert MTB/RIF Assay for Lymph Node Tuberculosis: A Systematic Review and MetaAnalysis. *BioMed Res Int.* 2019;2019(ID 4878240):1-12
21. Shykhon M., Macnamara M., El-Assy A., Warfield AT Rôle de la cytologie par aspiration à l'aiguille fine répétée dans les lésions de la tête et du cou : étude préliminaire. *J Laryngol Otol.* 2004 ; 118 : 294–298
22. Das DK, Bhambhani S, Pant JN et al. Superficial and deep-seated tuberculous lesions: fine-needle aspiration cytology diagnosis of 574 cases. *Diagn Cythopathol.* 1992 ; 8 :211-5
23. Romdhane N, Chiboub D, Ayari S, Ben Ammar A, Ayadi A, Rejeb E, et al. Lymph node tuberculosis: clinical and therapeutic approach. *J Tunis ORL.* 2024 May;51:11–6
24. Smaoui S, Mezghanni MA, Hammami B, Zalila N, Marouane C, Kammoun S, et al. Tuberculosis lymphadenitis in a southeastern region in Tunisia: Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Intern J Mycobacterio.* sept 2015;4(3):196-201
25. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(01):6-1

FORMES CLINIQUES

CHAPITRE VI

1. Forme de l'enfant

Samia HAMOUDA, Besma HAMDI, Agnes HAMZAQUI

La tuberculose ganglionnaire est la manifestation extrapulmonaire la plus fréquente de la tuberculose pédiatrique, représentant 20 à 40% des cas, et 10% de la tuberculose infantile. Elle touche surtout les enfants âgés entre 2 et 12 ans. Son diagnostic repose sur une approche rigoureuse combinant anamnèse, examen clinique approfondi et investigations ciblées afin d'instaurer une prise en charge adaptée [1,2].

1.1. Facteurs de risque :

Le risque d'infection par le MTBC est particulièrement augmenté chez l'enfant en cas de :

- cas index membre de la famille avec un contact proche, ou une personne ayant une tuberculose pulmonaire avec bacilloscopie positive et/ou des excavations à la radiographie pulmonaire;
- exposition au cas index datant de moins de 12 mois;
- déficit immunitaire (particulièrement le déficit en interféron-gamma (IFN- γ) et en interleukine-12 (IL-12), le déficit en récepteurs Toll-like, les déficits combinés sévères et l'infection par le VIH).

Les autres facteurs de risque d'infection par le MTBC sont semblables à ceux de l'adulte, à savoir :

- La consommation du lait et des produits laitiers non pasteurisés
- La provenance de zones endémiques
- Les mauvaises conditions socioéconomiques
- La vie en collectivité, la promiscuité

1.2. Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire chez l'enfant :

1.2.1. Examen physique :

L'origine tuberculeuse d'une ADP cervicale chez l'enfant doit être suspectée en cas d'ADP évolutive ne répondant pas à une antibiothérapie empirique. Les signes d'imprégnation bacillaire (asthénie, amaigrissement, perte d'appétit et/ou sueurs nocturnes) sont généralement tardifs.

L'examen clinique révèle une ADP cervicale ferme, indolore, mobile, peu inflammatoire, et unilatérale dans plus de 90 % des cas. Elle peut être unique ou multiple, avec une atteinte de

ganglions adjacents dans plus de 60 % des cas. Le siège de prédilection est principalement jugulaire et sous-mandibulaire. Son évolution est chronique, avec une augmentation progressive de volume. Initialement indolore, elle peut évoluer vers une fistulisation cutanée [3].

Les signes généraux incluent une fièvre modérée, et de façon non systématique, les signes d'impregnation bacillaire. Dans la majorité des cas, aucun signe pulmonaire associé n'est retrouvé. Il est cependant judicieux de chercher dans tous les cas d'autres localisations de la tuberculose (signes respiratoires, digestifs, articulaires, neurologiques, etc) [2].

1.2.2. Examens complémentaires :

Dès qu'une origine tuberculeuse de l'ADP cervicale est suspectée, le clinicien doit s'acharner à la confirmer avant de démarrer un traitement antituberculeux. La stratégie diagnostique est identique à celle de l'adulte [4-7].

1.3. Diagnostics différentiels :

En dehors de l'origine tuberculeuse, l'ADP cervicale chronique peut-être due à diverses étiologies infectieuses, tumorales ou inflammatoires [1,5-7].

Les principaux diagnostics différentiels sont :

1.3.1. Adénopathies d'origine infectieuse :

- ADP infectieuses d'origine bactérienne
 - ✓ ADP à *Mycobacterium* atypique non tuberculeux (*Mycobacterium avium-intracellulare*, *M. scrofulaceum*)
 - ✓ Maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*)
- ADP infectieuses d'origine virale
 - ✓ Mononucléose infectieuse (*Virus d'Epstein-Barr - EBV*)
 - ✓ Cytomégalovirus (*CMV*)
- ADP infectieuses d'origine parasitaire
 - ✓ Toxoplasmose ganglionnaire (*Toxoplasma gondii*)
- Hyperplasie ganglionnaire réactive post-infectieuse

1.3.2. Adénopathies tumorales :

- Lymphome (Hodgkinien et non Hodgkinien)
- Leucémies aiguës

1.3.3. Causes inflammatoires :

- Maladie de Kawasaki
- Sarcoidose
- Kystes congénitaux infectés

1.4. Évolution - Complications :

L'évolution est généralement favorable avec une bonne réponse au traitement antituberculeux lorsqu'un diagnostic précoce est posé.

Une aggravation paradoxale après l'initiation du traitement antituberculeux peut survenir chez 15 à 25 % des patients immunocompétents [9]. Sa prise en charge est identique à celle de l'adulte (voir chapitre8: évolution/ réaction paradoxale)

- L'origine tuberculeuse d'une adénopathie cervicale chez l'enfant doit être systématiquement suspectée en cas d'évolution chronique malgré une antibiothérapie empirique.
 - ✓ En présence d'une tuberculose ganglionnaire cervicale chez l'enfant, il est conseillé de chercher dans tous les cas d'autres localisations de la tuberculose (ganglionnaire, pulmonaire et extrapulmonaire).
 - ✓ L'évolution est généralement favorable sous traitement antituberculeux.
 - ✓ Une aggravation paradoxale après l'initiation du traitement antituberculeux est possible.
 - ✓ Un retard de prise en charge expose au risque de fistulisation ou de calcification ganglionnaire.
- Il est essentiel d'envisager un déficit immunitaire sous-jacent en cas d'évolution défavorable malgré un traitement adapté et bien conduit, et ce d'autant que la maladie est disséminée.

Références

1. Flyger TF, Larsen SR, Kjeldsen AD. Granulomatous inflammation in lymph nodes of the head and neck—a retrospective analysis of causes in a population with very low incidence of tuberculosis. *Immunol Res.* 2020;68(4):198-203. doi: 10.1007/s12026-020-09144-6.
2. Clemente MG, Dore E, Abis L, Molicotti P, Zanetti S, Olmeo P, Antonucci R. Pediatric Tuberculosis in Northern Sardinia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017 Apr 15;9(1):e2017027.
3. Cruz AT, Hernandez JA. Tuberculosis Cervical Adenitis: Management Dilemmas. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(10):1154-6. doi: 10.1097/INF.0000000000001251.
4. Yu TZ, Zhang Y, Zhang WZ, Yang GY. Role of ultrasound in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in children. *World J Pediatr.* 2021;17(5):544-550.
5. Nawaz C, Hussain M, Ahmad B, Haider N, Khan AG, Imran M, Chaudhary MA. Etiological Spectrum of Lymphadenopathy Among Children on Lymph Node Biopsy. *Cureus.* 2024;16(8):e68102.
6. Khatri A, Mahajan N, Malik S, Rastogi K, Kumar P, Saikia D. Peripheral Lymphadenopathy in Children: Cytomorphological Spectrum and Interesting Diagnoses. *Turk Patoloji Derg.* 2021;37(3):219-225. doi: 10.5146/tjpath.2021.01537.
7. Richardson C, Redfern A, Sher-Lockett CL, Schubert PT, Schaaf HS. Fine needle aspiration biopsy of peripheral lymph nodes in children: practical experience in a tertiary hospital. *J Trop Pediatr.* 2021;67(3):fmaa040. doi:10.1093/tropej/fmaa040
8. Checkley WA, DiGregorio DM. Tuberculose extrapulmonaire. Manuel MSD - Édition Professionnelle. 2021.
9. Ben Gamra M, Mbarek M, Khammassi I, Zribi M, Khamassi M, Chakroun M, Mbarek MK. Tuberculose lymphonodale cervicale chez les enfants vaccinés par le BCG. *J Tunis ORL Chir Cervicofac.* 2014;31:45-48.

2. Formes associées

Abir MEHERZI, Wassim KERMANI, Mouna BELLAKHDER, Mohamed ABDELKEFI

La maladie tuberculeuse touchant des organes autres que les poumons est appelée « tuberculose extrapulmonaire ». La lymphadénite cervicale représente la localisation extrapulmonaire la plus fréquente [1-6].

Cette forme clinique est souvent la seule manifestation de la maladie. Toutefois, étant donné que la tuberculose est une maladie multi systémique, on peut se retrouver avec une atteinte concomitante de plusieurs sites anatomiques [7]. Le facteur favorisant, le plus incriminé dans cette atteinte multifocale, est le syndrome d'immunodéficience acquise humaine [8]. En effet, Les personnes séropositives infectées par la tuberculose pulmonaire développent beaucoup plus fréquemment une lymphadénite, soit dans environ 50 % des cas [6].

2.1. Atteinte pulmonaire concomitante :

L'association de l'atteinte pulmonaire à celle cervicale est la plus fréquente. Par ailleurs, on assiste à son augmentation ces dernières décades. Des études multicentriques menées en Chine ont montré que cette association est de 9%, une autre étude menée à l'hôpital thoracique de Pékin de 2008 à 2017 a objectivé cette ascension de 6,1 arrivant à 10% [9,10]. Une étude observationnelle multicentrique à grande échelle a été entreprise en Chine pour évaluer les données démographiques, la prévalence des formes extrapulmonaires, et évaluer en outre la prévalence de l'atteinte extrapulmonaire concomitante à la tuberculose pulmonaire. Elle a concerné 21 hôpitaux de 15 villes chinoises, dont la plupart sont des hôpitaux spécialisés dans la prise en charge de la tuberculose, pendant une période allant de janvier 2011 à décembre 2017. Les auteurs ont mis en évidence une co-infection pulmonaire et lymphatique cervicale dans 45,7% des cas [11].

Shilpam Sharma dans son étude réalisée en Inde, pays à haute endémicité, portant sur 520 cas de tuberculose, dont 108 cas étaient de type extrapulmonaire, la lymphadénite cervicale représentait 95,5% de ces dernières. Cinquante-cinq pourcent de ces patients ayant une localisation ganglionnaire cervicale avaient une localisation pulmonaire concomitante [3].

Pang et al. ont étudié 60 patients sur une période de 11 ans et ont objectivé que 13,3 % des patients avaient une tuberculose pulmonaire concomitante, 11 % avaient des antécédents de tuberculose et 16 % des antécédents de contact avec un patient tuberculeux [12].

Dans son étude, Nittu Thomas a objectivé que 13,3 % avaient une tuberculose pulmonaire coexistante, dont 18 % ayant des antécédents de tuberculose et 16 % des antécédents de contact avec un patient atteint de tuberculose pulmonaire [13].

Ainsi, on constate que la prévalence d'une co-infection pulmonaire associée à une tuberculose extrapulmonaire et en particulier lymphatique cervicale est de 10 à 50%. De ce fait, la recherche systématique d'une atteinte pulmonaire s'impose à travers l'anamnèse en recherchant des antécédents d'infection tuberculeuse et la notion d'un contact avec un tuberculeux, la réalisation d'une radiographie du thorax voire la recherche du *Mycobacterium* dans les expectorations ou par tubage gastrique [14].

Dans une étude de Shivakumar réalisée en Inde, 277 patients ont été diagnostiqués avec une tuberculose extrapulmonaire dont 136 (49%) était en rapport avec une lymphadénite tuberculeuse ; 45% des patients avaient une tuberculose pulmonaire associée ; 19% de ces derniers avaient rapporté une toux pendant plus que 2 semaines ; 63% avaient une radiographie pulmonaire pathologique et 19% avaient un examen des crachats positif. L'auteur de cette série met ainsi en évidence l'importance d'améliorer la détection des symptômes et d'améliorer l'efficacité du dépistage d'une participation pulmonaire par la réalisation systématique d'une radiographie du thorax. L'examen microbiologique des crachats a été recommandé pour tous les patients atteints de tuberculose extrapulmonaire, ainsi que la prévention lors de l'indication et l'utilisation des aérosols et la prophylaxie pour les personnes en contact étroit avec un cas [2].

2.2. Atteinte concomitante des voies aérodigestives supérieures :

L'atteinte d'un deuxième site anatomique au niveau des voies aérodigestives supérieures rentre dans le cadre de l'une des deux présentations cliniques suivantes :

- Atteinte tuberculeuse primitive : toute atteinte en l'absence d'une participation infectieuse des poumons.
- Atteinte tuberculeuse secondaire : faisant suite à une primo-infection pulmonaire, dans ce cas l'atteinte cervicale lymphatique peut se faire soit par voie de dissémination lymphatique ou hématogène.

La tuberculose des voies aériennes et digestives représente un défi diagnostique puisqu'elle représente un diagnostic différentiel des pathologies malignes de ces régions.

Pour certains auteurs, le nasopharynx représente le site du pharynx le plus atteint par la tuberculose [15].

La tuberculose nasopharyngée est une localisation rare de tuberculose extrapulmonaire. Le symptôme le plus courant est la présence d'une ADP cervicale [16].

La tuberculose nasopharyngée peut poser un problème diagnostique car elle peut se présenter cliniquement comme un carcinome nasopharyngé (masse nasopharyngée associée à une ADP cervicale)[16].

Dans certains cas, répéter les biopsies de la lésion nasopharyngée peut être nécessaire pour exclure un carcinome nasopharyngé tout en gardant à l'esprit la possible association de ces deux entités pathologiques. Par conséquent, pour tout patient ne répondant pas au traitement antituberculeux ou chez qui on suspecte une réaction paradoxale (RP) on est en mesure de réaliser de nouveaux prélèvements histologiques.

La tuberculose laryngée est une manifestation peu fréquente de la tuberculose extrapulmonaire. Pour certains auteurs, le larynx représente le site le plus touché des voies aériennes et digestives après les ganglions lymphatiques cervicaux atteignant un taux de 46%. Elle est rarement isolée et souvent associée à la tuberculose pulmonaire (transmission aérienne, lymphatique, hématogène) [17][18]. Les ADP cervicales au cours d'une tuberculose laryngée sont rarement présentes [19].

2.3. Atteinte lymphatique extra cervicale associée :

La lymphadénite cervicale peut se développer au cours de la primo-infection pulmonaire ou par dissémination lymphatique à partir des ganglions lymphatiques médiastinaux après la période de latence [20].

Selon la série de Hamzaoui G, sur 357 patients marocains souffrant d'une tuberculose ganglionnaire cervicale, 22 d'entre eux (6,5%) présentaient une atteinte ganglionnaire extra-cervicale associée. Elle était médiastinale dans 11 cas (50%), abdominale dans 7 cas (32%), axillaire dans 3 cas (14%) et inguinale dans un cas [21].

Tahiri et al dans son étude rétrospective analytique rapportant 104 cas de patients présentant des manifestations de tuberculose ganglionnaire cervicale, la localisation médiastinale a été trouvée dans 1% des cas [5].

L'atteinte ganglionnaire chez les patients atteints de VIH se manifeste par des formes diffuses, caractérisées par une atteinte profonde surtout abdominale. On doit distinguer ces ADP de celles constatées lors du syndrome des lymphadénopathies généralisées persistantes.

2.4. Autres localisations tuberculeuses :

En fait, la prédilection pour un site plutôt qu'un autre dépend des facteurs liés à l'hôte ainsi que des facteurs démographiques et sociaux contribuant au développement de la tuberculose extrapulmonaire. Plusieurs autres localisations plus rares, splénique, urogénitale, pleurale, cardiaque peuvent s'associer à la tuberculose ganglionnaire cervicale [22].

- Il est systématique de rechercher une localisation pulmonaire simultanée. Le bilan inclut une radiographie thoracique ainsi qu'une analyse cyto bactériologique des crachats ou des tubages gastriques.
- IL est nécessaire de reprendre les biopsies en cas d'atypie évolutive, de non-amélioration, ou d'aggravation des lésions suite au traitement antituberculeux.

Références

1. Samuel S, Kandwal R, Paniker GJ, Sharma T. A classic case of scrofula-cervical tuberculous lymphadenitis. *Int J Mycobacteriol.* 2023 Oct-Dec;12(4):505-507.
2. Shivakumar SVBY, Padmapriyadarsini C, Chavan A, Paradkar M, et al. Concomitant pulmonary disease is common among patients with extrapulmonary TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022 Apr 1;26(4):341-347.
3. Sharma S, Rana AK. ENT manifestations of tuberculosis: an important aspect of ENT practice. *Pan Afr Med J.* 2020 Aug 17;36:295.
4. Sheereen S, Manva MZ, Sheereen S, Patil NN. Exploring the Complexities: Understanding the Clinicopathological Spectrum of Tuberculosis in the Head-and-neck Region. *Int J Mycobacteriol.* 2024 Apr 1;13(2):147-151.
5. ITahiri I, Yacoubi R, Elhouari O, Anajar S, Loubna T, Hajjij A, Zalagh M, Snoussi K, Essaadi M, Benariba F. The Role of Surgery in the Treatment of Cervical Lymph Node Tuberculosis. *Cureus.* 2023 May 10;15(5):e38824.
6. Zenebe Y, Adem Y, Tulu B, Mekonnen D, Derbie A, Mekonnen Z, Biadlegne F. Tuberculosis Lymphadenitis and Human Immunodeficiency Virus Co-infections among Lymphadenitis Patients in Northwest Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2021 May;31(3):653-662.
7. Nouria M, Ben Rayana H, Ennigrou S. How useful is the tuberculin skin test for tuberculosis detection: Assessing diagnostic accuracy metrics through a large Tunisian case-control study. *F1000Res.* 2024 Jul 1;12:1297.
8. Bartolomeu-Gonçalves G, Souza JM, Fernandes BT, Spoladori LFA, Correia GF, Castro IM, Borges PHG, Silva-Rodrigues G, Tavares ER, Yamauchi LM, Pelisson M, Perugini MRE, Yamada-Ogatta SF. Tuberculosis Diagnosis: Current, Ongoing, and Future Approaches. *Diseases.* 2024 Sep 3;12(9):202.
9. Lemus LF, Revelo E. Cervical Tuberculous Lymphadenitis. *Cureus.* 2022 Nov 9;14(11):e31282.
10. Niu T, Li Y, Ru C, Chen A, et al. Analysis of the prevalence characteristics and risk factors of pulmonary tuberculosis combined with extrapulmonary tuberculosis in elderly patients. *Sci Rep.* 2024 Oct 28;14(1):25870.
11. Kang W, Yu J, Du J, Yang S, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PLoS One.* 2020 Aug 21;15(8):e0237753.
12. Pang P, Duan W, Liu S, Bai S, Ma Y, Li R, Liu F, Sun C. Clinical study of tuberculosis in the head and neck region-11 years' experience and a review of the literature. *Emerg Microbes Infect.* 2018 Jan 10;7(1):4.
13. Thomas N, Nambiar SS, Nampoothiri PM. Extrapulmonary Tuberculosis: An Otorhinolaryngologist's Perspective. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Dec;74(Suppl 3):5562-5568.
14. Tsai ZL, Yong CY, Wu YC, Fang CY. Extrapulmonary tuberculosis in the head and neck-a rare situation deserves attention. *J Dent Sci.* 2022 Oct;17(4):1822-1824.
15. AJohnson AS, Rajarajan V. Primary tuberculosis of upper respiratory tract – a comprehensive review article. *J Assoc Pulmonol Tamilnadu.* 2019;2(3):105.
16. Penjor D, Pradhan B. Diagnostic dilemma in a patient with nasopharyngeal tuberculosis: A case report and literature review. *SAGE Open Med Case Rep.* 2022 Oct 13;10:2050313X221131389.
17. Kang W, Yu J, Liang C, Wang Q, et al. Epidemiology and Association Rules Analysis for Pulmonary Tuberculosis Cases with Extrapulmonary Tuberculosis from Age and Gender Perspective: A Large-Scale Retrospective Multicenter Observational Study in China. *Int J Clin Pract.* 2023 Jul 31;2023:5562495.
18. Mouhsine A, Belkouch A, Temsamani H, Atmane EM, Rokhssi R, Berrada Y, Zidouh S, Belyamani L, Benariba F, Mahfoud M, El Fikri A. Laryngeal tuberculosis: about 04 cases. *Pan Afr Med J.* 2023 Aug 31;45:193.

19. Sidibé Y, Samaké D, Haidara AW, Sanogo B, Diarra K, Konaté N, et al. Tuberculose laryngée: à propos d'une observation. J TUN ORL. 2022 Mar;(47):66–9.
20. Baykan AH, Sayiner HS, Aydin E, Koc M, Inan I, Erturk SM. Extrapulmonary tuberculosis: an old but resurgent problem. Insights Imaging. 2022 Mar 7;13(1):39.
21. Hamzaoui G, Amro L, Sajjai H, Serhane H, Moumen N, Ennezari A, Yazidi AA. Tuberculose ganglionnaire: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques, à propos de 357 cas [Lymph node tuberculosis: epidemiology, diagnostic and therapeutic aspects, about 357 cases]. Pan Afr Med J. 2014 Oct 16;19:157.
22. Ben Ayed H, Koubaa M, Gargouri L, Ben Jemaa M, Trigui M, Hammemi F, Ben Hmida M, Mahfoudh A, Zalila N, Mustapha A, Masmoudi C, Marrakchi C, Yaich S, Messaadi F, Ayedi A, Damak J, Ben Jemaa M. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in south of Tunisia over a 22-year period: Current trends and future projections. PLoS One. 2019 Jul 24;14(7):e0212853.

3. Tuberculose et VIH

Fatma HAMMAMI, Makram KOUBAA, Ghada YOUSSEFI, Mounir BEN JEMAA

La tuberculose (TB) demeure l'infection opportuniste la plus fréquente chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (PVVIH). Un risque accru des localisations extrapulmonaires, des difficultés diagnostiques, la complexité de la gestion du traitement antituberculeux associé au traitement antirétroviral (ARV) et un risque accru de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) sont les principales particularités de la co-infection TB-virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1]. La localisation de la TB est corrélée au degré d'immunosuppression. En effet, la TB extrapulmonaire est généralement associée à une immunosuppression sévère avec un taux de $CD_4 < 200/mm^3$ [2].

3.1. Épidémiologie :

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime 10,8 millions le nombre de nouveaux cas de TB en 2023, dont 6,1% étaient des PVVIH. Cette proportion a diminué de façon constante ces dernières années. Cependant, la co-infection TB-VIH reste élevée dans la région africaine de l'OMS, dépassant 50% dans certaines parties de l'Afrique australe [3]. L'émergence de la TB multirésistante (TB-MR) représente une préoccupation majeure de la santé publique. Cette situation est principalement attribuée à un traitement incomplet de la TB sensible, lié à des défaillances des systèmes de santé et à des moyens insuffisants mis en œuvre pour prévenir la transmission, notamment dans les pays à ressources limitées [1]. En effet, les PVVIH, ayant un système immunitaire affaibli, sont plus vulnérables à la TB-MR en cas d'infection. Cette corrélation entre le VIH et l'émergence de la TB-MR a été étudiée [4,5]. Les PVVIH présentent un risque trois fois plus élevé de développer une TB-MR. D'où l'importance d'un diagnostic précoce, de prélèvements bactériologiques de qualité et d'un programme efficace de contrôle des infections pour réduire la propagation de la TB-MR, notamment chez les PVVIH [4].

Grâce aux progrès dans le traitement ARV, une réduction du taux de décès liés à la TB a été constatée en 2023, renforçant la baisse observée en 2022 après deux années d'augmentation durant la pandémie de COVID-19 (2020 et 2021). Environ 1,25 million de décès secondaires à la TB ont été estimés en 2023, dont 161000 étaient des PVVIH. Ce taux est inférieur aux estimations de 1,32 million en 2022 et de 1,40 million en 2020, et reste en deçà du niveau observé avant la pandémie, soit 1,34 million en 2019 [3].

3.2. Présentation clinique :

Les ganglions lymphatiques restent le site extrapulmonaire le plus fréquent rapporté dans la littérature. Le risque de TB extrapulmonaire augmente avec la diminution du taux de lymphocytes CD₄ chez les PVVIH [6]. Les manifestations cliniques sont similaires à celles des patients non infectés par le VIH, principalement ceux qui ne présentent pas une immunodépression sévère [7]. L'apparition de la maladie, souvent insidieuse, est dominée par la fièvre, l'asthénie, l'anorexie et la perte de poids. Parmi les ganglions lymphatiques superficiels, la localisation cervicale est la plus courante [6,8]. Selon P. Hochedez et al., la localisation supra claviculaire est la plus fréquente [8].

3.3. Diagnostic de la tuberculose :

Les PVVIH présentent un système immunitaire affaibli, ce qui explique une charge bactérienne réduite dans les expectorations et une présentation atypique de la maladie. Le taux de positivité des tests de la recherche de *Bacille de Koch* (RBK) dans les expectorations à l'examen direct et après culture, de l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et des tests de libération d'interféron gamma (IGRAs) est faible. Par conséquent, les méthodes de diagnostic rapide basées sur des prélèvements non respiratoires sont fortement recommandées pour améliorer l'efficacité diagnostique de la TB chez les PVVIH [9].

❖ L'intradermoréaction à la tuberculine :

Le taux de faux positifs ou faux négatifs de l'IDR à la tuberculine est élevé chez les PVVIH [6]. En effet, la sensibilité de l'IDR est réduite chez les patients immunodéprimés, notamment les PVVIH. L'IDR était positive chez 63% des patients non infectés par le VIH (phlycténulaire dans 42% des cas) et chez 15% des PVVIH (phlycténulaire dans 7% des cas). Elle était plus souvent positive et phlycténulaire chez les patients non infectés par le VIH, avec une différence significative [8].

Chez les PVVIH, une induration ≥ 5 millimètres indique un résultat positif. Cependant, le test a une probabilité plus élevée d'être négatif lorsque le taux de CD₄ diminue. Une IDR négative est non contributive [1]. L'interprétation de l'IDR est délicate, mais un résultat positif chez les PVVIH devrait fortement suggérer le diagnostic de la TB, principalement au stade SIDA.

❖ Tests de libération d'interféron gamma :

Comme l'IDR, les IGRAs détectent la réponse immunitaire [10]. Ils présentent l'avantage de l'absence d'une réaction croisée avec le vaccin Bacille Calmette-Guérin (BCG) ou les mycobactéries non tuberculeuses, et d'avoir une meilleure spécificité chez les PVVIH, en comparaison avec l'IDR. Cependant, leur sensibilité diminue avec la diminution du taux de CD₄

[1]. Une étude antérieure a rapporté que les IGRAs manquent de sensibilité pour exclure une TB active et de spécificité pour différencier une TB latente d'une TB active chez les PVVIH [11]. Une étude multicentrique prospective a été menée pour évaluer les performances diagnostiques de l'IDR, du QFT et du T-SPOT-TB chez les PVVIH. Selon cette étude, le T-SPOT-TB avait une valeur prédictive positive significativement plus élevée (90%) comparée au QFT (50,7%) ou à l'IDR (45,4%) [12].

❖ Diagnostic microbiologique :

Une étude antérieure a évalué les performances du test Xpert MTB/RIF sur des échantillons d'aspiration à l'aiguille fine pour la TB ganglionnaire associée au VIH. Les résultats ont montré que la sensibilité était inversement proportionnelle au nombre de lymphocytes CD4. La sensibilité du test Xpert MTB/RIF augmentait de 87% pour un taux de CD4 > 250 cellules/mm³ à 98,6% pour un taux de CD4 < 100 cellules/mm³ [13]. Un résultat positif au Xpert MTB/RIF permet de débiter immédiatement le traitement, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité. Il diminue également le besoin de procédures diagnostiques multiples, réduit les coûts et raccourcit la durée d'hospitalisation.

❖ Diagnostic histopathologique :

Les résultats histopathologiques évocateurs de la tuberculose incluent la présence d'une nécrose caséuse centrale entourée de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de Langhans sporadiques. La coloration de Ziehl-Neelsen révèle rarement des bacilles en forme de bâtonnets courts correspondant à MTBC [14]. Chez les PVVIH, une étude antérieure a rapporté que la nécrose caséuse est rarement observée chez les patients présentant une immunodépression sévère [8]. C'est pourquoi l'utilisation du Xpert MTB/RIF est fortement recommandée sur des échantillons obtenus par aspiration à l'aiguille fine ou par biopsie.

❖ Autres tests

La lipoarabinomannane, un composant de la paroi cellulaire mycobactérienne, est excrétée dans l'urine des patients atteints de TB [15]. L'OMS recommande l'utilisation des tests urinaires de lipoarabinomannane pour le diagnostic de la TB chez les PVVIH présentant une immunosuppression sévère ou des symptômes évocateurs de TB pulmonaire ou extrapulmonaire [16].

Une radiographie thoracique, ainsi que la RBK dans les expectorations à l'examen direct et après culture, doivent également être réalisés, même en l'absence de signes évocateurs de TB pulmonaire, car les formes pulmonaires et extrapulmonaires de TB coexistent fréquemment. La sensibilité de la culture d'expectoration dépend du nombre d'échantillons (jusqu'à trois) [7].

- L'IDR est généralement négative chez les PVVIH, en particulier chez ceux présentant une immunodépression sévère.
- Une IDR positive chez les PVVIH doit fortement évoquer le diagnostic de la tuberculose.
- Les IGRAs manquent de sensibilité pour exclure une tuberculose active et de spécificité pour différencier une tuberculose latente d'une tuberculose active chez les PVVIH.
- En cas de suspicion de tuberculose ganglionnaire, les résultats d'histopathologie, la recherche de BK à l'examen direct/ après culture et le test Gene Xpert sur des échantillons ganglionnaires doivent être obtenus par aspiration à l'aiguille fine ou par biopsie.
- La nécrose caséuse est rarement observée chez les PVVIH présentant une immunodépression sévère.
- Les tests urinaires de lipoarabinomannane sont recommandés pour le diagnostic de la tuberculose chez les PVVIH présentant une immunosuppression sévère ou des symptômes évocateurs d'une tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire.
- Une radiographie thoracique, ainsi que la RBK dans les expectorations à l'examen direct et après culture, doivent être réalisés, même en l'absence de signes évocateurs de tuberculose pulmonaire.

3.4. Prise en charge thérapeutique :

Les particularités du traitement de la TB chez les PVVIH incluent les interactions potentielles entre les antituberculeux, en particulier la rifampicine, et les ARV, le risque accru d'IRIS et la possibilité de développement d'une résistance à la rifampicine [17].

❖ **Modalités du traitement antirétroviral chez un patient sous traitement antituberculeux :**

La rifampicine est connue par son activité inductrice des enzymes métabolisant les médicaments [7]. Elle peut réduire l'efficacité des traitements ARV en diminuant les concentrations plasmatiques, notamment des inhibiteurs de l'intégrase comme le dolutégravir et des inhibiteurs de protéase comme le lopinavir/ritonavir [18]. Cependant, elle reste le médicament antituberculeux le plus puissant en termes de stérilisation, comparé à l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide, en raison de son activité unique contre le MTBC semi-dormant. Lorsque la rifampicine est omise, la durée du traitement doit être prolongée [7].

Pour gérer les interactions médicamenteuses potentielles, deux approches peuvent être adoptées :

- Sélectionner une thérapie ARV compatible avec le traitement antituberculeux standard et ajuster les doses d'ARV si nécessaire.
- Remplacer la rifampicine par la rifabutine afin de permettre l'utilisation d'une thérapie ARV contre-indiquée avec la rifampicine [7].

Le schéma de première ligne préféré, basé sur le ténofovir disoproxil fumarate, la lamivudine et le dolutégravir, peut être utilisé en doublant la dose de dolutégravir pendant toute la durée du traitement antituberculeux à base de rifampicine et jusqu'à 2 semaines après son arrêt [19,20].

Les combinaisons ARV incluant l'éfavirenz représentent le schéma alternatif pour la co-infection TB-VIH. En effet, des études antérieures ont montré qu'elles étaient associées à d'excellents résultats thérapeutiques pour les deux maladies, tout en induisant peu de toxicité sévère. Les données concernant l'impact de la rifampicine sur l'éfavirenz sont contradictoires. Cependant, l'augmentation de la dose d'éfavirenz lorsqu'il est coadministré avec la rifampicine n'est pas recommandée [20,21].

Si le patient reçoit déjà un traitement ARV incluant un inhibiteur de protéase, la rifampicine peut être remplacée par la rifabutine. Cependant, en l'absence de rifabutine, il est recommandé de doubler la dose standard de lopinavir/ritonavir ou d'augmenter la dose de ritonavir utilisée comme agent booster [18].

- Le dolutégravir en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse est le schéma de première ligne préféré pour la co-infection TB-VIH. La posologie du dolutégravir doit être ajustée pendant toute la durée du traitement antituberculeux à base de rifampicine et jusqu'à deux semaines après son arrêt.
- Une combinaison d'antirétroviraux incluant l'efavirenz constitue un schéma alternatif pour la co-infection TB-VIH. Ce schéma était associé non seulement à d'excellents résultats thérapeutiques pour les deux maladies, mais aussi à une toxicité sévère minimale.
- Pour un schéma thérapeutique à base d'inhibiteurs de protéase, la rifampicine peut être remplacée par la rifabutine. Cependant, en l'absence de rifabutine, il est recommandé soit de doubler la dose standard de lopinavir/ritonavir, soit d'augmenter la dose de ritonavir utilisée comme potentialisateur.

❖ Quand débiter le traitement antirétroviral ?

Selon l'OMS, la thérapie antituberculeuse doit être débutée en premier, suivie du traitement ARV. Lorsque le nombre de CD₄ est < 50/mm³, le traitement ARV doit être initié dans les deux semaines suivant le début du traitement antituberculeux. Lorsque le nombre de CD₄ est ≥ 50/mm³, le traitement ARV doit être démarré entre deux et huit semaines après le début du traitement antituberculeux [9,18]. Une étude antérieure a rapporté que le début rapide du traitement ARV conduit à une restauration immunitaire rapide, réduisant ainsi le risque d'autres infections opportunistes et la mortalité globale [9].

- La thérapie antituberculeuse doit être débutée en premier, suivie du traitement antirétroviral.
- Lorsque le nombre de CD₄ est < 50/mm³, le traitement ARV doit être démarré dans les deux semaines suivant le début du traitement antituberculeux.
- Lorsque le nombre de CD₄ est ≥ 50/mm³, le traitement ARV doit être initié entre deux et huit semaines après le début du traitement antituberculeux.

❖ Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et tuberculose :

L'IRIS lié à la tuberculose (TB-IRIS) a été observé chez près de 15% des PVVIH après le début du traitement ARV [9]. Il se manifeste par une détérioration clinique de la TB confirmée, incluant par exemple la fièvre, l'apparition ou l'augmentation de la taille des ganglions lymphatiques, et l'apparition ou l'expansion des infiltrats pulmonaires en cas de réaction paradoxale. Cependant, le traitement ARV peut « démasquer » la TB, faisant apparaître des symptômes de TB non diagnostiquée [7,21]. Le diagnostic du TB-IRIS paradoxal peut être difficile en raison de l'absence de test de confirmation. Il nécessite l'exclusion d'autres étiologies possibles d'aggravation de l'état, principalement une autre infection opportuniste ou une résistance au traitement antituberculeux. Le diagnostic est confirmé cliniquement par la réduction des symptômes de la TB après le début du traitement antituberculeux avant l'initiation du traitement ARV, l'aggravation des signes de la TB peu après le début du traitement ARV, et la preuve de la réponse au traitement ARV par une augmentation du nombre de CD₄ et/ou une réduction de la charge virale VIH [21]. La prise en charge du TB-IRIS dépend de sa gravité. Les formes légères nécessitent un traitement symptomatique pour réduire la fièvre, les nausées, la douleur et l'inflammation. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antiémétiques, ou une aspiration à l'aiguille des épanchements ou abcès peuvent être nécessaires. Les formes modérées à graves de l'IRIS peuvent nécessiter des

corticostéroïdes tels que la prednisone à une dose de 1,5 mg par kg par jour pendant 15 jours, suivie de 0,75 mg par kg par jour pendant 15 jours [7].

- Les tests de confirmation pour le diagnostic du TB-IRIS paradoxal sont inexistants.
- La prise en charge du TB-IRIS dépend de sa sévérité.
- Les formes légères peuvent nécessiter des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antiémétiques, ou une aspiration à l'aiguille des épanchements ou abcès.
- Les formes modérées à graves de IRIS peuvent nécessiter des corticostéroïdes tels que la prednisone à une dose de 1,5 mg par kg par jour pendant 15 jours, suivie de 0,75 mg par kg par jour pendant 15 jours.

3.5. Prévention des épidémies liées au VIH et à la tuberculose :

Cela commence par le traitement du VIH afin de prévenir la TB. En effet, le traitement ARV réduit le risque de TB tant chez les adultes que chez les enfants. De plus, selon l'OMS, les trois I (traitement préventif à l'isoniazide, recherche active de cas de tuberculose et contrôle de l'infection tuberculeuse) sont les pierres angulaires pour réduire l'impact de la TB chez les PVVIH [22]. Le traitement préventif à l'isoniazide minimise non seulement le risque d'un premier épisode de TB chez les patients exposés à l'infection ou présentant une TB latente, mais également le risque d'épisodes récurrents de TB. Le schéma thérapeutique privilégié pour la TB latente comprend l'isoniazide à 300 mg par jour associée à la rifampicine à 600 mg par jour pendant 3 mois. Le traitement alternatif repose sur l'isoniazide à 300 mg par jour pendant 6 à 9 mois ou sur la rifampicine à 600 mg par jour pendant 4 mois [21].

- Le traitement anti rétroviral réduit le risque de tuberculose tant chez les adultes que chez les enfants.
- Les trois I (traitement préventif à l'isoniazide, recherche active de cas de tuberculose, et contrôle de l'infection tuberculeuse) sont les pierres angulaires pour réduire l'impact de la tuberculose chez les PVVIH.
- Le schéma thérapeutique privilégié pour la tuberculose latente comprend l'isoniazide à 300 mg par jour associée à la rifampicine à 600 mg par jour pendant 3 mois.

Références

1. Katlama C, Ghosn J, Wandeler G. VIH, hépatites virales, santé sexuelle. Courtaboeuf: EDP sciences; 2020. Available at : https://plateforme-elsa.org/wp-content/uploads/2020/07/Livre_Afravih_2020.pdf.
2. Mohammed H, Assefa N, Mengistie B. Prevalence of extrapulmonary tuberculosis among people living with HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: a systemic review and meta-analysis. *HIV AIDS (Auckl)* 2018;10:225–237. Doi: 10.2147/HIV.S176587.
3. WHO. Global tuberculosis report 2024. Available at : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>.
4. Song Y, Jin Q, Qiu J, Dan Y. A systematic review and meta-analysis on the correlation between HIV infection and multidrug-resistance tuberculosis. *Heliyon* 2023;9(11):e21956. Doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21956.
5. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-UI-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):51. Doi: 10.1186/s12879-020-05749-2.
6. Patel A, Pundkar A, Agarwal A, Gadkari C, Nagpal AK, Kuttan N. A Comprehensive Review of HIV-Associated Tuberculosis: Clinical Challenges and Advances in Management. *Cureus* 2024;16(9):e68784. Doi: 10.7759/cureus.68784.
7. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr* 2017;5(1). Doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
8. P Hochedez, V Zeller, C Truffot, S Ansart, É Caumes, R Tubiana. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH. *Pathol Biol* 2003;51(8–9):496–502.
9. Yang Q, Han J, Shen J, Peng X, Zhou L, Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(35):e30405. Doi: 10.1097/MD.00000000000030405.
10. F. Hammami, M. Koubaa, K. Rekik, F. Smaoui, C. Marrakchi, M. Ben Jemaa. Tuberculose ganglionnaire cervicale. *EMC* 2022 [8-038-C-40]. doi: 10.1016/S1166-8598(22)45602-X.
11. Chen J, Zhang R, Wang J, Liu L, Zheng Y, Shen Y, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2011;6(11):e26827.
12. Pettit AC, Stout JE, Belknap R, Benson CA, Séraphin MN, Lauzardo M, et al. Optimal Testing Choice and Diagnostic Strategies for Latent Tuberculosis Infection Among US-Born People Living with Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin Infect Dis* 2021;73(7):e2278-e2284. Doi: 10.1093/cid/ciaa1135.
13. Van Rie A, Page-Shipp L, Mellet K, Scott L, Mkhwnazi M, Jong E, et al. Diagnostic accuracy and effectiveness of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of HIV-associated lymph node tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(11):1409-15. Doi: 10.1007/s10096-013-1890-0.
14. Asano S. Granulomatous lymphadenitis. *J Clin Exp Hematop* 2012;52(1):1-16. Doi: 10.3960/jslrt.52.1.
15. Vonasek BJ, Rabie H, Hesselting AC, Garcia-Prats AJ. Tuberculosis in Children Living With HIV: Ongoing Progress and Challenges. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2022;11(Supplement_3):S72-8. Doi: 10.1093/jpids/piac060.
16. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>.

17. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016;63(7):e147-95. Doi: 10.1093/cid/ciw376.
18. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd ed. 2016. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>.
19. Recommandations d'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection par le VIH - Ministère de la santé publique. 2020. Available at : https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/recommandations/1651140519.pdf.
20. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2023;329(1):63-84. Doi: 10.1001/jama.2022.22246.
21. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. 2020. Available at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/prevention-and-treatment-of-opportunistic-infections-among-adults-and-adolescents/>.
22. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(7):a017871. Doi: 10.1101/cshperspect.a017871.

4. Tuberculose ganglionnaire et cancer-Incidentalome

Rim BRAHAM, Souheil JBALI, Skander KDOUSS

En 1855, Rokitansky a avancé la théorie selon laquelle la tuberculose et la malignité ne peuvent pas co-exister dans le même organe et a mis en évidence un antagonisme entre les deux pathologies [1]. Cependant, Whartin a décrit pour la première fois, en 1899, la coexistence de la tuberculose et des cellules malignes au sein d'une même ADP [2].

Cette association est très rare et seuls quelques cas ont été rapportés dans la littérature [3,4] en particulier dans les pays en voie de développement où l'incidence de la tuberculose est élevée [5,6].

4.1. Physiopathologie :

La mise en évidence d'une influence mutuelle entre la tuberculose et la malignité était l'objectif principal de multiples études dans la littérature mais cette influence reste peu comprise jusqu'au l'heure actuelle.

L'association de la tuberculose au cancer a été décrite initialement il y a 200 ans par Bayle [5] qui considérait que la lésion cancéreuse est un des types de tuberculose.

Plusieurs théories et hypothèses expliquant la relation tuberculose-cancer ont été proposées allant d'une pure coïncidence à un impact réciproque bien établi.

4.1.1. Déficit immunitaire favorisant les deux pathologies :

L'immunodépression est reconnue comme facteur prédisposant aussi bien aux maladies infectieuses que néoplasiques qui peuvent être synchrones ou métachrones [7,8]. En effet, bien que les deux pathologies soient immunologiquement similaires (Tableau 1), les recherches menées dans les domaines de la tuberculose et du cancer sont distinctes.

La recherche sur la tuberculose est axée sur la prévention, tandis que les études sur le cancer se sont principalement concentrées sur le volet thérapeutique et l'élimination à médiation immunitaire d'une maladie déjà établie (Immunothérapie et thérapie ciblée) [9]. Ce qui a été établi et reconnu est que la réponse immune du corps humain est similaire vis-à-vis de l'infection au MTBC et du développement de cellules tumorales [10].

Tableau 1: Rôle des lymphocytes T et des macrophages dans la réponse immunitaire anticancéreuse et la tuberculose. Les cytokines impliquées et les immunothérapies potentielles sont résumées [9]

	Tuberculose	Processus malin et microenvironnement tumoral (TME)
Principales cellules immunologiques impliquées	Lymphocytes T Macrophages	Lymphocytes T Macrophages
Rôle du système immunologique	Les macrophages sont le principal réservoir de <i>M. tuberculosis</i> et travaillent en conjonction avec les lymphocytes T pour éliminer les mycobactéries. Les lymphocytes T activent les macrophages infectés par <i>M. tuberculosis</i> pour stimuler l'élimination des mycobactéries.	Les macrophages ont un rôle immunomodulateur grâce à la production de cytokines. Les lymphocytes T éliminent les cellules cancéreuses et modulent la réponse immunologique au TME.
Cytokines impliquées	IFN γ , TNF- α , IL-6, IL-12, IL-1 β iNOS, IFN γ , TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-4, IL-2	
Immunothérapies proposées	Anti-1/-L1 Agonistes CD40 ; Rifampicin	Anti-1/-L1, cellules CAR T, TIGIT, OX40, 4-1BB, LAG3, TIM-3, Monalizumab, CTLA-4 Agonistes CD40 ; β -glucane ; STAT3.

TME : micro-environnement tumoral

4.1.2. L'immunodépression due au cancer et/ou à ses traitements : condition favorable pour l'émergence des bactéries dont le MTBC :

La cachexie accompagnant les néoplasies entraîne une véritable immunodépression favorisant l'émergence des bactéries dont le MTBC surtout dans les pays à haute endémicité à la tuberculose comme la Tunisie.

Les moyens thérapeutiques utilisés dans la prise en charge des cancers dont la chimiothérapie, la radiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie ainsi que leurs nombreux effets

indésirables favorisent l'immunodépression des patients aggravant ainsi leur vulnérabilité aux infections dont la tuberculose [1,2,8].

4.1.3. La tuberculose : Environnement inflammatoire favorisant la carcinogénèse :

La tuberculose est une infection chronique, et l'inflammation prolongée dans les ganglions lymphatiques pourrait, dans certains cas, favoriser un micro-environnement propice au développement de cellules cancéreuses [11]. Les processus inflammatoires chroniques sont connus pour augmenter le risque de certains types de cancers, notamment ceux du système lymphatique (lymphome) ou des organes voisins et ceci à travers plusieurs mécanismes dont l'accélération de la multiplication cellulaire ce qui augmente le risque d'accidents génétiques et favorise la perte du contrôle cellulaire et le développement des tumeurs malignes [12].

Il existe de nombreuses preuves expérimentales que le MTBC est capable d'induire des dommages à l'ADN notamment à travers la production de l'oxyde nitrique et de substances oxydatives via divers composants de la paroi cellulaire mycobactérienne ce qui provoque des dommages nutritifs et oxydatifs de l'ADN impliqués dans la carcinogénèse [13,14].

Des données récentes révèlent que *M. tuberculosis* peut également augmenter la synthèse de BCL-2, ce qui pourrait conduire à une augmentation de l'incidence de l'activité anti-apoptotique [15,16].

Certaines données cliniques et expérimentales suggèrent que les infections mycobactériennes sont associées à des concentrations élevées de leucotriènes, de prostaglandines et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire qui représente un médiateur avec des propriétés angiogéniques, mitogéniques et vasculaires significatives [17].

La combinaison des dommages directs à l'ADN, de l'inhibition de l'apoptose et de la perpétuation de l'inflammation chronique peut favoriser la mutagenèse des cellules progénitrices. Ces effets, associés à une angiogénèse accrue, peuvent conduire à un microenvironnement très propice à la tumorigénèse [10].

Les principaux mécanismes physiopathologiques expliquant la coexistence : Tuberculose ganglionnaire-cancer sont :

- La cachexie et immunodépression accompagnant les néoplasies.
- Le déficit immunitaire dû au traitement anti-cancéreux.
- L'inflammation chronique et l'altération de l'ADN cellulaire dues à la tuberculose.

4.2. Données épidémiologiques :

La fréquence de l'association entre la tuberculose ganglionnaire et les maladies néoplasiques reste rare même dans les zones à haute endémicité pour la tuberculose [3].

Les associations les plus décrites dans la littérature sont :

- Tuberculose ganglionnaire-Hémopathies malignes (essentiellement le lymphome) [18] : 3 cas sur 10 dans la série de Mezri et al [2].
- Tuberculose ganglionnaire-cancer des voies aériennes supérieures (cancer du Larynx en tête de liste) : Première description en 2006 et une douzaine de cas actuellement décrite dans la littérature [19] / 2 cas parmi 10 décrits dans la série de Mezri et al [2].
- Tuberculose ganglionnaire-cancer thyroïdien : 3 cas dans la série Mezri et al (2 cas de carcinome papillaire de la thyroïde et 1 cas de carcinome médullaire) [2].
- Tuberculose ganglionnaire-UCNT du cavum : 2 cas sur 10 dans la série Mezri et al [2].

L'incidence des cancers chez les patients porteurs du diagnostic de tuberculose a été étudiée dans la littérature avec un Standardized incidence ratio (SIR) à 2,07 [1,9-2,26] tous types de cancers confondus, et à 2,02 [1,45-2,74] pour les cancers de la tête et du cou [20].

L'association tuberculose ganglionnaire-néoplasie est rare. Les cancers synchrones à la tuberculose les plus fréquents : Hémopathies malignes/ cancers des voies aériennes supérieures, cavum, et thyroïde.

4.3. Difficultés diagnostiques :

La mise en évidence de la coexistence des deux pathologies (Tuberculose ganglionnaire et cancer) représente un défi diagnostique pour le praticien, ce qui entraîne un retard diagnostique fréquent.

En effet, selon Wu et al [7], un délai moyen de 4 à 11 mois existait entre le diagnostic de tuberculose et celui du cancer.

Sur le plan clinique, la tuberculose ganglionnaire présente des similitudes avec les ADP métastatiques surtout les hémopathies malignes avec des ADP cervicales suspectes, une altération de l'état général, un amaigrissement et des sueurs nocturnes [5].

La nécrose ganglionnaire et la fistulisation cutanée peuvent également se voir dans les 2 pathologies.

Ainsi, la principale circonstance de découverte de cette association Tuberculose-Cancer est la résistance à un traitement antituberculeux bien conduit [2,10] amenant le praticien à remettre en question le diagnostic de tuberculose et à refaire les biopsies ganglionnaires.

La coexistence au sein d'une même ADP de lymphadénite tuberculeuse et de cellules métastatiques est extrêmement rare. Deux cas de coexistence de tuberculose et de cellules métastatiques du cavum ont été rapportés dans la série de Mjid et al [3] en 2015 ; de même la coexistence de cellules tumorales d'origine thyroïdienne et de lymphadénite granulomateuse est rarissime [15].

Sur le plan radiologique, aussi bien avec l'échographie que le scanner cervical, les critères de suspicion de malignité sont communs entre la tuberculose et le cancer tels que la nécrose ganglionnaire ; les calcifications ; le désorganisation architecturale et l'hypervascularisation ce qui rend le diagnostic plus complexe [1,19,21].

Toujours dans la démarche diagnostique, la cytoponction ganglionnaire, bien que largement recommandée et ayant une efficacité atteignant 90% pour le diagnostic de tuberculose [22], elle reste insuffisante pour confirmer le diagnostic d'autant plus en cas d'association pathologique : Cancer-Tuberculose.

L'association d'une étude PCR à la cytoponction ganglionnaire augmente la sensibilité diagnostique de la tuberculose et ceci est recommandé chez les patients porteurs de néoplasies devant une suspicion clinique de tuberculose [23].

L'étude du Quantiferon trouve également de la place dans le panel des moyens diagnostiques de la tuberculose ganglionnaire encore plus complexe en cas d'association à des cellules néoplasiques [24].

Le recours à l'IDR à la tuberculine reste insuffisant pour confirmer le diagnostic de tuberculose encore plus chez les patients porteurs de néoplasies vu leur faible réponse immunitaire expliquant ainsi les faux négatifs de ce test [25].

La confirmation diagnostique de la coexistence : Tuberculose ganglionnaire – néoplasie est histologique via une adénectomie ou une biopsie ganglionnaire. Cependant les lésions granulomateuses nécrosantes et caséiformes typiques de la tuberculose peuvent être rencontrées avec des néoplasies notamment les lymphomes [26].

De même, une réaction granulomateuse contre la Kératine issue des cellules tumorales peut se voir avec les carcinomes épidermoïdes et aussi une réaction granulomateuse péri-tumorale peut se voir au cours du cancer du cavum ce qui rend la distinction histologique entre lymphadénite granulomateuse et ADP métastatique parfois difficile [27,28].

4.4. Prise en charge thérapeutique : Priorités ? Interactions ?

Les traitements de la tuberculose ganglionnaire et celui des néoplasies sont habituellement bien codifiés et stratifiés.

Le défi réside dans la planification de la prise en charge thérapeutique simultanée des 2 pathologies nécessitant le recours à une réunion pluridisciplinaire [25].

Une fois les diagnostics confirmés, des études affirment la priorité du traitement antibiotique antituberculeux au traitement anti-cancéreux avec des délais variables dépendant essentiellement de la sévérité de l'infection tel que dans la série de Reddy et al [29]. Les délais entre le début des deux traitements varient selon les études allant de 15 jours [30] à 2 mois tel que dans la série de Hirashima et al [31] en tenant compte du risque du retard du début de traitement sur le plan carcinologique.

D'autres équipes recommandent l'administration simultanée des deux traitements antituberculeux et antinéoplasique [31] (existe dans les schémas thérapeutiques).

Concernant la prise en charge chirurgicale, le curage ganglionnaire est à éviter en premier afin d'éviter la dissémination de l'infection tuberculeuse. Pour ceci, on recommande le traitement chirurgical de la tumeur associé au traitement antituberculeux en premier [32].

Les interactions entre les traitements antituberculeux et antimitotiques peuvent alourdir le tableau clinique et aboutir à des interruptions fréquentes des protocoles thérapeutiques. Parmi les effets secondaires de l'association médicamenteuse dans la littérature, on note l'insuffisance rénale et hépatique, le rash cutané, les complications hématologiques [30,31] nécessitant une vigilance particulière au cours du traitement.

La réponse thérapeutique est variable selon les données de la littérature pouvant être satisfaisante allant jusqu'à 90% de bonnes réponses selon Adzik et al [33] à des résultats défavorables et peu prometteurs.

Les effets indésirables décrits sont dominés par les effets digestifs (Vomissements+++), les complications hématologiques, rénales et hépatiques [2,26].

4.5. Considérations pronostiques :

La tuberculose ganglionnaire et le cancer alourdissent le pronostic de façon mutuelle et ceci à travers leur impact sur l'état général des patients ; sur le système immunitaire ainsi que les retards diagnostiques engendrés [34].

Les interactions médicamenteuses entre le traitement antituberculeux et le traitement antimitotique (chimiothérapie/radiothérapie/thérapie ciblée/ immunothérapie) constituent également des facteurs pronostiques considérables.

Références

1. Attia Z, Azaza F, Akkeri S, et al. Adénopathies cervicales métastatiques d'un carcinome non retrouvé. *J TUN ORL*. 2013;30:11-15.
2. Mezri S, Jemli S, Zitouni C, Thabet W. Coexistence of Tuberculosis and Malignancy in a Single Cervical Lymph Node: A Case Series. *Ear Nose Throat J*. 2024 Sep 12;1455613241276766. doi: 10.1177/01455613241276766. Epub ahead of print. PMID: 39264151.
3. Mjid M, Cherif J, Ben Salah N, et al. Epidemiology of tuberculosis. *Rev Pneumol Clin*. 2015;71(3):67-72.
4. Pauzié A, Gavid M, Dumollard JM, et al. Infracentimetric cervical lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: incidence and prognostic value. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016;133(5):307-311.
5. Ramamoorthy S, Srinivas BH, Badhe BA, Jinkala S, Ganesh RN. Coexistence of malignancy and tuberculosis: is it double disease or double hit related to COVID-19 ? Experience from a tertiary care center. *Int J Clin Exp Pathol*. 2023;16(1):1-7.
6. Raje P, Bhandari S. Coexistent squamous cell carcinoma and tuberculosis in cervix—a rare occurrence. *J Pathol Nepal*. 2015;5:781-783.
7. Wu CY, Hu HY, Pu CY, et al. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study. *Cancer*. 2011;117(3):618-624.
8. Vento S, Lanzafame M. Tuberculosis and cancer: a complex and dangerous liaison. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):520-522
9. Bickett, T.E.; Karam, S.D. Tuberculosis–Cancer Parallels in Immune Response Regulation. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, 6136.
10. Falagas ME, Kouranos VD, Athanassa Z, et al. Tuberculosis and malignancy. *QJM*. 2010;103(7):461-487.
11. Pandey M, Abraham E, Chandramohan K, Rajan B. Tuberculosis and metastatic carcinoma coexistence in axillary lymph node: A case report. *World J Surg Oncol* 2003; 1:3.
12. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:69–83. 1:3.
13. Shin D-M, Yang C-S, Lee J-Y, Lee SJ, Choi H-H, Lee H-M, et al. Mycobacterium tuberculosis lipoprotein-induced association of TLR2 with protein kinase C ξ in lipid rafts contributes to reactive oxygen species-dependent inflammatory signaling in macrophages. *Cell Microbiol* 2008; 10:1893–905.
14. Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S, Ma N. Oxidative and nitrative DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis. *Biol Chem* 2006; 387:365–72.
15. Zhang J, Jiang R, Takayama H, Tanaka Y. Survival of virulent Mycobacterium tuberculosis involves preventing apoptosis induced by Bcl-2 upregulation and release resulting from necrosis in J774 macrophages. *Microbiol Immunol* 2005; 49:845–52.
16. Velmurugan K, Chen B, Miller JL, Azogue S, Gurses S, Hsu T, et al. Mycobacterium tuberculosis nuoG is a virulence gene that inhibits apoptosis of infected host cells. *PLoS Pathog* 2007; 3:e110.
17. Rangel Moreno J, Estrada Garcia I, De La Luz Garcia Hernandez M, Aguilar Leon D, Marquez R, Hernandez Pando R. The role of prostaglandin E2 in the immunopathogenesis of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunology* 2002; 106:257–66.
18. Centkowski P, Sawczuk-Chabin J, Prochorec M, Warzocha K. Hodgkin's lymphoma and tuberculosis coexistence in cervical lymph nodes. *Leuk Lymphoma* 2005; 46:471–5.

19. Gheriani H, Hafidh M, Smyth D, et al. Coexistent cervical tuberculosis and metastatic squamous cell carcinoma in a single lymph node group: a diagnostic dilemma. *Ear Nose Throat J.* 2006;85(6):397-399.
20. Kuo SC, Hu YW, Liu CJ, Lee YT, Chen YT, Chen TL, Chen TJ, Fung CP. Association between tuberculosis infections and non-pulmonary malignancies: a nationwide population-based study. *Br J Cancer.* 2013 Jul 9;109(1):229-34.
21. Caroppo D, Russo D, Merolla F, et al. A rare case of coexistence of metastasis from head and neck squamous cell carcinoma and tuberculosis within a neck lymph node. *Diagn Pathol.* 2015;10:197
22. Barwad A, Gowda KK, Dey P. Co-existent of tuberculosis and squamous cell carcinoma in a lymph node diagnosed by fine needle aspiration cytology: correspondence. *Cytopathology.* 2012;23(4):276-277.
23. Hirashima T, Tamura Y, Han Y, et al. Efficacy and safety of concurrent anti-cancer and anti-tuberculosis chemotherapy in cancer patients with active *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):975.
24. Chan AB, Ma TK, Yu BK, et al. Nasopharyngeal granulomatous inflammation and tuberculosis complicating undifferentiated carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(1):125-130.
25. Park JH, Lee KS, Bae KS, et al. Regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Clin Exp Thyroidol.* 2014;7(2):129-135.
26. Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg.* 2001;88(9):1241-1244.
27. Shin DM, Yang CS, Lee JY, et al. *Mycobacterium tuberculosis* lipoprotein-induced association of TLR2 with protein kinase C ζ in lipid rafts contributes to reactive oxygen species-dependent inflammatory signalling in macrophages. *Cell Microbiol.* 2008;10(9):1893-1905.
28. Pandey M, Abraham EK, Rajan B. Tuberculosis and metastatic carcinoma coexistence in axillary lymph node: a case report. *World J Surg Oncol.* 2003;1(1):3.
29. Reddy R, Mathew M, Parameswaran A, et al. A case of concomitant Hodgkin's lymphoma with tuberculosis. *Lung India.* 2014;31(1):59-62.
30. Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(5):635-644
31. Hirashima T, Tamura Y, Han Y, et al. Efficacy and safety of concurrent anti-cancer and anti-tuberculosis chemotherapy in cancer patients with active *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):975.
32. Ito T, Saito H, Kishine N, et al. Preoperatively diagnosed case with co-existence of papillary thyroid carcinoma and cervical tuberculous lymphadenitis. *Int J Surg Case Rep.* 2015;15:74-77
33. Adzic T. Pulmonary tuberculosis in patients with hematological malignancies. *Med Pregl.* 2004;57(1):65-68
34. Hedhli M, Mjid N, Mbarek N, et al. Association tuberculose pulmonaire active et cancer bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir.* 2018;35:179.

5. Tuberculose ganglionnaire de la femme enceinte

Chiraz HALOUANI, Nessrine SOUAYEH

Les causes non obstétricales, y compris les morbidités infectieuses, restent des causes importantes de décès maternel, retrouvées dans environ 28 % des cas [1]. La tuberculose représente le chef de file des pathologies infectieuses responsables d'une lourde morbi-mortalité maternelle dans le monde entier [2,3]. Cela est encore plus marqué chez les femmes coinfectées par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) [2]. La tuberculose figure parmi les trois principales causes de décès chez les femmes en âge de procréer, la plupart des cas étant dans les pays à ressources limitées [4-8].

5.1. Pathogénèse :

La TBEP peut être associée à des issues fœtales et maternelles défavorables [9,10]. Le pronostic dépend du siège de la tuberculose. La tuberculose ganglionnaire étant associée aux issues les plus favorables [11].

5.1.1. Effets de la grossesse sur la tuberculose :

Plusieurs chercheurs ont démontré qu'il n'y a pas d'effet net bénéfique ou néfaste de la grossesse sur la progression de la tuberculose [12,13]. Cependant, des grossesses fréquentes et consécutives peuvent avoir un effet négatif, car elles peuvent favoriser la recrudescence ou la réactivation d'une tuberculose latente [11]. La tuberculose affectant principalement les jeunes, de nombreuses femmes infectées sont diagnostiquées pendant la grossesse, tandis que d'autres tombent enceintes sous traitement antituberculeux [14]. Il est important de noter qu'un nombre significatif de femmes enceintes atteintes de tuberculose demeurent non diagnostiquées pour diverses raisons et subissent les pires conséquences maternelles et périnatales [14]. Il est admis que la grossesse n'a ni effet bénéfique ni nuisible sur l'évolution de la tuberculose, y compris sur le taux de positivité des crachats, la stabilisation de la maladie et le taux de rechute, à condition que le diagnostic et le traitement soient effectués correctement et sans retard. L'évolution et le pronostic de la tuberculose pendant la grossesse dépendent de la sévérité de la maladie, du profil de sensibilité aux médicaments des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR), de l'étendue des lésions radiologiques et de la susceptibilité individuelle de la femme à la tuberculose [10]. Le post-partum constitue également une période de susceptibilité accrue, probablement en raison des changements immunologiques qui lui sont associés [15].

5.1.2. Effets de la tuberculose sur la grossesse :

La tuberculose est connue pour être associée à des issues fœtales et maternelles défavorables, qui dépendent de la gravité de la maladie, de la sensibilité aux médicaments antituberculeux, de l'âge gestationnel au moment du diagnostic, de la présence d'une dissémination extrapulmonaire, de la co-infection par le VIH et de la réponse au traitement instauré [10]. Un pronostic défavorable a été observé chez les femmes atteintes de formes avancées de la maladie diagnostiquées tardivement pendant la grossesse et le post-partum, avec co-infection par le VIH, diabète et chez celles ayant une mauvaise observance au traitement [16]. Les complications obstétricales de la tuberculose pendant la grossesse comprennent un taux plus élevé de fausses couches spontanées, un retard de croissance intra-utérin et d'oligoamnios, une prise de poids insuffisante, une prééclampsie, un travail prématuré, une hémorragie du post-partum, un faible poids à la naissance et une mortalité néonatale accrue [16–18]. Dans une revue systématique et une méta-analyse de la mortalité et de la morbidité maternelles et périnatales liées à la tuberculose pendant la grossesse, Sobhy et al. ont rapporté que la tuberculose active pendant la grossesse était associée à des issues maternelles et périnatales défavorables par rapport aux femmes enceintes sans tuberculose [19]. Les issues défavorables incluaient un risque global accru de morbidité maternelle (odds ratio [OR] = 2,8), d'anémie maternelle (OR = 3,9), de césarienne (OR = 2,1), de naissance prématurée (OR = 1,7), de faible poids à la naissance (OR = 1,7), d'asphyxie périnatale (OR = 4,6) et de décès périnatal (OR = 4,2) [19]. La co-infection par la tuberculose et le VIH chez les femmes augmente le risque de diverses complications telles que la mortalité maternelle et infantile de près de 300 % [20]. La co-infection double également le risque de transmission verticale du VIH au fœtus [21].

5.2. Diagnostic de la tuberculose pendant la grossesse :

Le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire chez les femmes enceintes présente des défis uniques en raison des symptômes chevauchant avec ceux de la grossesse et du risque de co-infection par le VIH [14]. Les stratégies actuelles incluent le dépistage des symptômes, des tests de laboratoire et des techniques d'imagerie, mais ces méthodes présentent des limites notables.

5.2.1. Dépistage des symptômes :

L'OMS recommande un outil de dépistage à quatre symptômes, centré sur la perte de poids, la fièvre, la toux et les sueurs nocturnes. Cependant, cet outil peut passer à côté des cas actifs de tuberculose, en particulier chez les femmes infectées par le VIH, où les symptômes peuvent être atypiques. Une femme enceinte est considérée comme un cas présumé de tuberculose si

elle présente une fièvre persistante inexpliquée ($>38^{\circ}\text{C}$) et/ou une toux de plus de 2 semaines avec perte de poids ou absence de gain de poids [10].

5.2.2. Tests de laboratoire :

Le dépistage systématique de la tuberculose pendant la grossesse n'est pas une norme dans de nombreuses régions, ce qui peut retarder le diagnostic. Pour contribuer au diagnostic, les tests de laboratoires incluent :

- Intra dermo réaction (IDR) à la tuberculine : Une IDR négative n'élimine pas l'infection. L'IDR à la tuberculine est sans danger pendant la grossesse, mais sa sensibilité pendant cette période fait l'objet de débats [22].
- Essais de libération de l'interféron gamma (IGRA) : Ces méthodes sont sûres pendant la grossesse, mais leur application dans ce groupe n'est pas entièrement validée [23].
- Tests microbiologiques : Les tests d'amplification des acides nucléiques, tels que GeneXpert et TrueNAT, permettent une détection rapide du MTBC et de la résistance à la rifampicine, cruciale pour un début de traitement rapide et un profilage de la résistance aux médicaments [24,25].

5.2.3. Imagerie :

Lors de l'évaluation initiale de la tuberculose ganglionnaire chez les femmes enceintes, une échographie cervicale doit être réalisée, car elle constitue un outil fiable pour le diagnostic différentiel [26]. L'aspect échographique caractéristique est une lymphadénopathie de forme ovale avec un cortex hypoéchogène et un centre hyperéchogène[26].

5.3. Tuberculose périnatale :

La tuberculose périnatale comprend les infections congénitales et postnatales acquises. Les facteurs de risque incluent une charge bacillaire maternelle élevée, une maladie disséminée, la tuberculose pulmonaire à crachats positifs, la tuberculose méningée, la co-infection par le VIH, le diabète sucré, la malnutrition sévère, le tabagisme, la consommation d'alcool, la courte durée du traitement antituberculeux, le contact prolongé et de mauvaises pratiques d'hygiène infantile [9].

La tuberculose congénitale résulte de l'exposition fœtale aux bacilles tuberculeux par le placenta ou par la veine ombilicale d'une mère atteinte de tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire active (EPTB). Les bacilles provoquent une infection hépatique, suivie d'une dissémination secondaire hématogène généralisée. Cette infection est souvent non

diagnostiquée, notamment chez les nouveau-nés prématurés, en raison de la maladie maternelle non diagnostiquée [27].

Alternativement, des foyers infectieux rompus dans le placenta peuvent contaminer le liquide amniotique, ce qui, en cas d'aspiration ou d'ingestion par le fœtus, entraîne un foyer primaire dans les poumons ou le tractus gastro-intestinal. L'infection tuberculeuse placentaire elle-même déclenche des réponses neutrophiliques et histiocytaires, provoquant une villite et une intervillite, des lésions tissulaires, et même la mort fœtale in-utéro [28].

Après la naissance, l'exposition néonatale à un sujet bacillifère peut entraîner une infection postnatale. En l'absence de signes de tuberculose périnatale, la prophylaxie par isoniazide avec pyridoxine pendant 3 à 6 mois est recommandée [29]. Un test NAAT (nucleic acid amplification test) positif ou une culture sur le liquide d'aspiration gastrique, accompagné de signes cliniques ou radiologiques de tuberculose active, nécessite un traitement complet antituberculeux. Le vaccin BCG est recommandé à la naissance ou après avoir complété la prophylaxie chez le nouveau-né [30].

Bien que l'infection tuberculeuse latente (LTBI) puisse évoluer vers une tuberculose active pendant la grossesse et la période post-partum, elle ne présente pas de risque de transmission verticale. De plus, les enfants nés de mères atteintes de tuberculose ne présentent pas des taux plus élevés de morbidité liée à l'infection à long terme [31].

5.4. Allaitement :

La décision d'allaiter doit être prise uniquement après une discussion approfondie avec un néonatalogiste, un obstétricien et un pharmacologue. Les médicaments antituberculeux de première ligne sont excrétés en petites quantités dans le lait maternel et n'ont pas d'effets délétères sur le nouveau-né. Cependant, cela signifie également que les médicaments présents dans le lait maternel ne peuvent pas être considérés comme un traitement efficace contre la tuberculose ou l'infection latente chez le nourrisson [9,10].

L'allaitement ne doit commencer qu'après un traitement de la mère pendant au moins deux semaines. De plus, elle doit porter un masque facial et maintenir un haut niveau d'hygiène personnelle et de gestion de la toux. La supplémentation en pyridoxine est recommandée si la mère prend de l'isoniazide. Le lait maternel extrait par tire-lait est une alternative sûre pendant l'allaitement avec barrières [9,10].

Références

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun;2(6):e323-33.
2. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, Kakrani A, Philip S, Desai D, Sastry J, Bollinger RC; Byramjee Jeejeebhoy Medical College-Johns Hopkins University Study Group. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 15;45(2):241-9.
3. Orazulike NC, Alegbeleye JO, Obiorah CC, Nyengidiki TK, Uzoigwe SA. A 3-year retrospective review of mortality in women of reproductive age in a tertiary health facility in Port Harcourt, Nigeria. *Int J Womens Health*. 2017 Oct 16;9:769-775.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/global-tuberculosis-report-2019>
5. Grange J, Adhikari M, Ahmed Y, Mwaba P, Dheda K, Hoelscher M, Zumla A. Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in Sub-Saharan Africa. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Mar;108(3):181-3.
6. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update [Internet]. Geneva: WHO; 2017. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550000>
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
8. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529>
9. Hui SYA, Lao TT. Tuberculosis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022 Dec;85:34–44.
10. Hui SYA, Lao TT. Tuberculosis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022 Dec;85(Pt A):34-44.
11. Clark PC, Yencha MW, Hart AK. Management of isolated extrapulmonary tuberculosis in a pregnant patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Aug;113(8):648-51.
12. Nair N, Wares F, Sahu S. Tuberculosis in the WHO South-East Asia Region. *Bull World Health Organ*. 2010 Mar;88(3):164.
13. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis*. 1980 Jul;122(1):65-79.
14. Mahendru A, Gajjar K, Gynaecologist J. Diagnosis and management of tuberculosis in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2011 Jan 24;12:163–71.
15. Bates M, Ahmed Y, Kapata N, Maeurer M, Mwaba P, Zumla A. Perspectives on tuberculosis in pregnancy. *Int J Infect Dis*. 2015 Mar;32:124-7.
16. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*. 2001 Jun;56(6):494–9.
17. Bothamley GH, Ehlers C, Salonka I, Skrahina A, Orcau A, Codecasa LR, Ferrarese M, Pesut D, Solovic I, Dudnyk A, Anibarro L, Denking C, Guglielmetti L, Muylle I, Confalonieri M. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Oct 12;16:304.
18. Repossi A, Bothamley G. Tuberculosis and Pregnancy: An Updated Systematic Review. *Pulmonary Research and Respiratory Medicine - Open Journal*. 2015 Mar 15;2:63–8.
19. Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, Khan KS, Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017 Apr;124(5):727-733.

20. Ranaivomanana P, Ratovoson R, Razafimahatratra C, Razafimahefa A, Hoffmann J, Herindrainy P, Rakotonirina J, Rakotosamimanana N. Longitudinal Variations of M. tuberculosis-Induced IFN- γ Responses in HIV-Negative Pregnant Women Exposed to Tuberculosis. *Front Immunol.* 2021 Dec 22;12:805157.
21. Adhikari M, Jeena P, Bobat R, Archary M, Naidoo K, Coutsooudis A, Singh R, Nair N. HIV-Associated Tuberculosis in the Newborn and Young Infant. *Int J Pediatr.* 2011;2011:354208.
22. Nolan TE, Espinosa TL, Pastorek JG 2nd. Tuberculosis skin testing in pregnancy: trends in a population. *J Perinatol.* 1997 May-Jun;17(3):199-201.
23. Nhan-Chang CL, Jones TB. Tuberculosis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):311-21.
24. Bates M, Ahmed Y, Chilukutu L, Tembo J, Cheelo B, Sinyangwe S, Kapata N, Maeurer M, O'Grady J, Mwaba P, Zumla A. Use of the Xpert(®) MTB/RIF assay for diagnosing pulmonary tuberculosis comorbidity and multidrug-resistant TB in obstetrics and gynaecology inpatient wards at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia. *Trop Med Int Health.* 2013 Sep;18(9):1134-1140.
25. World Health Organization. The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis [Internet]. Geneva: WHO; 2010. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241500340>
26. Asai S, Miyachi H, Suzuki K, Shimamura K, Ando Y. Ultrasonographic differentiation between tuberculous lymphadenitis and malignant lymph nodes. *J Ultrasound Med.* 2001 May;20(5):533-8.
27. Sun JM, Wang C, Jin DQ, Deng F. Fatal congenital tuberculosis owing to late diagnosis of maternal tuberculosis: case report and review of congenital tuberculosis in China. *Paediatr Int Child Health.* 2020 Aug;40(3):194-198.
28. Trivedi N, Gupta D, Sood R, Singh A, Tewari A, Agarwal S, Agarwal A. A review on placental tuberculosis. *J Adv Med Med Res.* 2020;32(15):42–7.
29. Mittal H, Das S, Faridi MMA. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: Current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res.* 2014 Jul;140(1):32–9.
30. Lubyayi L, Mawa PA, Nabakooza G, Nakibuule M, Tushabe JV, Serubanja J, Aibo D, Akurut H, Tumusiime J, Hasso-Agopsowicz M, Kaleebu P, Levin J, Dockrell HM, Smith S, Webb EL, Elliott AM, Cose S. Maternal Latent Mycobacterium tuberculosis Does Not Affect the Infant Immune Response Following BCG at Birth: An Observational Longitudinal Study in Uganda. *Front Immunol.* 2020 May 14;11:929.
31. Sade S, Wainstock T, Sheiner E, Pariente G. Perinatal Outcome and Long-Term Infectious Morbidity of Offspring Born to Women with Known Tuberculosis. *J Clin Med.* 2020 Aug 26;9(9):2768.

TRAITEMENT

CHAPITRE VII

1. Bilan pré-thérapeutique

Mehdi HASNAOUI, Mohamed MASMOUDI, Wadii THABET, Khalifa MIGHRI

Selon l'OMS, les antituberculeux de première intention sont : Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol et Pyrazinamide. Les autres antituberculeux sont réservés aux formes résistantes [1,2]. Ces antibiotiques comportent des effets indésirables non négligeables.

Le bilan pré thérapeutique à demander dépend des antibiotiques qu'on envisage prescrire et de leurs effets indésirables. Ainsi, ce bilan permettra d'améliorer la tolérance aux antituberculeux et d'optimiser l'observance thérapeutique.

1.1. Bilan hépatique (transaminases, phosphatase alcaline, γ GT) :

Une évaluation de la fonction hépatique est nécessaire avant le début du traitement. En effet, en cas d'insuffisance hépatique sévère, la pyrazinamide ne doit pas être prescrite [3].

Les autres antibiotiques qui ne doivent pas être prescrites en cas d'insuffisance hépatique sévère sont l'Isoniazide, le Bédaquiline et l'Ethionamide [4,5].

1.2. Test d'acétylation :

Ce test doit être systématique afin d'ajuster la posologie d'Isoniazide [6].

En effet, l'Isoniazide est métabolisé au niveau hépatique en acétylisoniazide principalement par la N-acétyltransférase 2 (NAT-2). La NAT-2 est soumise à un polymorphisme génétique, qui s'exprime sur le plan phénotypique par la présence de sujets « acétyleurs lents » (AL) et de sujets « acétyleurs rapides » (AR). Le phénotype AR peut être à l'origine d'un échec thérapeutique alors que le phénotype AL est souvent associé à un risque accru d'effets indésirables par accumulation du médicament. En Tunisie, la majorité de la population sont des AL. Le dérivé acétylé conduit à une acétylhydrazine, laquelle est transformée par le système cytochrome P450 en hydrazine, métabolite réactif toxique pour le foie. Ce métabolisme peut être stimulé par les inducteurs enzymatiques (exemple : rifampicine).

Le prélèvement se fait au démarrage du traitement (j1) : 5 ml de sang prélevés dans un tube hépariné (EDTA), 3 heures exactement après la prise médicamenteuse. Le tube doit être étiqueté et acheminé au laboratoire à une température de 4°C dans un emballage résistant.

L'intérêt de ce test est de reconnaître le profil acétyleur du patient dans le but d'une adaptation individuelle des doses d'Isoniazide.

1.3. Bilan rénal (Dosage de créatinine) :

L'élimination de la Pyrazinamide et de l'Ethambutol se fait par voie rénale. Donc une adaptation des doses de ces antituberculeux en fonction de la clairance de créatinine est nécessaire.

En cas d'insuffisance rénale, la prescription d'Amikacine et Streptomycine est à éviter. En cas de nécessité, ils peuvent être administrés avec prudence [7].

1.4. Uricémie :

Une goutte peut compliquer la prise du Pyrazinamide. Le dosage d'acide urique permet d'éliminer une goutte sévère contraindiquant la prescription du Pyrazinamide.

1.5. La numération formule sanguine :

La Rifampicine, la Rifabutine et la Rifapentine peuvent provoquer des troubles hématologiques sévères. Une thrombocytopénie contre indique la prescription de ces antituberculeux [4,5].

1.6. Étude du champ visuel et vision des couleurs :

L'Ethambutol peut provoquer une névrite optique rétrobulbaire dose dépendante et exacerbée en cas d'insuffisance rénale. L'Ethambutol ne doit pas être administré en cas de névrite optique.

1.7. Test de grossesse :

Selon l'OMS, les antituberculeux de première intention ne sont pas tératogènes. Donc un test de grossesse chez une femme en âge de procréation n'est pas nécessaire en première intention. Mais l'Amikacine et l'Ethionamide sont contre-indiqués chez la femme enceinte. Donc un test de grossesse est indispensable avant la prescription de ces derniers antituberculeux [1,8–10].

1.8. Electrocardiogramme :

Il doit être réalisé si on envisage administrer la Bédaquiline ou la Délanamide. En effet, ces antibiotiques sont contre indiqués chez les patients ayant un intervalle QT > 500ms [4,5].

1.9. Tests audio-vestibulaires :

Des tests audio-vestibulaires sont indispensables avant la prescription d'Amikacine.

1.10. Ionogramme :

L'Amikacine et la Délanamide peuvent être à l'origine ou aggraver des troubles électrolytiques. Donc une correction de ces troubles est indispensable avant la prescription de ces antituberculeux.

Le tableau 1 résume les examens complémentaires à demander en fonction de la molécule utilisée.

Tableau 1 : Bilan à demander devant chaque molécule

Molécule	Bilan à demander
Isoniazide	Bilan hépatique, Test d'acétylation
Rifampicine	Bilan hépatique, Numération formule sanguine
Pyrazinamide	Bilan hépatique, Bilan rénal, Uricémie
Ethambutol	Champs visuels et vision des couleurs, Bilan rénal
Streptomycine, Amikacine	Audiométrie, Bilan rénal, Ionogramme, Test de grossesse

Le bilan pré-thérapeutique comporte :

- Bilan hépatique
- Bilan rénal
- Numération formule sanguine
- Uricémie
- Test d'acétylation
- Etude des champs visuels et de la vision des couleurs

Références

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [Internet]. [cité 6 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment [Internet]. [cité 6 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
3. DSSB: Le guide national de prise en charge de la tuberculose édition 2018 - Ministère de la santé publique [Internet]. [cité 6 janv 2025]. Disponible sur: <https://santetunisie.rns.tn/fr/toutes-les-actualites/807-dssb-le-guide-national-de-prise-en-charge-de-la-tuberculose-%C3%A9dition-2018>
4. Dixon EG, Rasool S, Otaalo B, Motee A, Dear JW, Sloan D, et al. No action is without its side effects: Adverse drug reactions and missed doses of antituberculosis therapy, a scoping review. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2024;90(1):313-20.
5. Kheradmand M, Afshari M, Aarabi M, Abedi S, Parsaee M, Nezammahalleh A, et al. Incidence of side effects of antituberculosis drugs and their related factors in northern Iran: a retrospective cohort study. *GMS Hyg Infect Control.* 2024;19:Doc27.
6. Lewis JH, Korkmaz SY, Rizk CA, Copeland MJ. Diagnosis, prevention and risk-management of drug-induced liver injury due to medications used to treat mycobacterium tuberculosis. *Expert Opin Drug Saf.* sept 2024;23(9):1093-107.
7. British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee, Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniewski F, et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax.* juin 2010;65(6):557-70.
8. Miele K, Bamrah Morris S, Tepper NK. Tuberculosis in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* juin 2020;135(6):1444-53.
9. Maugans C, Loveday M, Hlangu S, Waitt C, Van Schalkwyk M, van de Water B, et al. Best practices for the care of pregnant people living with TB. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1 mai 2023;27(5):357-66.
10. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T, et al. Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug/Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 8 avr 2021;72(7):1158-68.

2. Moyens thérapeutiques

2.1. Molécules et effets indésirables

Amel EL KORBI, Rachida BOUATAY, Nawres BOUAZIZ, Jamel KOUBAA

Depuis plusieurs décennies, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) élabore et publie des recommandations sur le traitement de la tuberculose dans le cadre de la stratégie de mettre fin à cette pathologie. Les dernières mises à jour des recommandations sur le traitement de la tuberculose ont été publiées en 2019 pour la tuberculose pharmaco-résistante (TB-PR) et en 2022 pour la tuberculose pharmaco-sensible (TB-PS) [1,2,3].

2.1.1. Molécules utilisées dans le traitement de la TB-PS :

2.1.1.1. Molécules disponibles :

L'isoniazide et la rifampicine sont les principaux antituberculeux de première intention avec une activité bactéricide et une efficacité prouvée dans la prise en charge de la TB-PS. En revanche, ils sont moins actifs dans la TB-PR (Tableau 1).

Le pyrazinamide est un antituberculeux de première intention avec une puissante activité stérilisante prévenant ainsi les rechutes. Son mécanisme d'action reste mal élucidé. Son administration réduit la durée des schémas thérapeutiques comprenant la rifampicine [4].

L'éthambutol interfère avec la biosynthèse de la protéine de la paroi cellulaire (arabinogalactane) et inhibe ainsi la multiplication des bacilles. Cependant, les mécanismes d'action synergiques avec les autres médicaments antituberculeux sont encore mal déterminés. Il a été récemment démontré que l'éthambutol renforcerait l'activité bactéricide de l'isoniazide par deux mécanismes [5] :

- Inhibition de la synthèse d'arabinogalactane de la paroi cellulaire et inhibition directe de la croissance bactérienne ;
- Réduction de la biosynthèse de l'acide mycolique dans la paroi cellulaire et augmentation de la sensibilité du MTBC aux autres antituberculeux.

Étant donné leur potentiel de prévention de la résistance, la pyrazinamide et l'éthambutol font partis du schéma thérapeutique de la TB-PR [1,2].

Tableau 1 : Présentation et activité des antituberculeux utilisés dans la TB-PS

DCI	Présentation	Activité
Isoniazide (H)	Comprimé 100*, 300 mg	Bactéricide
Rifampicine (R)	Gélule 100*, 300 mg Sirop 2%	Bactéricide
Ethambutol (E)	Comprimé 100*, 400 mg	Bactériostatique
Pyrazinamide (Z)	Comprimé 500 mg	Bactéricide

TB-PS : Tuberculose pharmaco-sensible

100* : Les dosages 100 mg n'existent pas en Tunisie

2.1.1.2. Posologie des médicaments antituberculeux :

La posologie des antituberculeux doit être adaptée à l'âge, au poids et à la fonction rénale des patients [1,3,6] (Tableau 2).

Tableau 2 : Posologies des antituberculeux utilisés dans la TB-PS

Molécules	Posologie chez l'enfant	Posologie chez l'adulte	Posologie maximale par jour
H	10 mg/kg/jour [7-15]	3-5 mg/kg/jour	300 mg
R	15 mg/kg/jour [10-20]	10 mg/kg/jour	600 mg
E	20 mg/kg/jour [15-25]	15-20 mg/kg/jour	1200-1600 mg
Z	35 mg/kg/jour [30-40]	20-30 mg/kg/jour	2000-2500 mg

TB-PS : Tuberculose pharmaco-sensible

L'OMS recommande la prescription des antituberculeux contenant des associations à dose fixe (Tableaux 3a, 3b) [2], impliquant ainsi un moindre risque d'erreurs de prescription et une meilleure observance du traitement.

Chaque molécule est désignée par une lettre :

- H → Isoniazide
- R → Rifampicine
- Z → Pyrazinamide
- E → Ethambutol

Tableau 3a : Posologie des associations à dose fixe en fonction du poids chez l'adulte

Associations à dose fixe	Poids					
	20-24 kg	25-29 kg	30-39 kg	40-55 kg	55-70 kg	>70 kg
HRZE						
Comprimé : H 75 mg + R 150 mg + Z 400mg + E 275 mg	1,5	2	2	3	4	4
HR						
Comprimé : H 75 mg + R 150 mg	1,5	2	2	3	4	4

Tableau 3b : Posologie des associations à dose fixe en fonction du poids chez l'enfant

	Poids				
Associations à dose fixe	4-7 kg	8-11 kg	12-15 kg	16-25 kg	≥25 kg
HRZ					
Comprimé : H 50 mg + R 75 mg + Z 150 mg	1	2	3	4	La même posologie que chez l'adulte
HR					
Comprimé : H 50 mg + R 75 mg	1	2	3	4	

2.1.1.3. Règles d'administration des antituberculeux :

L'administration des médicaments antituberculeux obéit à certaines règles qui sont les suivantes [3] :

- La prise médicamenteuse est quotidienne.
- La dose totale des antituberculeux doit être administrée en une seule prise.
- On préconise, en général, de prendre le traitement le matin à jeun (minimum 30 minutes avant le repas) car l'absorption de l'isoniazide et de la rifampicine est altérée en présence de nourriture. Cette règle n'est toutefois pas absolue et la prise des médicaments peut être adaptée afin de maximaliser l'adhésion au traitement.
- La prise concomitante d'antiacide peut également diminuer l'absorption de l'isoniazide, de la rifampicine et de l'éthambutol. Il est recommandé d'observer un délai suffisant entre la prise des antituberculeux et celle de l'antiacide.

- Afin de limiter le risque de résistance acquise, la supervision du traitement (TOD : traitement sous observation directe ou *DOT* en anglais : *Directly Observed Therapy*) est recommandée si le patient n'est pas compliant. La supervision peut être faite en milieu hospitalier ou en ambulatoire, assurée par le médecin, l'infirmier, un auxiliaire qualifié ou un membre de la famille.

La posologie des médicaments antituberculeux doit être adaptée à l'âge, au poids et à la fonction rénale des patients.

2.1.1.4. Effets indésirables des antituberculeux :

La prévalence des effets indésirables des antituberculeux rapportée par plusieurs études dans la littérature mondiale varie de 8 à 85% [7]. Par conséquent, une surveillance clinique et biologique active est nécessaire afin d'assurer la détection à temps du moindre effet indésirable. Chaque effet diagnostiqué doit être signalé et pris en charge de manière adéquate [8] (Tableau 4).

Tableau 4 : Principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses des antituberculeux utilisés dans la TB-PS

Molécules	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
H	• Toxicité hépatique • Éruption cutanée • Neuropathie périphérique • Épilepsie si surdosage • Névrite optique	• Réduction du métabolisme des anticonvulsivants
R	• Coloration orange des urines, fèces, et larmes • Toxicité hépatique • Troubles gastro-intestinaux • Éruption cutanée • Réactions d'hypersensibilité graves (si administration discontinuée)	• Augmentation du métabolisme des corticostéroïdes, digitoxine, coumarines, phénytoïne, théophylline, antidiabétiques oraux, antiprotéases • Diminution de l'efficacité de la contraception orale
E	• Toxicité hépatique (surtout à dose élevée) • Hyperuricémie rarement responsable d'arthralgies • Éruption cutanée • Névrite optique	-
Z	• Hyperuricémie • Toxicité hépatique • Troubles de la vision dose dépendants (altération du champ visuel, diminution de la discrimination des couleurs) • Prudence en cas d'insuffisance rénale	-

Une surveillance clinique et biologique active est fondamentale pour garantir une identification rapide de tout événement indésirable dans tous les cas de tuberculose et chaque effet indésirable diagnostiqué doit être déclaré et géré de manière adéquate.

2.1.2. Molécules utilisées dans le traitement de la tuberculose résistante :

L'émergence de résistances aux antituberculeux de première intention (R et H) reste un problème de santé majeur et un défi important. Au cours de la dernière décennie, le nombre de patients diagnostiqués avec une tuberculose pharmaco-résistante (TB-DR) a continué d'augmenter (450 000 nouveaux cas en 2021).

Plusieurs nouveaux médicaments réutilisés (développés à l'origine pour une autre maladie mais dont l'efficacité contre le MTBC a été démontrée plus tard), ont commencé à émerger au cours de la dernière décennie et ont offert de meilleures options aux personnes atteintes de tuberculose multirésistante (TB-MR).

En 2018, l'OMS a mis à jour ses recommandations pour la tuberculose résistante à la rifampicine/multirésistante (TB-RR/MDR). Les médicaments ont été classés en fonction de leur efficacité dans trois groupes principaux. Cette nouvelle classification est synthétisée dans le tableau 5 [9,10].

Tableau 5 : Médicaments antituberculeux de deuxième intention pour le traitement de la tuberculose résistante à la rifampicine/multirésistante

Groupes	Médicaments
Médicaments du groupe A : associés à de meilleurs résultats et à une mortalité plus faible →Médicaments à privilégier	• Levofloxacin / Moxifloxacin • Bedaquiline • Linézolide
Médicaments du groupe B : associés à de meilleurs résultats → Médicaments à ajouter ensuite, l'un ou les deux	• Clofazimine • Cyclosérine or Terizidone
Médicaments du groupe C : dont l'impact sur les résultats n'est pas clair → Médicaments à ajouter pour compléter le traitement et lorsque les groupes A et B ne peuvent pas être utilisés	• Ethambutol • Delamanid • Pyrazinamide • Imipénème–Cilastatin or Meropenème • Amikacine /streptomycine • Ethionamide or Prothionamide • Acide para-amino-salicylique (PAS)
Médicaments non groupés	• Prétomanide • Isoniazide à Haute Dose (HDINH)

Les médicaments antituberculeux de deuxième intention pour le traitement de la RR/MDR-TB ont été classés en fonction de leur efficacité en trois principaux groupes A à C.

2.1.2.1. Médicaments du groupe A :

- **Levofloxacin (Lfx) et Moxifloxacin (Mfx) :** représentent les fluoroquinolones de dernière génération, considérées comme les agents les plus efficaces.
- **Bedaquiline (Bdq) :** la BDQ est un médicament à base de diarylquinoline qui agit en se liant à l'ATP synthase de MTBC, qui à son tour inhibe le métabolisme énergétique des mycobactéries. Son spectre d'action étroit limité aux espèces de mycobactéries, son efficacité contre les organismes MTBC répliatifs et non répliatifs et son mécanisme d'action unique, sont les propriétés souhaitables du médicament qui ont contribué à son succès [11].
- **Linézolide (Lzd) :** est un antibiotique oxazolidinone utilisé pour traiter les infections graves causées par des bactéries à Gram positif. Il agit en interférant avec l'activité ribosomique des mycobactéries et semble être très efficace contre la tuberculose RR/MDR, même lorsqu'il est ajouté en tant qu'agent unique. Il s'agit actuellement d'un agent de deuxième intention essentiel qui permet d'améliorer la survie lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'un schéma thérapeutique multi drogue bien construit [11].
- Le tableau 6 résume les principales présentations disponibles et l'activité des médicaments du groupe A :

Tableau 6 : Activités et présentations des médicaments du groupe A

Médicaments	Présentation /Forme	Activité
Levofloxacin (Lfx)	Comprimé dispersible à 100 mg*	Hautement bactéricide
	Comprimé sécable à 250 mg*	
	Comprimé sécable à 500 mg	
Moxifloxacin (Mfx)	Comprimé dispersible à 100 mg*	Hautement bactéricide
	Comprimé sécable à 400 mg	
Bedaquiline (Bdq)	Comprimé dispersible à 100 mg	Hautement bactéricide
	Comprimé sécable à 400 mg*	
Linézolide (Lzd)	Suspension à 20 mg/ml*	Hautement bactéricide
	Comprimé dispersible à 150 mg, sécable*	
	Comprimé à 600 mg	

* : Formes n'existent pas en Tunisie

La posologie recommandée et les principaux effets indésirables des médicaments du groupe A [9,10,12] sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Posologie et effets indésirables des médicaments du groupe A

Médicaments	Dose recommandée				Principaux événements indésirables
	<33 kg	33-50 kg	51-70 kg	>70 kg (Dose maximale)	
Levofloxacin (Lfx)	7,5-10mg/kg/j	750 mg	750 mg	750-1000 mg	En particulier chez les personnes âgées: ✓ Allongement de l'intervalle QT ✓ Myalgie
Moxifloxacin (Mfx)	7,5-10mg/kg/j	600 mg	800 mg	800 mg	✓ Arthralgie ✓ Rupture de tendon Toxicité endovasculaire
Bedaquiline (Bdq)	400 mg par jour pendant 14 jours, puis 200 mg trois fois par semaine				Allongement de l'intervalle QT
Linezolid (Lzd)	600 mg par jour (10-12 mg/kg/j si ≥16 kg 15 mg/kg/j si <16 kg)				• Acidose lactique • Diarrhée et nausées - Au début du traitement : ✓ Suppression de la moelle osseuse - Plus tard dans le traitement (après 8 semaines) : ✓ Névrite optique et neuropathie périphérique

2.1.2.2. Médicaments du groupe B :

- **Clofazimine (Cfz)** : appartient au groupe de la Riminophénazine. C'est un médicament antilépreux. Son activité bactéricide contre *Mycobacterium tuberculosis* lui permet de jouer un rôle essentiel dans le traitement de la tuberculose [11].
- **Cyclosérine (Cs) et Terizidone (Trd)** : La térizidone est une combinaison de deux molécules de cyclosérine. Ces deux molécules ont un effet bactériostatique. Elles sont toutes deux toxiques pour le système nerveux central.

L'activité et la formulation disponible des médicaments du groupe B sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Activité et présentation des médicaments du groupe B

Médicaments	Forme disponibles	Activité
Clofazimine (Cfz)	Comprimés dispersibles de 50 mg*	Bactériostatique
	Gélules de 50 mg*	
	Comprimés à 100 mg	
Cyclosérine (Cs)	Gélule de 250 mg	Bactériostatique
	Gélule de 125 mg*	
Terizidone (Trd)	Gélules de 300 mg*	Bactériostatique

* : Formes n'existent pas en Tunisie

Le tableau 9 résume les recommandations de dosage pondéral et les principaux effets indésirables des médicaments du groupe B [10,12].

Tableau 9 : Recommandations de dosage selon le poids et effets indésirables des médicaments du groupe B

DCI	<i>Cycloserine</i>	<i>Terizidone</i>	<i>Clofazimine (CFZ)</i>
Recommandations de dosage selon le poids	<33kg	15-20mg/kg/ j	(2-5 mg/kg/j) : 50-100 mg par jour
	33-50kg	500 mg	600 mg
	51-70kg	750 mg	600 mg
	>70kg		100 mg par jour
	(Dose maximale)	750-1000mg	900 mg
Principaux effets indésirables	• Effets neuropsychiatriques • Hyperpigmentation cutanée • Allongement de l'intervalle QT • Hépatite • Vomissements/intolérance gastro-intestinale		

2.1.2.3. Médicaments du groupe C :

- **Delamanid** : agit en limitant principalement la synthèse de l'acide méthoxy-mycolique et de l'acide céto-mycolique (éléments de la paroi cellulaire mycobactérienne). C'est le médicament préféré du groupe C, si un schéma thérapeutique efficace de 4 à 5 médicaments ne peut être élaboré à partir des seuls médicaments des groupes A et B.
- **Ethionamide (Eto) /Prothioamide (Pto)**: Les dérivés de l'acide isonicotinique, l'éthionamide et le prothioamide, font tous deux parties de la famille des carbothioamides. Ils sont tous deux bactériostatiques. Leur pharmacocinétique est très

similaire, mais le prothioamide est mieux toléré. Ils présentent une résistance croisée complète et doivent être considérés comme un seul médicament.

- **L'acide p-aminosalicylique** : est un agent bactériostatique utile pour prévenir la résistance à d'autres molécules. Sa nouvelle formule en granulés est mieux absorbée que les comprimés, elle doit être administrée avec des aliments acides.
- **Classe d'antibiotiques carbapénèmes (méropénème (Mpm)/imipénème)** : lorsqu'ils sont associés à l'acide clavulanique, ils semblent avoir un effet antituberculeux.
- Le tableau 10 présente l'activité et les formes disponibles des principaux médicaments du groupe C.

Tableau 10 : Activité et formes disponibles des médicaments du groupe C

Médicaments	Forme disponible	Activité
Ethambutol (E)	Comprimés 100*, 400 mg	Bactéricide
Ethionamide (Eto)	Comprimés de 250 mg	Bactériostatique et bactéricide
Prothioamide (Pto)	Comprimés dispersible de 125 mg*	
Delamanid (Dlm)	Comprimés de 50 mg Comprimés dispersible de 25 mg	Bactéricide
Méropénème (Mpm)/ Imipénème	1 g de poudre par flacon (20 ml) Administration intraveineuse (IV)	Bactéricide
Acide para-aminosalicylique (PAS)	Sachet of 4 g	Bactéristatique
Amoxicilline-Clavulanate (Amx-Clv)	875/125 mg ou 500/125 mg x 3/j	Bactéricide

* : Formes n'existent pas en Tunisie

Le tableau 11 résume la posologie recommandée et les principaux effets indésirables primaires des médicaments du groupe C [9,10,12].

Tableau 11 : Posologie et effets indésirables des médicaments du groupe C

Médicaments	Dose recommandée				Principaux effets indésirables
	<33 kg	33-50 kg	51-70 kg	>70 kg (Dose maximale)	
Ethambutol (E)		15–25 mg/kg/jour (maximum 1600-2000 mg/j)			✓ Neuropathie optique+++ ✓ Hépatotoxicité ✓ Engourdissement et picotements des extrémités ✓ Confusion mentale Désorientation, hallucinations et psychose
Ethionamide (Eto)/ Prothioamide (Pto)	15-20 mg/kg/j	500 mg	750 mg	750–1,000 mg/jour	✓ Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements ✓ Hépatotoxicité ✓ Effets endocriniens (hypothyroïdie, gynécomastie, perte de cheveux...) ✓ Neurotoxicité (les patients doivent prendre de fortes doses de vitamine B6)
Delamanide		100 mg deux fois par jour			✓ Effets neuropsychiatriques ✓ Léger allongement de l'intervalle QT ✓ Nausées, vomissements
Pyrazinamide (Z)	30 - 40 mg/kg/j	1000-1750mg	1750-2000mg	2000m - 2500mg	✓ Toxicité hépatique ✓ Arthralgie et arthrite
Meropeneme, Imipeneme-cilastine		20-40 mg/kg IV toutes les 8 h			✓ Toxicité hépatique ✓ Convulsions
Amikacine (AMK)/ Streptomycine (S)	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000 mg	1000 mg	✓ Perte auditive ✓ Toxicité rénale
Acide para-aminosalicylique (PAS)	150 mg/k/j	8 g	8 g	8 -12 g	✓ Nausée, vomissement ✓ Toxicité hépatique ✓ Hypothyroïdie
Amoxicilline-Clavulanate (Amx-Clv)		875/125 mg x2/j ou 500/125 mg x3/j 1000/250 mg (dose maximale mais effets indésirables)			✓ À utiliser uniquement avec un carbapénème ✓ Intolérance gastro-intestinale ✓ Réaction d'hypersensibilité

2.1.2.4. Médicaments non groupés :

Prétomanide (Pa): est un agent anti-mycobactérien administré avec la bédaquiline et la linézolide pour traiter les formes résistantes. Il s'agit du troisième médicament récemment approuvé dans le cadre d'un nouveau schéma thérapeutique pour le traitement de la TB-MR. Développé par TB Alliance et approuvé par la FDA, il est considéré comme une pierre angulaire potentielle des schémas thérapeutiques actuels et futurs de la tuberculose [13].

Les tableaux 12 et 13 résument la présentation, l'activité, la posologie recommandée et les effets indésirables de ce groupe de médicaments.

Tableau 12 : Activité et formes disponibles

DCI	Formes disponibles	Activité
Prétomanide (Pa)	Cp de 200 mg	Bactéricide
Isoniazide à haute dose (HDINH)	cp 100 mg – 300 mg	Bactéricide

Tableau 13 : Posologie et effets indésirables

Médicament	Dose recommandée	Principaux effets indésirables
Prétomanide (Pa)	200 mg par jour (la dose et la sécurité chez les enfants sont inconnues) (non étudiées chez les enfants de moins de 15 ans)	✓ Toxicité hépatique ✓ Toxicité testiculaire/reproductive (études animales)
Isoniazide à haute dose (HDINH)	10–15 mg/kg/j (ne pas dépasser 900 mg par jour)	✓ Toxicité hépatique ✓ Neuropathie périphérique ✓ Effets neuropsychiatriques

Un schéma thérapeutique individualisé RR/MDR-TB associant 4 à 5 médicaments efficaces, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Groupes A-C) des médicaments antituberculeux de deuxième intention est proposé (Figure 1).

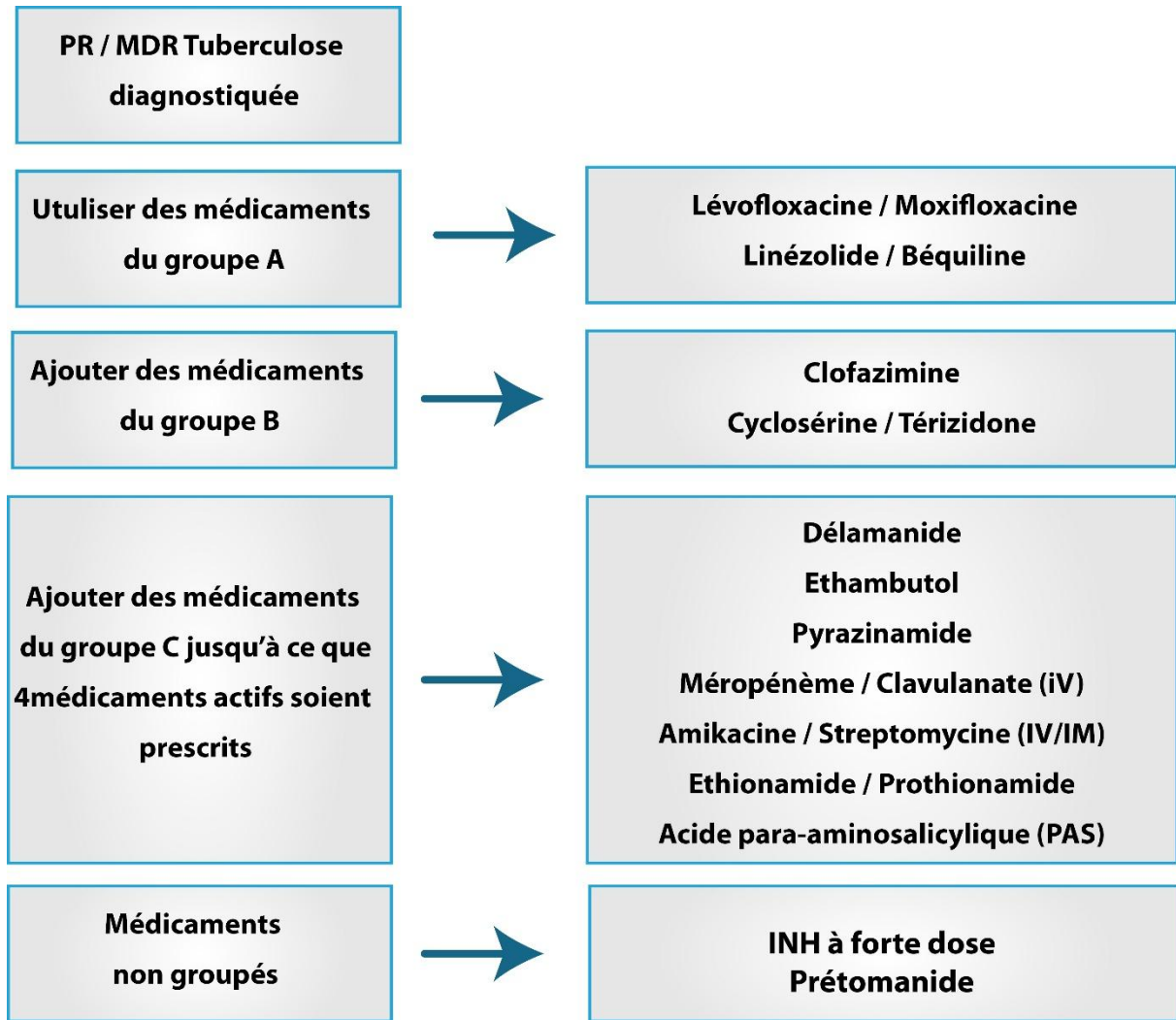


Figure 1 : Schéma thérapeutique individualisé contre la tuberculose RR/MDR associant 4 à 5 médicaments efficaces, selon la classification des antituberculeux de seconde ligne de l'OMS [12]

→ Pour résumer, il est essentiel de mentionner que le traitement de la tuberculose multirésistante nécessite une thérapie à long terme associant plusieurs médicaments de deuxième intention. Ces médicaments sont associés à de nombreux événements indésirables responsables d'une morbidité sévère [14].

La Clofazimine, la Bédaciline et les Fluoroquinolones ont la plus faible incidence d'événements indésirables, tandis que le Linézolide, l'acide P-Aminosalicylique et les médicaments injectables de deuxième intention ont la plus forte incidence. Ces résultats suggèrent qu'une surveillance étroite des effets indésirables est essentielle pour les patients traités pour une tuberculose multirésistante [14].

Les agents à base de Cyclosérine, d'Ethionamide et d'acide P-Aminosalicylique ont une activité inférieure à celle des agents de première intention et présentent des profils d'effets indésirables défavorables [15].

Dans tous les cas, les patients atteints de TB-RR/TB-MR seront pris en charge en milieu spécialisé.

2.1.3. Traitement adjuvant :

2.1.3.1. Thérapie dirigée vers l'hôte :

Ces dernières années, on assiste à l'émergence d'un nouveau concept d'immunothérapie complémentaire aux schémas thérapeutiques antituberculeux standards appelée la « thérapie dirigée vers l'hôte (TDH) » [16,17]. Cette nouvelle vision découle des interactions observées entre les réponses immunitaires innées et adaptatives de l'hôte contre l'infection par la tuberculose. Ils sont en effet déterminés par plusieurs facteurs : la sensibilité génétique de l'hôte, la virulence bactérienne et les facteurs environnementaux [16,17].

La TDH est considérée actuellement un moyen précieux permettant d'améliorer et de réguler les réponses immunitaires antituberculeuses de l'hôte, en plus des traitements antituberculeux standards, qui eux attaquent les différentes cibles du MTBC et réduisent ainsi la charge bactérienne [16,18, 19, 20].

De nombreux agents immunologiquement actifs ont été décrits comme ayant un effet thérapeutique adjuvant dans la tuberculose (Tableau 14) [16]. Leurs effets rapportés étant les suivants [20] :

- améliorer l'immunité antituberculeuse de l'hôte et la capacité à inhiber ou à éliminer le MTBC;
- améliorer l'efficacité des médicaments antituberculeux, en particulier dans la TB-PR, réduire la durée du traitement, prévenir la transmission, augmenter le taux de guérison ;
- détruire les bactéries dans les phagocytes et réduire le risque de récurrence.

Tableau 14: Mécanisme d'action des différents agents de TDH dans le traitement de la tuberculose [16]

Agents HDT	Mécanismes d'action	Signification biologique
Enbrel	Neutralise TNF- α	Déstructure le granulome et atténue les lésions pulmonaires
Bévacizumab	Neutralise VEGF	Rétablit la structure vasculaire, réduit l'hypoxie et facilite la pénétration des médicaments dans le granulome
Vitamine D3	• Induit la production de l'oxygène réactive et des intermédiaires nitrogènes : CAMP et DEFB4 • Augmente l'expression de l'Atg5 et Beclin-1 • Supprime les voies de signalisation du NF-κB l'expression des cytokines pro-inflammatoires MMPs cytokines et des chémokines • Inhibe les molécules du complexe d'histocompatibilité majeur classe II et entrave l'activation des lymphocytes T CD4 • Inhibe la prolifération des cellules cytotoxiques et améliore la différenciation des cellules T régulatrices	• Améliore les réponses immunitaires innées • Induit l'autophagie des cellules infectées • Accélère la résolution des réponses inflammatoires durant le traitement • Diminue l'inflammation et les lésions tissulaires secondaires à la production excessive des molécules cytotoxiques
Phénylbutyrate	Inhibiteur d'histone désacétylase, expression de <i>CAMP</i> , <i>Atg5</i> et <i>Beclin-1</i> , production de réactifs de l'oxygène	Favorise la colocalisation de <i>LL-37</i> et <i>LC3-II</i> dans les autophagosomes et limite la croissance de MTBC à l'intérieur du macrophage
Rapamycine	Inhibe <i>mTOR</i>	Provoque l'autophagie
Géfitinib	Inhibe <i>EGFR</i>	Stimule l'autophagie et diminue la croissance du MTBC dans les macrophages
Carbamazépine	Réduit l'inositol triphosphate et active l' <i>AMPK</i>	Induit l'autophagie et réduit la charge bactérienne dans les poumons et la rate
Aspirine	Améliore la production de <i>LXA4</i>	Stimule les activités antibactériennes médiées par la vitamine D
Ibuprofène	Inhibe <i>COX1</i> et <i>COX2</i> , supprime la production de prostaglandine <i>H2</i>	Régule la production du TNF- α et réduit la pathologie inflammatoire
Zileuton	Inhibe la 5-lipoxygénase	Supprime la production de leucotriènes Augmente la prostaglandine E2 Réduit la pathologie pulmonaire
Prednisone and dexaméthasone	Antagoniste des récepteurs glucocorticoïdes	Diminue la production de cytokines pro-inflammatoires
CC-3052, CC-11050, cilostazol, and sildénafil	Inhibent la PDE et augmentent les niveaux d' <i>AMPc</i>	Régule à la baisse le niveau de TNF- α , l'inflammation et la nécrose pulmonaire
Doxycycline, SB-3CT	Inhibe l'expression des <i>MMP</i>	Réduit la charge bactérienne dans les poumons

Agents HDT	Mécanismes d'action	Signification biologique
Statine (e.g., simvastatine)	Réduit la production de cytokines pro-inflammatoires Diminue le taux de cholestérol membranaire	• Supprime l'inflammation et les lésions tissulaires • Favorise la maturation phagosome et l'autophagie • Augmente l'activité bactéricide des antituberculeux de première intention
Niraparib	Inhibe la poly (ADP-ribose) polymérase Induit l'oxydation des acides gras mitochondriaux	• Élimine le stress oxydatif • Préserve les réponses des lymphocytes T CD8 à mémoire • Favorise l'immunité à médiation cellulaire
Resvératrol	Augmente la capacité respiratoire et la fréquence régulatrice des lymphocytes T	Réduit le stress oxydatif et régule l'inflammation sévère
Nivolumab/ pembrolizumab	Inhibe l'expression de PD-1	Augmente la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD8+
Cellules stromales mésenchymateuses	Améliore la réponse immunitaire des lymphocytes T spécifiques de l'antigène et des cellules dendritiques	Facilite l'homéostasie des organes et la réparation des tissus
Transfert adoptif de lymphocytes T spécifiques d'antigènes	Conduit à une destruction ciblée des cellules infectées	Réduit la croissance et la réplication des agents pathogènes intracellulaires
Supplémentation en IFN-γ nébulisé	Augmente la réponse des lymphocytes T CD4+	Améliore la réponse au traitement chez les patients atteints de tuberculose cavitaire
Anticorps antituberculeux-IgG3/mIgA	Diminue la pathogénicité du MTBC	Prévient la réactivation de la tuberculose et réduit la charge bactérienne dans les poumons

THD: thérapie dirigée vers l'hôte; **TNF-α** : Tumor Necrosis Factor α, **VGEF** : vascular endothelial growth factor, **CAMP** : cathelicidin antimicrobial peptide, **DEFB4** : beta-defensin-4, **Atg 5** : autophagy-related protein 5, **NF κB** : nuclear factor kappa-B, **MMP 5** : matrix metalloproteinases 5, **mTOR** : mechanistic target of rapamycin, **EGFR** : epidermal growth factor receptor, **MTBC** : Mycobacterium du complexe Tuberculosis, **AMPK** : AMP-activated protein kinase, **LXA4** : lipoxin A 4, **COX 1/2** : cyclo-oxygenase-1/2, **PD** : programmed cell death 1 receptor

La thérapie dirigée vers l'hôte peut être une thérapie d'appoint précieuse pour la tuberculose afin de renforcer l'immunité protectrice de l'hôte ou de réguler ses réponses immunitaires antituberculeuses.

2.1.3.2. Corticothérapie :

La corticothérapie est fortement recommandée en tant que traitement adjuvant dans la méningite tuberculeuse [2]. Néanmoins, dans la péricardite tuberculeuse, l'impact des corticoïdes sur la morbidité est plus difficile à évaluer à partir des données de la littérature et, selon les recommandations de l'OMS, le bénéfice en termes de prévention de la péricardite constrictive l'emporte largement sur les éventuels risques de la corticothérapie [2,21].

L'utilisation des corticoïdes comme traitement adjuvant dans la tuberculose extrapulmonaire autre que la méningite (ganglions, plèvre, péritoine) a été rapportée dans la littérature avec un faible niveau de preuve [21]. Les corticoïdes ont également été utilisés dans l'exacerbation paradoxale des symptômes sous traitement antituberculeux efficace, en particulier chez les patients coinfecteds par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), étant donné que l'administration des antirétroviraux peut entraîner une aggravation paradoxale plus sévère appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire [21].

Les effets indésirables de la corticothérapie chez les patients atteints de tuberculose, ont été rapportés de façon variable dans la littérature. En effet on a décrit des cas d'augmentation significative de glycémie, de rétention hydrique et d'hypertension [22]. De même, des cas de sarcome de Kaposi chez les patients coinfecteds par le VIH ont été rapportés [23].

Les corticoïdes peuvent interagir avec d'autres antituberculeux comme suit :

- La prednisolone réduit les concentrations d'isoniazide par deux mécanismes : augmentation du taux d'acétylation et de la clairance rénale ;
- La rifampicine augmente le métabolisme des stéroïdes et diminue leur demi-vie via les enzymes hépatiques [21] ;
- Les concentrations d'isoniazide sont donc respectées si la rifampicine est coadministrée avec la prednisolone chez les AR, contrairement aux AL [21] ;
- En l'absence de rifampicine, la prednisolone augmente la concentration de pyrazinamide dans le liquide pleural, sans affecter ses concentrations sériques [21].

La nature et le dosage exact du stéroïde ne sont pas bien établis dans la littérature. Il est recommandé d'utiliser de la dexaméthasone ou de la prednisolone à des doses décroissantes sur 6 à 8 semaines [2].

2.1.3.3. Pyridoxine :

L'isoniazide est connu pour interférer avec le métabolisme de la vitamine B6, ce qui entraîne une carence en vitamine B6 et une neuropathie périphérique [24]. L'OMS recommande une supplémentation en pyridoxine chez tous les patients recevant de l'isoniazide et qui présentent un risque de neuropathie : nourrissons, femmes enceintes et allaitantes, personnes infectées par le VIH, alcoolodépendants, malnutrition, diabète sucré, maladie hépatique chronique ou insuffisance rénale [6,24]. La posologie varie de 10 à 25 mg/jour [1,24].

2.1.3.4. Soutien nutritionnel :

Il est fortement recommandé que toutes les personnes atteintes de tuberculose doivent bénéficier d'une évaluation nutritionnelle et de conseils appropriés en fonction de leur état nutritionnel au moment du diagnostic et tout au long du traitement [25]. Les patients souffrant de malnutrition aiguë sévère doivent être traités conformément aux recommandations de l'OMS [25]. Les patients souffrant de malnutrition modérée doivent être pris en charge avec des aliments complémentaires riches en nutriments ou enrichis afin de rétablir un rapport poids/taille approprié [25].

Références

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cité 13 déc 2024]. 99 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/311389>
2. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment - Drug-Susceptible Tuberculosis Treatment. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2022. 1 p.
3. Tritar F, Gamara D. Le guide national de prise en charge de la tuberculose édition 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://santetunisie.rns.tn/fr/toutes-les-actualites/807-dssb-le-guide-national-de-prise-en-charge-de-la-tuberculose-%C3%A9dition-2018>
4. Chen RH, Michael T, Kuhlin J, Schön T, Stocker S, Alffenaar JWC. Is there a need to optimise pyrazinamide doses in patients with tuberculosis? A systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. sept 2023;62(3):106914.
5. Zhu C, Liu Y, Hu L, Yang M, He ZG. Molecular mechanism of the synergistic activity of ethambutol and isoniazid against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem*. oct 2018;293(43):16741-50.
6. Huynh J, Thwaites G, Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis treatment in children: The changing landscape. *Paediatr Respir Rev*. nov 2020;36:33-43.
7. Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian J Tuberc*. oct 2019;66(4):520-32.
8. Riccardi N, Occhineri S, Vanino E, Antonello RM, Pontarelli A, Saluzzo F, et al. How We Treat Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis: A Practical Guide for Clinicians. *Antibiotics*. 14 déc 2023;12(12):1733.
9. Bark CM, Boom WH, Furin JJ. More Tailored Approaches to Tuberculosis Treatment and Prevention. *Annu Rev Med*. 29 janv 2024;75(1):177-88.
10. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cité 13 déc 2024]. 231 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/274453>
11. Dookie N, Ngema SL, Perumal R, Naicker N, Padayatchi N, Naidoo K. The Changing Paradigm of Drug-Resistant Tuberculosis Treatment: Successes, Pitfalls, and Future Perspectives. *Clin Microbiol Rev*. 21 déc 2022;35(4):e00180-19.
12. Schaaf HS, Hughes J. Current Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis in Children. *Indian J Pediatr*. août 2024;91(8):806-16.
13. Fekadu G, Tolossa T, Turi E, Bekele F, Fetensa G. Pretomanid development and its clinical roles in treating tuberculosis. *J Glob Antimicrob Resist*. déc 2022;31:175-84.
14. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. avr 2020;8(4):383-94.
15. Dobbs TE, Webb RM. Chemotherapy of Tuberculosis. Schlossberg D, éditeur. *Microbiol Spectr*. 10 mars 2017;5(2):5.2.23.
16. Kolloli A, Subbian S. Host-Directed Therapeutic Strategies for Tuberculosis. *Front Med*. 18 oct 2017;4:171.
17. Wallis RS, O'Garra A, Sher A, Wack A. Host-directed immunotherapy of viral and bacterial infections: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. févr 2023;23(2):121-33.
18. Elkington PT, D'Armiento JM, Friedland JS. Tuberculosis Immunopathology: The Neglected Role of Extracellular Matrix Destruction. *Sci Transl Med* [Internet]. 23 févr 2011 [cité 13 déc 2024];3(71). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3001847>
19. Hortle E, Oehlers SH. Host-directed therapies targeting the tuberculosis granuloma stroma. *Pathog Dis*. 1 mars 2020;78(2):ftaa015.

20. Mi J, Wu X, Liang J. The advances in adjuvant therapy for tuberculosis with immunoregulatory compounds. *Front Microbiol.* 20 juin 2024;15:1380848.
21. Schutz C, Davis AG, Sossen B, Lai RPJ, Ntsekhe M, Harley YX, et al. Corticosteroids as an adjunct to tuberculosis therapy. *Expert Rev Respir Med.* 3 oct 2018;12(10):881-91.
22. Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, Wallis RS, Ellner JJ, Mugerwa RD, et al. Immunoadjuvant Prednisolone Therapy for HIV-Associated Tuberculosis: A Phase 2 Clinical Trial in Uganda. *J Infect Dis.* 15 mars 2005;191(6):856-65.
23. Elliott AM, Luzze H, Quigley MA, Nakiyingi JS, Kyaligonza S, Namujju PB, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Use of Prednisolone as an Adjunct to Treatment in HIV-1–Associated Pleural Tuberculosis. *J Infect Dis.* sept 2004;190(5):869-78.
24. Bhargava M, Bhargava A. Pyridoxine for patients suffering from drug-susceptible tuberculosis in India. *Public Health Action.* 21 juin 2018;8(2):97-97.
25. World Health Organization. Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cité 13 déc 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/94836>

2. Moyens thérapeutiques

2.2. Traitement chirurgical

Rania KHARRAT, Ines KHARRAT

Le traitement médical de la tuberculose ganglionnaire présente des limites [1-3]. Le nombre croissant de souches du MTBC résistantes aux médicaments et la faible circulation sanguine dans les vaisseaux proches des ganglions lymphatiques touchés par la tuberculose peuvent entraîner le maintien des bactéries à l'état latent pendant une longue période et être à l'origine de complications, notamment l'extension des lésions initiales, l'infection d'autres tissus importants et la formation de fistules [4]. C'est ainsi que la chirurgie est parfois nécessaire. Les guidelines de l'Infectious Disease Society of America (IDSA) recommandent une exérèse chirurgicale dans des circonstances inhabituelles qui n'ont pas été clairement définies [5]. La place de la chirurgie ainsi que le type de gestes à réaliser demeurent controversés, en l'absence de consensus sur l'approche optimale [2].

2.2.1. Objectifs de la chirurgie :

La chirurgie reste utile, non seulement pour le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire, mais aussi à but thérapeutique, par exemple en cas d'abcès froid ou d'ADP fistulisée à la peau et dans les situations où le traitement médical est insuffisant, notamment en cas d'échec thérapeutique, de rechute ou de résistance au traitement médical standard et de RP [2,3,6].

Le traitement chirurgical a pour but de [2,6,7] :

- réduire la gêne causée par la compression due à l'effet de masse de l'ADP.
- réduire les complications telle que la propagation de la maladie à d'autres organes.
- réduire la morbidité et améliorer la qualité de vie des patients.
- améliorer les taux de guérison.

2.2.2. Chirurgie ganglionnaire :

2.2.2.1. Types d'incisions :

Comme pour toute chirurgie cervicale, différents types d'incisions peuvent être pratiqués, tels que l'incision arquée centrée sur une ADP et l'incision de Paul-André. Le choix dépend de la localisation de la maladie, de l'étendue de l'atteinte ganglionnaire et de l'approche chirurgicale [2]. Les cicatrices rétractiles et les fistules doivent être réséquées et enlevées dans le même temps opératoire [7] (Figure 1).



Figure 1 : Incision de Paul André pour un curage ganglionnaire cervical droit emportant les cicatrices rétractiles et les fistules

2.2.2.2. Étendue de la chirurgie ganglionnaire :

L'adénectomie est principalement utilisée à visée diagnostique. La biopsie et la rupture capsulaire doivent être évitées dans tous les cas, étant donné le risque de propagation de la maladie et de fistulisation [8,9]. La simple biopsie augmente le taux de rechute, le taux d'échec du traitement et le risque de RP [2]. Néanmoins, en plus de son rôle diagnostique, l'adénectomie était considérée par certains auteurs comme un moyen thérapeutique chirurgical, qui peut être associé au traitement médical chez les patients présentant une ADP unique de grande taille [2,6].

Certains auteurs ont rapporté de meilleurs résultats thérapeutiques pour le curage ganglionnaire, avec exérèse en bloc de tous les aires ganglionnaires impliqués chez les patients ayant des ADP multiples, comparativement à l'adénectomie [2,9]. Selon Li et al, lorsque la chirurgie est indiquée, une exérèse en monobloc de l'ensemble des ganglions lymphatiques atteints est préférée car cela diminue le risque de propagation de la maladie et de formation d'une fistule. Par ailleurs, cette approche est conforme aux principes de la chirurgie carcinologique, ce qui est utile lorsque la possibilité d'une ADP métastatique ne peut être exclue [9]. L'étendue du curage ganglionnaire varie en fonction de la localisation des ADP [2] (Figure 2). Selon Zaatar et al, la chirurgie doit être évitée si elle risque de provoquer des lésions nerveuses ou vasculaires irréversibles, en particulier en cas d'ADP fixe ou mal limitée. Le curage ganglionnaire radical ne doit pas être pratiqué pour une tuberculose ganglionnaire [10]. Cependant, dans leur étude rétrospective portant sur 14 patients opérés, Li et al ont constaté que 12 cas présentaient une atteinte du muscle sterno-cléido-mastoïdien et 2 cas avaient une atteinte de la veine jugulaire interne. La veine jugulaire interne a été préservée

dans un cas, laissant une partie de la capsule ganglionnaire, et sacrifiée dans l'autre cas, où 3 cm de la veine jugulaire interne étaient englobés par la lésion. La partie du muscle sterno-cléido-mastoïdien atteinte a été enlevée dans tous les cas [9].

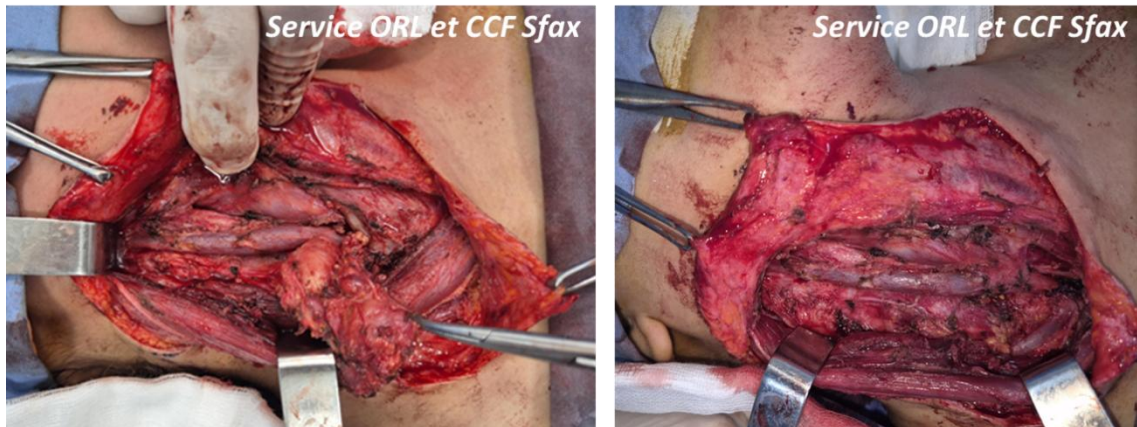


Figure 2 : Curage ganglionnaire sélectif droit (niveaux II, III et IV) préservant la veine jugulaire interne, l'artère carotide commune et les nerfs cervicaux

2.2.2.3. Prise en charge et fermeture de l'incision :

Afin de réduire le risque de propagation de l'infection et de formation d'une fistule, Li et al ont effectué des lavages de la plaie avec du peroxyde, du sérum physiologique, de l'iodophore dilué et du sérum physiologique à nouveau [9]. L'incision peut être directement fermée après la mise en place d'un dispositif d'aspiration à pression négative [9] (Figure 3). Des lambeaux peuvent être utilisés pour couvrir la perte de substance cutanée si nécessaire.



Figure 3 : Fermeture directe de l'incision après la mise en place d'un dispositif d'aspiration à pression négative chez une patiente ayant eu une exérèse des cicatrices rétractiles et de fistules

- L'incision pour chirurgie ganglionnaire doit emporter les cicatrices rétractiles et les fistules.
- La chirurgie ganglionnaire peut consister en une adénectomie ou un curage ganglionnaire.
- Les soins de la plaie avec du peroxyde - sérum physiologique - iodophore dilué - sérum physiologique permettent de réduire le risque de propagation et de formation de fistule.
- Des lambeaux peuvent être utilisés en cas d'une perte de substance empêchant la fermeture directe de la plaie sous tension.

2.2.2.4. Place de la chirurgie ganglionnaire dans l'arsenal thérapeutique :

Les caractéristiques de la tuberculose ganglionnaire diffèrent de celles de la tuberculose pulmonaire et la pénétration des antituberculeux est plus faible dans les ganglions lymphatiques que dans les granulomes pulmonaires. Ainsi, la réponse au traitement médical peut être lente ou paradoxale, avec notamment une augmentation de la taille des ADP ou l'apparition de nouvelles lésions pendant et même après un traitement efficace [3].

Lors de la prise en charge initiale, la chirurgie ganglionnaire est souvent indiquée dans un but diagnostique, lorsque la tuberculose n'a pas pu être confirmée par d'autres méthodes moins invasives [9]. Elle permet un examen histologique, une culture bactériologique et une analyse par « Polymerase Chain Reaction » PCR [11]. La cytoponction ganglionnaire est considérée comme la méthode diagnostique de première intention. Il s'agit d'une procédure simple, moins invasive et rentable en cas de suspicion de tuberculose ganglionnaire. Cependant, par rapport à la cytoponction, dont la sensibilité varie de 9 à 90 %, l'exérèse chirurgicale a une sensibilité plus élevée, allant de 84 à 100 % [11,12,13].

Dans un but thérapeutique, certains auteurs ont suggéré que l'exérèse chirurgicale initiale est à envisager en association avec l'antibiothérapie pour les patients à risque de RP [3]. Chahed et al, dans leur étude rétrospective incluant 501 patients, ont trouvé que la taille de l'ADP ≥ 3 cm et la présence d'une tuberculose extra-ganglionnaire associée étaient des facteurs prédictifs de RP [14]. Dans leur étude portant sur 14 patients ayant eu un curage ganglionnaire initial dans un but diagnostique, Li et al ont constaté que tous les patients n'ont pas développé de RP, ce qui a été expliqué par le fait que la plupart des germes ont été éliminés par l'intervention chirurgicale elle-même. Cependant, il ne s'agissait pas d'une étude comparative [9]. En plus, dans une étude rétrospective incluant 104 patients, il a été montré qu'une ADP de plus de 3 cm était associée à un risque d'échec du traitement médical seul [6]. Tahiri et al, dans leur étude rétrospective non comparative, ont trouvé un taux de guérison de 100% après exérèse chirurgicale complète avant traitement médical (adénectomie ou curage ganglionnaire) pour les patients ayant une seule grosse ADP (supérieure à 30 mm), un magma d'ADP ou de

multiples ADP [2]. Ces résultats peuvent être en faveur de l'intérêt de la chirurgie dans ces indications, mais dans cette étude, les résultats de l'association de la chirurgie n'ont pas été comparés à ceux du traitement médical seul. La résection chirurgicale est également utile pour les patients qui présentent une gêne liée à la compression [3].

Au décours d'un traitement approprié, une RP peut survenir chez environ 20% des patients. La prise en charge de cette entité est controversée [14]. Dans leur étude, Chahed et al ont rapporté 13,4 % de RP. Une exérèse chirurgicale a été réalisée dans 71,6 % des cas, exclusive dans 56,7 % des cas et associée à une antibiothérapie et/ou à des corticostéroïdes lorsque la RP ne s'est pas améliorée 4 à 8 semaines après ajustement du traitement antituberculeux. Il n'a pas été réalisé d'étude comparative entre les différentes stratégies thérapeutiques [14]. Fontanilla et al, dans une revue de la littérature, ont conclu que la chirurgie permettait de réduire la durée de la RP et recommandent l'exérèse chirurgicale pour éviter les mauvais résultats thérapeutiques [3].

Une fois le traitement médical terminé, des ADP résiduelles peuvent être observées chez 10 à 30 % des patients [1,15]. Les germes résistants aux antituberculeux en est la principale cause [13]. L'efficacité de la chirurgie dans ces cas a été rapportée dans la littérature [3,7]. Fontanilla et al, dans leur revue de la littérature, recommandent la chirurgie comme complément à l'antibiothérapie pour les cas causés par des MTBC résistantes aux antituberculeux [3]. Dans une étude rétrospective portant sur 104 patients, tous les cas présentant des ADP résiduelles après un traitement médical (84 patients) ont eu un traitement chirurgical. Parmi les 12 patients présentant une résistance documentée aux antituberculeux, 11 (91,7 %) ont nécessité une exérèse chirurgicale après échec du traitement médical. Ils ont réalisé une adénectomie en cas d'ADP unique et un curage ganglionnaire en cas d'ADP multiples [6].

En ce qui concerne la récurrence de la tuberculose ganglionnaire, le recours à la chirurgie était variable dans la littérature. Alors qu'Omura et al [7], dans leur étude, ont constaté que tous les patients atteints de tuberculose récurrente répondaient bien au traitement médical seul, Lekhbal et al [6] ont constaté que 23,1 % des patients nécessitaient une chirurgie après l'échec du traitement médical. Dans l'étude menée par Kermani et al, portant sur 361 patients, une récurrence a été observée chez 4,4 %, tous avaient eu un curage ganglionnaire : d'emblée suivie d'un traitement antituberculeux chez 12 patients, et après échec du traitement antituberculeux chez quatre patients [16].

2.2.3. Drainage d'un abcès froid :

La prise en charge des abcès froids est controversée [17]. Omura et al ont rapporté que des cas d'abcès sans tuberculose multi-résistante guéris par le traitement antituberculeux seul [7]. Cependant, certains auteurs signalent l'efficacité du drainage même si cette approche a été associée à un suintement prolongé de la plaie et à la formation d'une cicatrice disgracieuse [5]. En fait, même sans chirurgie et sous antibiothérapie efficace, l'abcès froid peut fistuliser spontanément avec formation d'une cicatrice inesthétique [17]. Il a été également suggéré que le drainage des abcès froids pouvait réduire la période de traitement, renforcer les effets des antituberculeux et améliorer les processus de guérison [14,18]. Kim et al ont effectué un drainage chez les patients dont l'abcès progressait pour atteindre la peau sus-jacente malgré le traitement antituberculeux [18]. Il a également été rapporté que la chirurgie devient impérative en cas d'abcès géants, mais la taille limite n'a pas été précisée [12]. En fait, les patients présentant un abcès volumineux et une extension cutanée sont à haut risque de fistulisation spontanée. En cas de fistulisation spontanée, la cicatrisation était de mauvaise qualité comparativement à un drainage chirurgical [17,18]. Selon Kim et al, après l'incision, les tissus nécrotiques du lit et des bords de la lésion doivent être soigneusement excisés et curetés jusqu'à l'exposition de tissus sains, afin de favoriser la cicatrisation. L'incision n'a pas été suturée et a été traitée par des soins et des pansements réguliers [18]. Certains auteurs ont rapporté que l'aspiration thérapeutique du matériel purulent par une aiguille fine sous guidage échographique permettait une guérison complète sans fistulisation lorsqu'elle était associée à un traitement antituberculeux [17].

- En cas d'abcès volumineux et en présence d'extension cutanée, la mise à plat permet d'améliorer les résultats thérapeutiques et de réduire le risque de fistulisation spontanée avec mauvaise cicatrisation.
- Les tissus nécrotiques du lit et des bords de la lésion doivent être soigneusement excisés et curetés jusqu'à l'exposition des tissus sains, afin de favoriser la cicatrisation.

2.2.4. Traitement des fistules et des ulcérations :

La fistulisation est observée chez environ 10 % des patients atteints de tuberculose ganglionnaire cervicale [19]. Le développement d'une fistule ou d'une ulcération est une source d'inquiétude pour les patients et les médecins. Elle peut apparaître à la suite d'une rupture spontanée d'un abcès ou après incision et drainage [18]. La guérison spontanée est souvent prolongée et parfois impossible. Elle peut être également associée à une augmentation de la taille des ADP sous-jacentes. C'est pourquoi, selon certains auteurs, une exérèse

chirurgicale de la fistule et des ADP sous-jacentes est souvent nécessaire pour la guérison, principalement lorsque les patients ne répondent pas ou peu au traitement antituberculeux [6,8]. Cependant, cette chirurgie peut être associée à un risque de complications, y compris le risque de cicatrices étendues ou de lésion des structures nobles adjacentes. C'est pourquoi Kim et al ont préconisé un traitement plus conservateur comme option valable, avec une morbidité minime (Figure 4). Dans leur étude, toutes les fistules (38 cas) ont guéri avec succès lorsque la maladie a été traitée par des médicaments antituberculeux avec un simple débridement des tissus nécrotiques et des pansements réguliers (généralement une fois par semaine au début, puis toutes les deux ou trois semaines une fois la plaie était stabilisée). La période moyenne de pansement entre l'apparition de la fistule et sa fermeture était de 3,7 mois. Par conséquent, tant les médecins que les patients doivent être conscients qu'un traitement conservateur nécessitera plus de trois mois de soins ambulatoires pour éliminer les tissus nécrosés. Cette période était significativement plus longue chez les patients ayant une tuberculose extra-ganglionnaire concomitante [18].



Figure 4 [18] : Évolution clinique d'une fistule chez une femme de 22 ans sous traitement antituberculeux et débridement du tissu nécrotique : (a) Tissu nécrotique au fond de la fistule, (b) Fistule en voie de guérison avec un peu de tissu nécrotique restant (1,5 mois), (c) Fistule en voie de guérison petite cicatrice (3,5 mois)

- L'exérèse chirurgicale de la fistule et des adénopathies sous-jacentes peut améliorer le taux de guérison et réduire la durée de traitement antituberculeux.
- Tenant compte des risques de cicatrices étendues et de complications, un traitement conservateur peut être proposé.

2.2.5. Difficultés et complications :

La chirurgie n'est pas dénuée de risques, tels que la formation de fistules, l'aspect inesthétique de la cicatrice et la blessure des vaisseaux sanguins et des nerfs cervicaux [20]. La dissection est parfois difficile en raison des rapports neuro-vasculaires étroits et des adhérences aux tissus environnants secondaires à l'inflammation induite par la tuberculose [2]. Les chirurgiens doivent donc être expérimentés et bien connaître les structures anatomiques afin de minimiser les risques autant que possible [9]. Il est également important de développer des procédures chirurgicales standardisées et des plans de formation pour garantir des résultats chirurgicaux fiables et réduire l'incidence des complications [20]. Malgré toutes ces difficultés, les taux de complications rapportés dans la littérature restent faibles. Dans leur étude portant sur 348 patientes opérées, Kermani et al déplorent un seul cas de lymphorrhée [16]. Dans une étude portant sur 104 patientes, deux patientes (1,9 %) ont présenté une lymphorrhée nécessitant une reprise chirurgicale [2].

Toutefois, une information complète du patient du risque de complications, avec obtention de son consentement, reste impérative avant toute chirurgie.

Références

1. Smaoui S, Mezghanni MA, Hammami B, Zalila N, Marouane C, Kammoun S, et al. Tuberculosis lymphadenitis in a southeastern region in Tunisia: Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Int J Mycobacteriology*. sept 2015;4(3):196-201.
2. Tahiri I, Yacoubi R, Elhouari O, Anajar S, Loubna T, Hajjij A, et al. The Role of Surgery in the Treatment of Cervical Lymph Node Tuberculosis. *Cureus* . 10 mai 2023;15(5):e38824
3. Fontanilla JM, Barnes A, Von Reyn CF. Current Diagnosis and Management of Peripheral Tuberculous Lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2011;53(6):555-62.
4. Yang G, Fang J, Yu T, Zhang Y, Zhang W, Zhao D, et al. Percutaneous ultrasound-guided laser ablation for the treatment of cervical tuberculous lymphadenitis: a pilot study. *J Int Med Res*. avr 2019;47(4):1512-20.
5. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1 oct 2016;63(7):e147-95.
6. Lekhbal A, Chaker K, Halily S, Abada RL, Rouadi S, Roubal M, et al. Treatment of cervical lymph node tuberculosis: When surgery should be performed? A retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. juill 2020;55:159-63.
7. Omura S, Nakaya M, Mori A, Oka M, Ito A, Kida W, et al. A clinical review of 38 cases of cervical tuberculous lymphadenitis in Japan – The role of neck dissection. *Auris Nasus Larynx*. déc 2016;43(6):672-6.
8. Xu JJ, Peer S, Papsin BC, Kitai I, Propst EJ. Tuberculous lymphadenitis of the head and neck in Canadian children: Experience from a low-burden region. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. déc 2016;91:11-4.
9. Li WX, Zhu Y, Dong Y, Liu L. Diagnosis and Management of Occult Cervical Tuberculous Lymphadenopathy. *Ear Nose Throat J*. juill 2022;101(6):359-64.
10. Zaatar R, Biet A, Smail A, Strunski V, Page C. Tuberculose lymphonodale cervicale : prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-Faciale*. nov 2009;126(5-6):250-5.
11. Qian X, Albers AE, Nguyen DTM, Dong Y, Zhang Y, Schreiber F, et al. Head and neck tuberculosis: Literature review and meta-analysis. *Tuberculosis*. mai 2019;116:S78-88.
12. Benjelloun A, Darouassi Y, Zakaria Y, Bouchentouf R, Errami N. Lymph nodes tuberculosis: a retrospective study on clinical and therapeutic features. *Pan Afr Med J*. 23 Jan 2015;20:65.
13. Soriano, Md PAU, Ricalde, Md RR, Llanes, Md EGDV, Dela Cruz, Md APC. Cure Rates for Tuberculous Cervical Lymphadenopathy after 6-month or 9-month Anti-tuberculous Therapy. *Acta Med Philipp* . 13 sept 2024 ;58(16):50-57.
14. Chahed H, Hachicha H, Berriche A, Abdelmalek R, Mediouni A, Kilani B, et al. Paradoxical reaction associated with cervical lymph node tuberculosis: predictive factors and therapeutic management. *Int J Infect Dis*. janv 2017;54:4-7.
15. Karleen C, Saniasiaya J. Cervical tuberculous lymphadenitis. *BMJ Case Rep*. 6 May 2021 ;14(5):e24180.
16. Kermani W, Bouattay R, Ghammem M. et al. Le traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale à propos de 361 cas. *Journal ORL*. 2013;28:46-50.
17. Cruz AT, Hernandez JA. Tuberculosis Cervical Adenitis: Management Dilemmas. *Pediatr Infect Dis J*. oct 2016;35(10):1154-6.
18. Kim BH, Jeon YJ, Jin YJ, Jeong W jin, Park SJ, Ahn SH. Conservative treatment for cutaneous fistula resulted from abscess formation in patients with tuberculous cervical lymphadenitis. *Auris Nasus Larynx*. oct 2018;45(5):1061-5.

19. Bozan N, Sakin YF, Parlak M, Bozkus F. Suppurative Cervical Tuberculous Lymphadenitis Mimicking a Metastatic Neck Mass. J Craniofac Surg. sept 2016;27(6):e565-7.
20. Liu Q, Dai X, Chen X, Liu X. Lymph node dissection effectively shortens the course of anti-tuberculosis treatment. J Clin Tuberc Mycobact Dis. déc 2023;33:100399.

3. Schémas thérapeutiques

Rim ABDELMALEK, Nadia ROMDHANE, Sonia Maalej, Fatma TRITAR

Le traitement antituberculeux doit associer plusieurs molécules afin de ne pas sélectionner de souches résistantes. Il doit être suffisamment prolongé pour obtenir une stérilisation complète des lésions et être actif sur les différentes populations bacillaires (y compris les formes quiescentes et les formes intracellulaires) [1]. La prise en charge des tuberculoses ganglionnaires est difficile et non consensuelle aussi bien pour les protocoles que pour les durées du traitement.

3.1. Traitement de première intention :

Tel que préconisé par l'OMS, le traitement antituberculeux se base essentiellement sur les antituberculeux de première ligne représentés par isoniazide (H), rifampicine (R), éthambutol (E) et pyrazinamide (Z).

L'isoniazide et la rifampicine sont dits antituberculeux majeurs car ils sont bactéricides, agissent sur tout type de bacille tuberculeux et possèdent une bonne diffusion leur permettant d'atteindre les bacilles intra et extracellulaires. L'administration simultanée de ces 2 antibiotiques permet une réduction rapide du nombre de bacilles extracellulaires. Le pyrazinamide est efficace sur les bacilles intracellulaires. Ethambutol est actif sur les intra et extracellulaires mais il n'est que bactériostatique [2].

L'OMS recommande un schéma thérapeutique classique se déroulant en deux phases :

- **Phase initiale** : dite aussi phase intensive ou de quadrithérapie associant les 4 antituberculeux de première ligne, d'une durée de deux mois et dont le but est la destruction rapide des bacilles tuberculeux ainsi que la prévention de la sélection de colonies résistantes.
- **Phase de consolidation** : elle associe les deux antituberculeux majeurs, isoniazide et rifampicine pour une durée de 4 mois permettant l'élimination du reste des bacilles et la stérilisation des lésions [3, 4].

Ce protocole est certes appliqué en Tunisie, mais il suscite certaines réflexions ! En effet, *M. bovis*, bactérie la plus fréquemment isolée dans la série tunisienne (78,5%) [5,6], est naturellement résistante au pyrazinamide [7]. De ce fait, la phase intensive se trouve réduite dans 4 cas sur 5, à une trithérapie [7].

En outre, comment faire le pari en faveur de *M. tuberculosis* ou de *M. bovis* ? Les formes diffuses et/ou associées à des localisations pulmonaires sont théoriquement dues à *M.*

tuberculosis tandis que les formes ganglionnaires pures peuvent être dues à *M. bovis*. A noter que la PCR détecte le complexe *tuberculosis* (incluant *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. caprae*..) et non *M. tuberculosis* en particulier

C'est ainsi que dans la tuberculose ganglionnaire, on recommande la prolongation de la durée de prescription de l'éthambutol de 7 à 10 mois pour cumuler 9 à 12 mois de trithérapie selon l'évolution clinique et les données de l'imagerie [7]. Si la culture identifie un *M. tuberculosis*, à bacille sensible, le protocole rejoint celui de la tuberculose pulmonaire et on l'adaptera au cas par cas selon l'évolution.

Les antibiotiques antituberculeux sont aussi disponibles en associations fixes de deux ou plusieurs antituberculeux. Leur utilisation est recommandée par l'OMS car ils offrent plusieurs avantages par rapport à l'utilisation des formes dissociées, à savoir un risque d'erreur de prescription moindre et une meilleure observance au traitement [8].

Nous recommandons d'utiliser les formes combinées de première intention. Les formes dissociées seront indiquées en cas d'allergie à l'une des molécules, d'un excès de poids rendant les doses inadaptées, ou chez un patient AL ou très rapide.

L'administration des médicaments obéit à certaines règles :

- Prise quotidienne obligatoire. Il est proscrit de prescrire un traitement intermittent vu le risque d'effets indésirables immunoallergiques graves et de résistance.
- La dose totale est administrée en prise unique.
- Prise à jeun afin d'optimiser l'absorption d'isoniazide et de rifampicine. Le jeûne est gardé 30 mn.
- La supervision directe du traitement (Directly Observed Treatment [DOT]) est recommandée, notamment durant la phase initiale, afin de limiter les risques d'interruption du traitement et donc de résistance acquise au traitement.
- Il est suggéré d'associer pyridoxine (vitamine B6) 25 mg/jour pour éviter la neurotoxicité théorique d'isoniazide.

En présence d'effets indésirables majeurs, de contre-indication ou de résistance confirmée sur l'antibiogramme à l'un des antituberculeux de 1ère ligne, l'utilisation d'antibiotiques de 2ème ligne se justifie après avis d'expert.

3.2. Durée du traitement :

La durée prolongée du traitement est due à l'existence de bacilles tuberculeux au métabolisme ralenti, dits bacilles dormants. Ces bacilles dormants sont beaucoup plus difficiles à tuer par les antibiotiques que les bacilles en multiplication active.

Plusieurs études comparatives ont montré l'absence de différence statistiquement significative entre les groupes de patients traités pendant 6 ou 9 mois en termes de taux de guérison et de récurrence de la maladie [11-16].

Malgré la multiplicité de ces études et les recommandations de l'OMS et des sociétés savantes, leur mise en pratique reste très variable et controversée parmi les praticiens [17].

Deux grandes écoles s'individualisent, celle qui défend le raccourcissement à 6 mois, et celle qui défend une durée de 9 mois minimum et à adapter au cas par cas.

Le traitement court paraît séduisant. En effet, la prolongation du traitement entraîne un surcoût qui inclut non seulement les molécules utilisées, mais aussi le suivi clinique, biologique et les éventuelles complications notamment, les effets indésirables dose-dépendants. Elle entraîne aussi une baisse de l'adhésion au traitement. En cas d'une exérèse d'une ADP unique ou d'un curage ganglionnaire complet, une durée de six mois paraît suffisante pour stériliser l'infection [17, 18, 19, 20, 21].

En raison de la diffusion limitée des antibiotiques dans le tissu lymphoïde, la persistance fréquente de grosses ADP à 6-9 mois de traitement, le caractère infiltrant des ADP tuberculeuses qui entrave le curage ganglionnaire cervical complet et la probabilité importante de la tuberculose bovine en Tunisie, la durée recommandée du traitement est de 9 à 12 mois [7].

3.3. Tuberculose ganglionnaire cervicale isolée:

❖ Traitement médical seul :

Le traitement de première intention est identique à celui de la tuberculose pulmonaire pour la phase d'attaque (2HRZE) sauf contre-indication à l'une de ces molécules. Concernant la phase de continuation [7] :

- S'il s'agit d'une seule ADP avec exérèse complète et devant l'incrimination de plus en plus importante de *M. bovis* : après la phase d'attaque de 2 mois (2HRZE), une trithérapie HRE sera maintenue pendant 4 mois.
- Si l'exérèse est incomplète ou si les ADP sont multiples après la phase d'attaque de 2 mois (2HRZE), une trithérapie HRE sera maintenue pendant 7 à 10 mois pour cumuler un total de traitement de 9 à 12 mois (2HRZE/7-10HRE) en fonction de l'évolution clinique et des données de l'imagerie.
- Si *M. tuberculosis* est isolé : le schéma thérapeutique sera identique à une tuberculose pulmonaire

3.4. Association à d'autres localisations extra-ganglionnaires :

Le traitement de la forme ganglionnaire n'est pas influencé par la présence d'une atteinte pulmonaire ou des autres formes extrapulmonaires en dehors des atteintes neurologiques et rachidiennes où la durée de traitement est de 12 à 18 mois.

3.5. Traitement sur terrain particulier :

❖ Grossesse et allaitement :

Le traitement est obligatoire vu l'évolution rapide de la tuberculose chez la femme enceinte. L'OMS permet l'utilisation de pyrazinamide en insistant sur l'absence de données sur l'innocuité du médicament [9]. La Rifampicine ainsi que l'isoniazide et l'éthambutol peuvent être prescrits tout au long de la grossesse sans précaution particulière.

Cependant, quand la rifampicine est utilisée au troisième trimestre, la femme doit recevoir de la vitamine K1 pour éviter l'hémorragie de délivrance.

❖ Tuberculose ganglionnaire chez l'enfant :

Le traitement est identique en dehors des posologies qui sont différentes (Tableau 1). Les doses maximales sont appliquées chez les petits enfants. Les doses minimales sont indiquées chez les grands enfants. L'Ethambutol (E) n'est pas contre indiqué chez les enfants. De plus, la tuberculose ganglionnaire étant due à *M. bovis*, on ne peut pas éliminer cette molécule du schéma thérapeutique.

Chez les petits enfants, la forme pédiatrique (H50/R75) est adaptée pour assurer les posologies nécessaires. La forme HRZ et HR sont dispersibles et doivent être associées à l'E qu'on peut écraser.

Au-delà de 25 kg, on peut utiliser les doses et les formes adultes.

Il n'y a pas beaucoup de données validées chez le nouveau-né.

Tableau 1 : Molécules préconisées chez l'enfant

Molécule	Posologie mg/kg/jour	Dose maximale
Isoniazide	10 (7-15)	300
Rifampicine	15 (10-20)	600
Pyrazinamide	35 (30-40)	-
Ethambutol	20 (15-25)	-

❖ Insuffisance rénale :

Tous les antituberculeux (H, R, Z, E) peuvent être utilisés.

Quand la clairance est inférieure à 50 ml/mn, il faut réduire les posologies d'E à 15 mg/kg/j.

Quand la clairance est inférieure à 10 ml/mn et chez l'hémodialysé, E et Z seront uniquement administrés après la dialyse (3 fois par semaine). H et R, ayant un cycle entéro-hépatique, seront administrés tous les jours au même horaire. Les doses unitaires seront conservées. On alternera ainsi HRZE ou HRE le jour de dialyse (6 heures après la fin de la dialyse, tout en gardant le jeûne) et HR le jour de non dialyse (même horaire, à jeun).

❖ Insuffisance hépatique :

Pyrazinamide est formellement contre indiqué. Il faut réduire les posologies d'isoniazide à 3 mg/kg/j et de la rifampicine à 7 mg/kg/j (Utiliser les formes combinées en réduisant du quart) tout en surveillant de près le bilan hépatique (transaminases, bilirubine, PAL et LDH) et le TP. L'adaptation de la dose d'isoniazide au test d'acétylation est recommandée [10].

❖ Immunodépression hors VIH (chimiothérapie, corticothérapie, anti-TNF) :

Le protocole thérapeutique est le même que chez l'immunocompétent. Néanmoins, certaines recommandations sont à discuter.

Si le patient est déjà sous immunosuppresseurs, le traitement antituberculeux quadruple est initié puis réévalué au terme de 2 mois selon la gravité du tableau initial. Une trithérapie associant INH-RIF et ETB peut être recommandée pour encore 7 à 10 mois [7].

Si la tuberculose et l'immunodépression sont découvertes en même temps, le traitement antituberculeux doit précéder le traitement immunosuppresseur de deux semaines [7].

La durée totale du traitement sera d'au moins 9 mois [7].

❖ Tuberculose et VIH :

La prescription des antirétroviraux s'associe à une restauration immunitaire, ce qui peut aggraver les patients si le traitement est entamé avant le traitement de la tuberculose ou d'une façon concomitante. On est ainsi amené à débiter le traitement de la tuberculose en premier. Cependant, si un patient est déjà sous antirétroviraux et qu'il développe une tuberculose secondairement, il ne faut pas arrêter le traitement du VIH.

• Traitement de la maladie :

Le traitement antituberculeux est identique aux autres patients. Certains auteurs prolongent le traitement de la forme pulmonaire à 9 mois sans qu'il y ait consensus.

L'association du traitement antirétroviral doit être la plus précoce possible pour éviter les complications. En dehors de la forme méningée, on peut débiter le traitement pendant les deux premières semaines de traitement antituberculeux. Pour la forme méningée, on débute les antirétroviraux après la 8^{ème} semaine de traitement vu le risque d'aggravation paradoxale liée à la restauration immunitaire.

Actuellement, nous disposons des inhibiteurs d'intégrase (dolutégravir comme molécule de première intention) (Tableau 2). L'association à la rifampicine impose de majorer les posologies de dolutégravir. Le patient recevra ainsi HRZE à doses usuelles et une double dose de dolutégravir au sein de la trithérapie choisie (Acriptega + dolutégravir à 50 mg, ou Truvada avec deux comprimés de dolutégravir ou Kivexa avec deux comprimés de dolutégravir).

Si on opte pour efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse), la PVVIH doit recevoir 600 mg/jour, soit un comprimé de Avonza avec une gélule de efavirenz à 200 mg (Tableau 2). En l'absence de cette formulation, un comprimé à 400 mg selon disponibilité peut être associé à Avonza. La dose de 400 mg/jour d'efavirenz est insuffisante en association à rifampicine.

Si on opte pour un inhibiteur de protéase (3^{ème} intention et en cas de contre-indication ou d'intolérance ou à défaut d'autres molécules), on sera amené à majorer les posologies de ritonavir (Tableau 2). Ainsi, le patient recevra HRZE à posologies usuelles, une anti-protéase à dose usuelle avec ritonavir à doses élevées (300 mg x 2/jour). Les effets indésirables de cette molécule seront majorés ce qui peut mettre en péril l'observance.

En présence d'un syndrome de restauration immunitaire, une corticothérapie est à envisager de principe.

Tableau 2 : Traitement rétroviral

	Trithérapie normale	Association due à rifampicine
1 ^{ère} ligne	Acriptega (tenofovir/lamivudine/dolutegravir)	Dolutegravir 50 mg/jour
2 ^{ème} ligne	Avonza (tenofovir/lamivudine/efavirenz)	Efavirenz 200 mg/jour
3 ^{ème} ligne	Darunavir/ritonavir100	Ritonavir 300 mg x 2/jour

- Suivi et prévention secondaire :

Le suivi est assuré sur la clinique et les explorations radiologiques. Les contrôles des bacilloscopies chez un patient bacillifère sont identiques aux autres patients. On peut observer un retard à la stérilisation des crachats.

Après guérison clinique, il n'y a pas d'indication à garder une prophylaxie secondaire contre la tuberculose. Néanmoins, si les CD4 sont $< 200/\mu\text{l}$, une prophylaxie par cotrimoxazole 80/400 mg/jour est nécessaire contre pneumocystose, toxoplasmose et germes pyogènes.

Traitement médical de la tuberculose ganglionnaire

HRZE x 2 mois

Puis

Si exérèse totale : HRE x 4 mois

Si adénopathies multiples ou absence de curage/exérèse complète :

HRE x 7 mois si évolution rapidement favorable

x 10 mois si évolution indolente

Immunodépression hors VIH

Immunosuppresseurs en cours : HRZE x 2 mois puis HRE x 7-10 mois

Découverte concomitante (lymphome et tuberculose par exemple) :

HRZE x 15 jours puis débuter immunosuppresseurs

Insuffisance hépatique

HRE x 9 à 12 mois

Insuffisance rénale

Clairance $< 50 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$: HRZE tous les jours. E limité à 15 mg/kg/jour

Clairance $< 10 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$: HR tous les jours. EZ 1j/2 6 heures après dialyse. Le même horaire tous les jours.

3.6. Prise en charge des effets indésirables :

Le traitement antituberculeux fait appel à quatre antibiotiques qui ont, individuellement ou en association, des effets indésirables généralement mineurs mais qui peuvent aussi être graves (Tableau 3) [11, 12, 13, 14].

Afin de prévenir et de limiter la gravité du traitement antituberculeux, un bilan pré-thérapeutique clinique et paraclinique se justifie :

- La pesée du malade en vue d'adapter la posologie des médicaments au poids.
- Un interrogatoire minutieux à la recherche de pathologies nécessitant l'adaptation du traitement (neuropsychiques, hépatiques ou rénales), ainsi que les prises médicamenteuses concomitantes susceptibles d'avoir leurs métabolismes modifiés par le traitement antituberculeux.
- Un dosage initial des transaminases, PAL, bilirubine, GGT, la créatinine, l'acide urique et NFS.
- Un bilan ophtalmologique si possible : étude du champ visuel, vision des couleurs et fond d'œil.

Ultérieurement, un suivi régulier avec réalisation d'examens complémentaires orientés et la sensibilisation-éducation du patient et de sa famille aux manifestations devant le conduire à consulter, permettront de détecter et traiter à temps les effets secondaires.

Le pyrazinamide semble être la molécule la plus pourvoyeuse d'effets indésirables suivi par l'isoniazide (5%), la rifampicine (4 à 5%) et l'éthambutol.

Certains facteurs de risque ont été incriminés dans la genèse de l'hypersensibilité aux antituberculeux :

- L'âge : à cause de la modification de la pharmacocinétique chez les sujets âgés.
- Le sexe : avec une prédominance féminine.
- L'immunodépression : chez les PVVIH, l'incidence de telles réactions peut atteindre 25%.
- La voie parentérale est la plus immunogène et entraîne généralement des réactions plus violentes que la voie orale.
- Les arrêts et la reprise du traitement (mauvaise compliance) exposent à la survenue de manifestations immuno-allergiques en particulier à la rifampicine.

❖ **Atteinte hépatique : cytolyse et/ou cholestase :**

L'isoniazide et le pyrazinamide sont les médicaments les plus pourvoyeurs d'atteinte hépatique, suivis par la rifampicine. L'éthambutol est exceptionnellement hépatotoxique.

L'augmentation asymptomatique des transaminases n'indique l'arrêt du traitement que si elle dépasse de 10 fois la limite supérieure de la normale. Le traitement n'est repris qu'après normalisation du bilan hépatique tout en excluant le pyrazinamide. Les posologies d'isoniazide seront adaptées aux doses recommandées par le test d'acétylation ou réduites à 3 mg/kg/j.

Si la cytolyse est entre 5 et 10 fois, on adapte la posologie de H au test d'acétylation sans arrêter le traitement.

En présence d'ictère, le traitement doit être arrêté.

La présence de manifestations immuno-allergiques associées oriente vers la rifampicine. L'atteinte cytolytique est plus l'apanage de l'isoniazide et du pyrazinamide, la cholestase oriente plus vers la rifampicine [13].

❖ **Hypersensibilité aux antituberculeux :**

Tous les médicaments antituberculeux sont susceptibles d'engendrer des éruptions cutanées allant du rash maculo-papuleux bénin aux toxidermies de différents types sémiologiques et différents degrés de gravité.

Dans le cas d'un rash maculo-papuleux et d'un simple prurit, un traitement symptomatique à base d'antihistaminiques est à préconiser sans surtout recourir à l'interruption du traitement antituberculeux.

Des réactions allergiques relevant de l'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire et/ou œdème de Quincke, voire anaphylaxie type choc anaphylactique, peuvent apparaître dans les 30 premières minutes qui suivent la prise médicamenteuse. L'arrêt de tous les médicaments s'impose et une enquête allergologique doit être menée en milieu spécialisé afin d'identifier la molécule responsable.

Devant les réactions d'hypersensibilité retardée à type de toxidermie, il est recommandé d'arrêter les antituberculeux, de prescrire des antihistaminiques et de ne pas administrer de corticoïdes.

Après la régression de la symptomatologie, les médicaments seront successivement réintroduits à trois-quatre jours d'intervalle : L'éthambutol est le premier à être réintroduit puisqu'il est le moins pourvoyeur d'atteinte cutanée suivi par l'isoniazide puis la rifampicine puis le pyrazinamide. Si le rash réapparaît, prescrire un traitement antihistaminique à forte dose ; si malgré ce traitement on observe l'apparition d'une urticaire généralisée ou d'anaphylaxie, il faut arrêter le médicament. Une épreuve d'accoutumance sera tentée en milieu spécialisé. Il faut noter que l'allergie peut parfois être due à l'excipient de la forme combinée.

Une induction de la tolérance peut être tentée s'il s'agit d'une allergie aux deux antituberculeux majeurs (la rifampicine ou l'isoniazide) ou de poly-sensibilisation.

❖ Troubles digestifs :

Ils s'observent en général au cours des premières semaines du traitement. Les épigastralgies répondent généralement aux IPP. L'existence de vomissements doit toujours inciter à la réalisation d'un bilan hépatique à la recherche de signes d'hépatotoxicité associée. Elles répondent bien aux antiémétiques ; en l'absence de réponse, il est recommandé d'administrer un traitement fractionné en 2 prises (HR à jeun, puis EZ après le repas) [13].

❖ Hyperuricémie :

L'hyperuricémie asymptomatique n'est sujette à aucun traitement.

Les polyarthralgies associées sont sensibles aux AINS. En présence d'une crise de goutte, il est recommandé d'arrêter pyrazinamide et d'adresser le patient en milieu spécialisé [13].

❖ Fièvre :

La réapparition de fièvre chez un patient sous traitement antituberculeux depuis plusieurs semaines doit faire évoquer l'origine médicamenteuse, en l'absence de signes d'évolutivité de la tuberculose ou d'autres foyers infectieux. Il s'agit d'une fièvre élevée à 39°C mais bien tolérée par le patient et une hyperéosinophilie peut s'y associer.

Tous les antituberculeux doivent être arrêtés jusqu'à la disparition complète de la fièvre puis réintroduits tous les trois à quatre jours, un à un selon l'ordre suivant : éthambutol, isoniazide, rifampicine puis pyrazinamide.

❖ Troubles neurologiques :

Des céphalées, une irritabilité et une agitation peuvent être observées avec H. Le traitement symptomatique est suffisant.

Des convulsions, une NORB précoce et une somnolence imposent l'arrêt d'H [13]. La prescription de pyridoxine (vitamine B6) peut en diminuer l'incidence et la mortalité. Une névrite optique rétrobulbaire peut être secondaire à l'éthambutol et isoniazide.

❖ Troubles hématologiques :

Une leucopénie, une anémie, une thrombopénie (isolée ou associée), voire une pancytopenie peuvent être générées par la prise de rifampicine, particulièrement puis isoniazide. L'arrêt de cette molécule s'impose si les cytopénies sont profondes (leucocytes < 3000/ μ l, thrombopénie < 100.000/ μ l). Il est recommandé d'adresser le patient en milieu spécialisé [13].

❖ **Dysimmunité :**

Un lupus induit est décrit avec l'isoniazide. Il est suspecté devant l'apparition de polyarthralgies ou de polyarthrites parfois associées à des signes cutanés ou hématologiques. La confirmation passe par l'identification des AAN et des anti-histones.

Dans ce cas, l'arrêt de l'H est nécessaire. Des anti-inflammatoires ou des corticoïdes peuvent être envisagés pour améliorer l'état du patient.

Tableau 3 : Conduite à tenir devant les effets indésirables

Médicaments	Effets indésirables	Conduite
Isoniazide	Élévation des transaminases	Voir intitulé
	Hépatite cytolytique ou mixte	Arrêt traitement
	Acné, photosensibilisation, érythème	Surveillance
	Lupus induit	Arrêt traitement
	Neuropathie périphérique	Pyridoxine
	Convulsions	Arrêt traitement
	Névrite optique rétrobulbaire précoce	Pyridoxine
	Insomnie, agitation, état confusionnel (réversible)	Arrêt (surveillance)
	Algoneurodystrophie (syndrome épaule-main)	AINS
	Nausées, gastralgies	IPP
	Pancytopénie	Arrêt
Rifampicine		
(Inducteur enzymatique puissant diminuant effet de contraceptifs oraux, sulfamides hypoglycémiants, corticoïdes, AVK etc..)	Élévation des transaminases	Voir intitulé
	Cholestase hépatique	Voir intitulé
	Douleurs abdominales, nausées, vomissements	IPP
	Hypersensibilité immédiate (urticaire, choc anaphylactique)	Arrêt
	Hypersensibilité retardée (syndrome pseudo-grippal)	Arrêt
	Phénomène d'Arthus avec insuffisance rénale aiguë	Arrêt
Pyrazinamide	Hépatite cytolytique	Arrêt
	Rash, érythème, photosensibilisation, pellagre,	Anti-H1, arrêt
	Hyperuricémie, arthralgies	Surveillance
	Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie	IPP
	Fièvre isolée, bouffées vasomotrices	Anti-H1
Éthambutol	Névrite optique rétro-bulbaire tardive (peu réversible)	Pyridoxine, arrêt
	Rétinopathie	Arrêt
	Réactions allergiques cutanées	Anti-H1
	Hyperuricémie	Surveillance

3.7. Traitement chirurgical :

Certains patients bénéficient d'une exérèse ou d'un curage ganglionnaire complet diagnostique. Dans ce cas, un traitement d'une durée courte de 6 mois peut être envisagé, à adapter selon l'évolution clinique.

Si le curage était incomplet à cause des adhérences, de l'infiltration, le traitement doit être de 9 à 12 mois au minimum selon l'évolution clinique et radiologique [7].

Les auteurs distinguent 2 types d'indications [22-26] :

- Chirurgie de première intention à visée diagnostique et/ou thérapeutique
- Chirurgie au cours de l'évolution

3.7.1. Chirurgie de première intention :

La chirurgie de première intention à visée thérapeutique reste un sujet de controverses : Selon les partisans du traitement chirurgical, ce traitement qui diminue la masse tissulaire infectée, associé au traitement médical permet de raccourcir la durée totale du traitement, et ainsi le potentiel de réduire considérablement le fardeau des médicaments à long terme et d'améliorer les résultats des patients [27-32].

Kenfaoui, a conclu dans son étude que la chirurgie a permis de raccourcir significativement la durée du traitement chez les patients qui ont subi une exérèse chirurgicale de première intention (8,7 vs 10,6 mois) [33].

Pour Lekhbal, il existait une corrélation entre une taille de l'ADP supérieure ou égale à 3 cm et une récurrence après traitement antituberculeux, une réaction paradoxale, une abcédation et/ou fistule et le recours à la chirurgie dans un second temps [35].

Pour d'autres, les actes chirurgicaux peuvent être lourds, associés à plusieurs complications telles que l'infection du site opératoire, des cicatrices inesthétiques, ainsi que des complications nerveuses [36].

Pour Subrahmanyam, la chirurgie était réservée aux patients présentant un abcès froid ou une fistulisation. Les autres malades, qui présentaient des ADP non compliquées, ont eu uniquement un traitement médical. Les résultats ont révélé qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de malades [35].

Même si des controverses persistent quant à la place de la chirurgie dans le traitement de première intention en cas de tuberculose ganglionnaire, certaines indications s'imposent [36,37] :

- En cas de masse ganglionnaire volumineuse ou calcifiée, vu que le traitement médical pourrait ne pas être suffisant. Plusieurs auteurs indiquent la chirurgie pour toute ADP supérieure à 3 cm.
- En cas d'ADP compressives.
- En cas d'ADP fistulisée à la peau.
- En cas d'ADP liquéfiée avec des signes inflammatoires en regard suggérant une fistulisation imminente (abcès froid tuberculeux).

La chirurgie de première intention est indiquée à visée thérapeutique en cas :

- d'adénopathie de taille > 3 cm ou magma volumineux d'adénopathies ou adénopathie calcifié;
- d'abcès froid;
- d'adénopathie fistulisée;
- d'adénopathie compressive.

3.7.2. Chirurgie au cours de l'évolution :

La chirurgie à visée curative sera indiquée au cours de l'évolution dans les situations suivantes :

- L'évolution vers l'abcédation
- La fistulisation cutanée secondaire
- L'augmentation importante de la taille de l'ADP après 3 mois d'un traitement médical bien conduit ou apparition de nouvelles ADP. Avant ce délai, une augmentation transitoire du volume des ADP (réaction paradoxale) peut se voir chez 25 à 30% des cas.
- Dans les formes résistantes au traitement médical : selon l'OMS, la résistance au traitement antituberculeux ne constitue pas une indication au traitement chirurgical. Néanmoins, certains auteurs évoquent l'importance de la chirurgie si l'exérèse de toutes les ADP est possible [38].
- La récurrence ganglionnaire après un traitement médical bien conduit.

La chirurgie au cours de l'évolution est indiquée en cas :

- D'évolution vers l'abcédation ou la fistulisation
- Après 3 mois de traitement antituberculeux bien conduit :
 - augmentation importante de la taille de l'adénopathie
 - apparition de nouvelles adénopathies
- De tuberculose ganglionnaire résistante (persistance des adénopathies ou BK résistant)
- De récurrence ganglionnaire après traitement bien conduit

Références

1. Veziris N, Aubry A, Truffot-Pernot C. Argumentation sur la durée des traitements antituberculeux. *Presse Med.* 2006;35(11):1758– 64
2. Ben Amar J, Dhahri B, Aouina H, Azzabi S, Baccar MA, El Gharbi L, et al. Traitement de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin.* 2015;71(2-3):122–9
3. Direction des soins de santé de base, ministère de la santé, république Tunisienne. Etude de la tuberculose ganglionnaire en Tunisie. 2015
4. Lanoix J-P, Douadi Y, Borel A, Andrejak C, El Samad Y, Ducroix J-P, et al. Traitement de la tuberculose ganglionnaire : des recommandations à la pratique. *Med Mal Infect.* 2011;41(2):87–91.
5. Ghariani, T. Jaouadi, S. Smaoui, E. Mehiri, C. Marouane, S. Kammoun et al. Diagnosis of lymph node tuberculosis using the GeneXpert MTB/RIF in Tunisia. *Int J Mycobacteriology* 2015;4:250-75
6. M. Siala, S. Smaoui, W. Taktak, S. Hachicha, A. Ghariani, C. Marouene et al. First time detection and identification of *Mycobacterium tuberculosis* Complex members in extrapulmonary tuberculosis. Clinical samples in south Tunisia by a single tube tetraplex real-time PCR assay. *Plos Negl Trop Dis*
7. INRS. *Mycobacterium bovis*. Mise à jour de la fiche. Dec 2018.
8. Ben Safta B, Mehiri N, Kotti A, Toujani S, Ben Salah N, Ouahchi Y, et al. Apport des associations à doses fixes (ADF) du traitement tuberculeux dans le traitement de la tuberculose. *Rev Mal Respir.* 2014;31 suppl 1:A97
9. Pyrazinamide : Résumé des caractéristiques du produit.<https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66454982&typedoc=R&ref=R0375825.htm>. Mise à jour le 2/12/2024
10. Centers for Disease Control and prevention. Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:1–77
11. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Prévention et prise en charge de la Tuberculose en France. *Rev Mal Respir.* 2003;20:7S45–7S50
12. Ben M'Rad S, Dridi A, Dragfous H, et al. Accoutumance orale rapide à la rifampicine en suspension. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2005;45(2):88–90.
13. Sahnoun I, Toujeni S, Mjid M, Akad A, Moamed B, Ben Salah N, et al. Prise en charge des effets secondaires à court terme (ES) des antituberculeux. *Rev Mal Respir.* 2015;32:A230–1.
14. Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Boughattas N-A, Chakroun M. Les effets indésirables des antituberculeux: épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Infect.* 2007;37(5):253–61.
15. TB/HIV, tuberculose et VIH, manuel clinique. OMS, 2006
16. Yuen APW, Wong SHW, Tam CM, Chan SL, Wei WI, Lau SK. Prospective randomised study of the thrice-weekly six-month and nine-month chemotherapy for cervical tuberculous lymphadenopathy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(2):189–92
17. Bouchikh S, Stirnemann J, Prendki V, Porcher R, Kesthmand H, Morin A-S, et al. Durée de traitement des tuberculoses extrapulmonaires : six mois ou plus ? Analyse de la base de données TB-INFO. *Rev Med Interne.* 2012; 33(12):665–71
18. Tattevin P, Chapplain J-M, Lesprit P, Billy C, Roblot F, Alfandari S, et al. Tuberculosis treatment duration in France: From guidelines to daily practice. *Eur J Intern Med.* 2006;17(6):427–9
19. Tattevin P. Le traitement de la tuberculose en 2007. *Med Mal Infect.* 2007;37(10):617–28
20. Tritar F. et al. Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie, république tunisienne, ministère de la santé publique, DSSB, programme national de lutte contre la tuberculose, 2018
21. WHO/CDS/TB/2003.313. Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux. Troisième édition Organisation mondiale de la Santé – Genève 2003

22. Jasim HA, Abdullah AA, Abdulmageed MU. Tuberculous lymphadenitis in Baghdad city: A review of 188 cases. *Int J Surg Open*. 2019;16:40-7
23. Meghji S, Giddings CE. What is the optimal diagnostic pathway in tuberculous lymphadenitis in the face of increasing resistance: cytology or histology? *Am J Otolaryngol* 2015;36:78135
24. Bennani K, Khattabi A, Akrim M, Mahtar M, Benmansour N, Essakalli Hossyni L, et al. Evaluation of the Yield of Histopathology in the Diagnosis of Lymph Node Tuberculosis in Morocco, 2017: Cross-Sectional Study. *JMIR Public Health Surveill*. 9 oct 2019;5(4):e14252
25. Ben Ammar A. Tuberculose ganglionnaire : Approche clinique et thérapeutique. [Thèse]. Tunis : Faculté de médecine de Tunis ; 2020.
26. Tuberculose ganglionnaire cervicale dans le milieu militaire : approche diagnostique et thérapeutique. (Thèse). Université Boubnider Salah Constantine 3.2022.
27. Tahseen S, Ambreen A, Ishtiaq S, Khanzada FM, Safdar N, Sviland L, Mustafa T. The value of histological examination in the diagnosis of tuberculous lymphadenitis in the era of rapid molecular diagnosis. *Sci Rep*. 2022 May 27;12(1):8949
28. Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current Diagnosis and Management of Peripheral Tuberculous Lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2011;53(6):555-62
29. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(01):6-12
30. Qibin Liu, Xiyong Dai, Xianxiang Chen, Xiaoyu Liu. Lymph node dissection effectively shortens the course of anti-tuberculosis treatment, *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*.33,2023.
31. Ben Brahim H, Kooli I, Aouam A, Toumi A, Loussaief C, koubaa J, et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire en Tunisie. *Pan Afr Med J*. 2014;19.
32. Kenfaoui M. Les aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la tuberculose ganglionnaire à propos de 100 cas [Thèse]. Médecine : Monastir ; 2012
33. Lekhbal A, Chaker K, Halily S, Abada RL, Rouadi S, Roubal M, Mahtar M. Treatment of cervical lymph node tuberculosis: When surgery should be performed? A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 May 18;55:159-163. cervical lymph node tuberculosis: When surgery should be performed? A retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. 2020;55:159-63.
34. Ammari FF, Bani Hani AH, Ghariebeh KI. Tuberculosis of the lymph glands of the neck : a limited role for surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 ;128(4) :576-80
35. Subrahmanyam M. Role of surgery and chemotherapy for peripheral lymph node tuberculosis. *Br J Surg*. 1993; 8:1547–1548
36. Lekhbal A, Chaker K, Halily S, Abada RL, Rouadi S, Roubal M, et al. Treatment of cervical lymph node tuberculosis: When surgery should be performed? A retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. juill 2020;55:159-63,
37. Tahiri I, Yacoubi R, Elhouari O, Anajar S, Loubna T, Hajjij A, Zalagh M, Snoussi K, Essaadi M, Benariba F. The Role of Surgery in the Treatment of Cervical Lymph Node Tuberculosis. *Cureus*. 2023 ;10;15(5)
38. Omura S, Nakaya M, Mori A, Oka M, Ito A, Kida W, et al. A clinical review of 38 cases of cervical tuberculous lymphadenitis in Japan 3 The role of neck dissection. *Auris Nasus Larynx*. déc 2016;43(6):672-6).

4. Surveillance

Azza MEDIOUNI, Rihab LAHMAR

Le protocole thérapeutique tend à être consensuel dans la tuberculose ganglionnaire, en dehors de la durée qui reste débattue. Mais la surveillance ainsi que les critères de guérison n'ont jamais fait l'objet de recommandations [1,2].

4.1. Objectifs de la surveillance :

Les visites de contrôle lors du suivi d'une tuberculose ganglionnaire ont pour objectifs de [2-6] :

- S'assurer de la bonne observance du traitement.
- Détecter les effets indésirables mineurs et majeurs liés au traitement.
- Assurer le bien-être psychosocial du patient.
- Vérifier l'efficacité du traitement.
- Détecter les résistances aux médicaments.
- Identifier précocement les récurrences.
- Collecter des données pour l'amélioration des pratiques : utiliser les informations issues de la surveillance pour améliorer les protocoles de prise en charge.

4.2. Modalités de surveillance :

Une documentation régulière des observations cliniques, biologiques et radiologiques dans le dossier du patient et dans **la fiche de liaison** (conçue dans le cadre du programme national de lutte contre la tuberculose PNLT) et communément appelée « **Carnet Tuberculose** », est essentielle pour assurer un suivi continu et coordonné avec le PNLT.

4.3. Surveillance au cours du traitement :

Elle s'organise dans le centre de soin de santé de base ou dans la structure de soin où le diagnostic a été porté et elle sera clinique, biologique et radiologique (Tableau 1) :

4.3.1. Surveillance clinique :

La consultation est au mieux mensuelle [7]. Si la prise en charge se fait dans un centre autre non spécialisé, il est recommandé de faire un examen clinique au minimum 10 à 15 jours après initiation du traitement puis à 1, 2 mois puis tous les 3 mois en l'absence d'incidents [7,8].

La surveillance clinique repose sur l'interrogatoire et l'examen physique [9,10] :

4.3.1.1. Interrogatoire :

- Vérifier l'**observance thérapeutique** : Ces médicaments doivent être administrés le matin à jeun au minimum 30 minutes avant le repas. Il faudrait attirer l'attention des patients sur le changement de couleur (orange) des urines due à la rifadine [1].
 - ✓ Si le patient est non observant : chercher des obstacles à la prise régulière du traitement (Oubli, effets indésirables, manque de motivation).
 - ✓ Un arrêt de plus de 15 jours compromet la poursuite du traitement et nécessite la reprise du schéma thérapeutique dès le traitement d'attaque.
- Évaluation des **signes généraux** : amélioration ou non des signes généraux notamment la fièvre, l'asthénie, les sueurs nocturnes, la perte de poids. La régression de l'anorexie et la prise de poids secondaire sont un excellent reflet de la bonne réponse au traitement.
- Chercher des signes évoquant des **effets indésirables** du traitement antituberculeux. Il faut savoir que ces effets indésirables s'observent dans 0,7 à 14% des cas, ils sont soit mineurs répondant à des traitements symptomatiques, soit majeurs imposant l'arrêt du traitement (Voir chapitre VII.3. Schémas thérapeutiques).
- Évaluer le retentissement sur la qualité de vie des patients ; à savoir l'impact psychologique de la maladie et du traitement : anxiété sur la durée du traitement, peur de la transmission dans le milieu familial et professionnel, isolement social.

4.3.1.2. Examen physique :

- **La pesée** du patient doit être la règle à chaque contrôle et sera comparée aux consultations précédentes : La surveillance étroite du poids est importante car l'absence de prise de poids ou la perte de poids représente le plus souvent l'un des premiers signes (ou le seul) de l'échec thérapeutique. Par contre, la prise de poids peut nécessiter une augmentation des doses du traitement.
- L'examen des aires ganglionnaires cervicales est un temps crucial pour préciser l'évolution clinique des ADP [11,12] :
 - ✓ La disparition des ADP, la diminution de la taille et du nombre des ADP et/ou la régression des signes inflammatoires, est un signe de bonne réponse au traitement.
 - ✓ L'augmentation de la taille des ADP ou l'apparition de nouvelles ADP ou le ramollissement d'une ou de plusieurs ADP peut correspondre à une RP ou un échec thérapeutique [13,14].

4.3.2. Surveillance biologique :

Une surveillance biologique est également indiquée pour les patients sous traitement antituberculeux, les indications, le rythme de surveillance n'est pas consensuel.

Les examens biologiques ne sont pas systématiques pour beaucoup. Ils ne sont réalisés que sur un **terrain particulier** (sujet âgé, hépatopathie chronique, insuffisance rénale...) et en cas de **signes cliniques** évocateurs d'effets indésirables (vomissements, ictère ...) [1].

Le bilan pré-thérapeutique permet d'avoir une référence à laquelle seront comparés les examens ultérieurs [15]. S'il est perturbé dès le départ, une surveillance biologique renforcée s'impose. L'adaptation du schéma thérapeutique ou des posologies est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou d'hépatopathie chronique [1].

La fonction hépatique doit être contrôlée à 1 mois avec une surveillance continue si :

- le bilan est perturbé au départ ou à 1 mois de traitement;
- s'il s'agit d'un terrain particulier (âge supérieur à 50 ans, femme enceinte, post-partum, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, séropositivité au VIH, Alcoolisme, patient sous AVK, médicaments hépatotoxiques);
- le patient se plaint de nausées ou d'autres symptômes [4].
- Certains auteurs considèrent que la prise de corticostéroïdes, la présence d'une lymphopénie et / ou d'une hyponatrémie sont des facteurs prédictifs d'hépatotoxicité imposant une surveillance biologique continue à chaque consultation [10].

4.3.3. Surveillance radiologique :

L'échographie cervicale est l'examen radiologique le plus adapté pour la surveillance de la tuberculose ganglionnaire de siège cervical. Elle est plus sensible que l'examen clinique pour contrôler l'évolution des ADP préexistantes mais cet examen ne permet pas l'ajustement de la durée de traitement [16].

Il n'existe pas de consensus clair quant au rythme de la surveillance échographique au cours du traitement antituberculeux.

Une échographie, associée éventuellement à une cytoponction échoguidée, peut être indiquée au cours du suivi en cas de suspicion de RP ou d'échec thérapeutique (Voir chapitre VIII.1. Réaction Paradoxe, et chapitre VIII.3. Échec thérapeutique et résistance).

Un autre contrôle échographique sera proposé **à la fin du traitement** pour affiner l'examen clinique et caractériser les ADP résiduelles éventuelles [9,16]. L'arrêt du traitement sera décidé aisément devant un cou libre échographiquement, ou siège de ganglion d'allure réactionnelle. La persistance d'ADP hypoéchogènes, nécrosées est plus problématique et fera discuter, avec

les collègues infectiologues, la poursuite du traitement antituberculeux associé ou non à une chirurgie.

La TDM de fin de traitement peut être proposée lors de la surveillance des localisations ganglionnaires profondes inaccessibles au suivi clinique et échographique [17]. En effet, la tuberculose ganglionnaire d'expression cervicale peut être associée de manière asymptomatique à des localisations ganglionnaires profondes infra cliniques, et ceci dans un tiers des cas (21patients /60) dans une étude tunisienne récente [18].

La Tomographie par émission de positons 18 fluorodésoxyglucose (**TEP-FDG**) permet l'évaluation de la réponse thérapeutique d'une façon reproductible et non invasive [19]. Une étude menée par Sathekge et al. a montré que la TEP-FDG a permis de différencier entre les répondeurs et les non répondeurs chez les patients suivis pour tuberculose ganglionnaire à quatre mois de traitement antituberculeux. En effet, les valeurs SUVmax (*standardized uptake value*) étaient significativement plus élevées chez les non-répondeurs (SUVmax $11,2 \pm 4,0$) que chez les répondeurs (SUVmax $2,6 \pm 2,3$). La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 95% et 85% [19, 20].

4.4. Surveillance post-thérapeutique :

Dans la littérature, la durée de suivi post thérapeutique n'est pas bien codifiée. Elle varie entre 9 et 66 mois après la fin du traitement [21-23].

Devant un traitement bien conduit avec une bonne observance, le suivi post thérapeutique approprié est de 6 à 12 mois avec un contrôle clinique, associé à une échographie en cas de présence d'ADP clinique [4].

Les patients doivent avoir un suivi clinique et échographique minimal à 6, 12 et 24 mois dans les situations suivantes [4, 24]:

- interruptions thérapeutiques ;
- non observance ;
- résistance médicamenteuse autre que la résistance à la rifampicine ;
- risque accru de rechute.

Ces recommandations sont considérées comme une exigence minimale, et un suivi supplémentaire peut être discuté au cas par cas.

Tableau 1 : Schéma de surveillance du traitement au cours d'une tuberculose ganglionnaire

Modalités de surveillance	Délais					
	1 ^{er} mois	2 ^{ème} mois	4 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois	9 ^{ème} mois et/ou Fin du traitement	6 à 12 mois après arrêt du traitement
Clinique	- Anamnèse - Pesée - Ex Physique	- Anamnèse - Pesée - Ex Physique	- Anamnèse - Pesée - Ex Physique	- Anamnèse - Pesée - Ex Physique	- Anamnèse - Ex Physique	- Anamnèse - Ex Physique
Biologique	ASAT/ ALAT/ GammaGT/ Créatininémie/ Urée/Acide Urique	ASAT/ ALAT/ GammaGT/ Créatininémie/ Urée/Acide Urique	ASAT/ALAT/ GammaGT/ Créatininémie/ Urée	ASAT/ALAT/ GammaGT/ Créatininémie/ Urée	ASAT/ALAT/ GammaGT/ Créatininémie/ Urée	Non
Radiologique	Non	Non (Si RP écho+/- cytoponction)	Non (Si RP écho+/- cytoponction)	Non (Si RP écho+/- cytoponction)	- Écho : TBC GG cervicale isolée - TDM C-TAP : ADP profondes	En fonction des données de l'examen

Écho : échographie cervicale ; **RP** : réaction paradoxale ; **TBC GG** : tuberculose ganglionnaire ; **TDM C-TAP** : tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne ; **ADP** : adénopathies.

Anamnèse= observance, signes généraux, effets indésirables (EI).

Ex physique= taille et nombre ADP, évolution fistules, RP, EI.

Références

1. Ministère de la santé ddsdsdb. Programme national de lutte contre la tuberculose. guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie. 2018.
2. Guinchard A, Pasche P. Lymphadénitétuberculeuse. Rev Med Suisse. 2012;8:1860-5.
3. Organization WH. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4: traitement-traitement de la tuberculose pharmacorésistante, mise à jour 2022: World Health Organization; 2023.
4. F. Hammami MK, K. Rekik, F. Smaoui, C. Marrakchi, M. Ben Jemaa. Tuberculose ganglionnaire cervicale. EMC. 2022.
5. mondiale de la Santé O. Ligne directrice pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient, mise à jour 2017. 2017.
6. Organization WH. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009: World Health Organization; 2009.
7. Cho O-H, Park K-H, Kim T, Song EH, Jang E-Y, Lee EJ, et al. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. Journal of Infection. 2009;59(1):56-61.
8. Guimond C, Orain J-P, Tanguy M. Description des pratiques en matière de prise en charge de la tuberculose maladie. Revue des Maladies Respiratoires. 2016;33(3):218-24.
9. Hammami B, Ayedi S, Charfeddine I, Mnejja M, Ghorbel A. Modalités de surveillance et Critères de guérison. Auteurs. 2015:91.
10. Hammami F, Chakroun A, Rekik K, Smaoui F, Marrakchi C, Koubaa M, et al. Les facteurs prédictifs de l'hépatotoxicité du traitement antituberculeux. La Revue de Médecine Interne. 2024;45:A503.
11. Ramirez-Lapausa M, Menendez-Saldana A, Noguerado-Asensio A. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Rev Esp Sanid Penit. 2015;17(1):3-11.
12. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. The Journal of Infection in Developing Countries. 2012;6(01):6-12.
13. Rakotoson J, Rakotomizao J, Andrianasolo R, Rakotoharivelo H, Andrianarisoa A. Paradoxical lymphadenopathy during treatment of cavitary tuberculosis in an immunocompetent patient. Revue de Pneumologie Clinique. 2011;67(5):318-21.
14. Chahed H, Hachicha H, Berriche A, Abdelmalek R, Mediouni A, Kilani B, et al. Paradoxical reaction associated with cervical lymph node tuberculosis: predictive factors and therapeutic management. International Journal of Infectious Diseases. 2017;54:4-7.
15. A. Dinh * CP. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. 2013.
16. Daghfousa H, Saada SB, Kottia A, Mejria Y, Miledb KB, Tritara F. Apport de l'échographie cervicale dans le diagnostic et le suivi de la tuberculose ganglionnaire cervicale. Revue des Maladies Respiratoires. 2014;31:A168.
17. Sharma SK, Ryan H, Khaparde S, Sachdeva K, Singh AD, Mohan A, et al. Index-TB guidelines: guidelines on extrapulmonary tuberculosis for India. Indian Journal of Medical Research. 2017;145(4):448-63.
18. Ammar Y. .These doctorat. Tuberculose ganglionnaire cervicale : facteurs influençant l'évolution. . Faculté de Médecine de Sfax 8/6/2024.
19. Liao F, Huang Z, Xu R, Luo Z, Qi W, Fan B, et al. Analysis of misdiagnosis and 18F-FDG PET/CT findings of lymph node tuberculosis. Journal of X-ray science and technology. 2022;30(5):941-51.
20. Sathekge M, Maes A, D'Asseler Y, Vorster M, Gongxeka H, Van de Wiele C. Tuberculous lymphadenitis: FDG PET and CT findings in responsive and nonresponsive disease. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2012;39:1184-90.

21. Rim Abdelmalek HTMCC. Rapport Maghrébin tuberculose ganglionnaire cervicale. MAFOS Rim Abdelmalek, Hanene Tiouiri. Schémas thérapeutiques. . 2015.
22. Soriano PAU, Llanes EGD, Ricalde RR, Cruz APCD. Cure Rates for Tuberculous Cervical Lymphadenopathy after 6-month or 9-month Anti-tuberculous Therapy. Acta Medica Philippina. 2024;58(16):50.
23. Jindal S, Aggarwal A, Gupta D, Ahmed Z, Gupta K, Janmeja A, et al. Tuberculous lymphadenopathy: a multicentre operational study of 6-month thrice weekly directly observed treatment. The International journal of tuberculosis and lung disease. 2013;17(2):234-9.
24. CD. B. Treatment of tuberculosis in adults and children. Queensland Health. 2021.

EVOLUTION

CHAPITRE **VIII**

1. Réaction paradoxale

Sana FERCHICHI, Ghada KHARRAT

La RP est une modalité évolutive classique survenant au cours ou au décours du traitement de la tuberculose ganglionnaire [1].

Bien que les avancées en biologie moléculaire aient permis de mieux comprendre son étiopathogénie, la RP continue à poser un problème diagnostique et thérapeutique en pratique clinique. Ce problème a été majoré par l'absence de consensus et de recommandations des sociétés savantes internationales

Dans ce cadre, l'objectif de ce chapitre a été de mettre le point sur les actualités en matière d'exploration diagnostique et de prise en charge thérapeutique de la RP.

1.1. Définition :

La RP est définie par l'aggravation des lésions tuberculeuses préexistantes ou l'apparition de nouvelles lésions chez des patients ayant initialement montré une amélioration sous traitement antituberculeux [1]. Dans le contexte de la tuberculose ganglionnaire, elle se manifeste le plus souvent par une augmentation de la taille des ADP connues ou par l'apparition de nouvelles ADP, avec ou sans fistulisation cutanée (Figure 1) [2]. Bien que rares, des cas de RP extra-ganglionnaires ont été rapportés chez des patients traités pour tuberculose ganglionnaire, se manifestant sous forme de lésions cérébrales, d'épanchement pleural, d'uvéite postérieure avec perte de vision, ou encore d'ostéomyélite de l'épaule [3,4,5].

La RP contraste avec une bonne sensibilité bactérienne aux antituberculeux, une posologie adaptée, une observance thérapeutique satisfaisante et l'absence d'interaction médicamenteuse [6].



Figure 1 : Adénopathie jugulo-carotidienne moyenne en pré-fistulisation dans le cadre d'une réaction paradoxale survenue deux mois après l'initiation du traitement antituberculeux (flèche bleue)

1.2. Épidémiologie :

Une revue de la littérature, publiée en 2023, sur la RP dans la tuberculose ganglionnaire a trouvé des chiffres de prévalence allant de 13,3 à 35,3 % [1].

La RP survient en règle après une période initiale d'amélioration clinique. Elle peut survenir durant la cure antituberculeuse, simulant un échec thérapeutique, ou après son arrêt, mimant une rechute. Le délai moyen de sa survenue serait de 40 ± 20 jours après le début du traitement [6].

1.3. Étiopathogénie :

La RP est un phénomène immunologique multifactoriel. Outre la susceptibilité individuelle génétique, l'étiopathogénie serait expliquée par [1,7] :

- **Restauration et dysrégulation immunitaire** : Ce phénomène a été observé dans les cas de tuberculose chez des patients immunodéprimés (par exemple : patients porteurs de Virus d'Immunodéficience Humaine (séropositifs au VIH) ou patients sous traitements immunosuppresseurs). Le traitement antituberculeux peut restaurer certaines fonctions immunitaires. Cette réactivation du système immunitaire, bien qu'essentielle, peut devenir incontrôlée, entraînant une réponse inflammatoire exagérée face aux mycobactéries.
- **Activation immunitaire retardée** : Les lymphocytes T spécifiques peuvent ne s'activer qu'après un délai. Ceci correspond au phénomène de rattrapage immunitaire. Le rattrapage immunitaire explique pourquoi certains patients, qui avaient initialement une IDR négative et une baisse de la blastogénèse lymphocytaire, développent une IDR positive et une augmentation de la blastogénèse après le début du traitement.
- **Réaction d'hypersensibilité** : les antigènes libérés par la destruction des mycobactéries provoquent une réaction inflammatoire exagérée qui peut se manifester par des conditions telles que des tuberculomes, une vascularite cérébrale ou une lymphadénite.

1.4. Facteurs de risque :

La compréhension de la pathogénie a permis d'identifier les patients à risque de développer une RP. Les principaux facteurs prédisposant à la survenue d'une RP sont :

- **L'immunodéficience** : Une immunodéficience initiale suivie d'une restauration rapide de l'immunité au cours du traitement antituberculeux peut entraîner une activation excessive des lymphocytes, favorisant ainsi l'apparition d'une RP [2].

- **Les caractéristiques des ADP** : Une taille des ganglions lymphatiques ≥ 3 cm et une sensibilité à la palpation indiqueraient une réaction inflammatoire plus marquée, augmentant potentiellement le risque de RP après la restauration immunitaire [8].
- **La charge bactérienne élevée** : Une tuberculose impliquant plusieurs chaînes ganglionnaires et la détection de Bacilles Acido-Alcool-Résistants (BAAR) lors de l'examen direct initial suggèrent une charge bactérienne importante, ce qui pourrait provoquer une réponse immunitaire amplifiée et accroître le risque de RP [6].
- **La supplémentation en vitamine D** : Plusieurs études cas-témoins ont mis en évidence des concentrations de vitamine D significativement plus basses chez les patients atteints de tuberculose extrapulmonaire par rapport aux témoins en bonne santé [9,10,11]. Une méta-analyse publiée en 2021 par Kafle et al. a révélé que les patients atteints de tuberculose présentent une probabilité 3,23 fois plus élevée de souffrir d'une carence en vitamine D comparativement aux individus en bonne santé [12]. Ces observations renforcent l'hypothèse selon laquelle la vitamine D joue un rôle crucial dans la modulation de la réponse immunitaire contre la tuberculose. Toutefois, la supplémentation en vitamine D, en modulant à la fois la réponse immunitaire innée (via l'activation des macrophages et des récepteurs TLR) et adaptative (par l'activation des lymphocytes T et la production de cytokines inflammatoires), pourrait également entraîner une réponse immunitaire excessive, augmentant ainsi le risque de RP [13].

1.5. Diagnostic :

Le diagnostic de RP est un diagnostic d'élimination. Devant un tableau clinique évocateur, le clinicien doit éliminer toutes les autres causes d'aggravation clinique avant de pouvoir retenir le diagnostic de RP. Cela inclut l'exclusion d'un sous-dosage des antituberculeux, d'une mal observance thérapeutique ou d'une résistance médicamenteuse qui peuvent expliquer un éventuel échec thérapeutique [14,15].

Cependant, en pratique clinique, les résultats bactériologiques sont souvent négatifs, ce qui complique l'exclusion d'un échec thérapeutique dû à une résistance aux antituberculeux. Dans ce contexte, l'amélioration clinique initiale devient un argument de poids en faveur de la RP [16].

La plupart des auteurs recommandent de répéter les prélèvements (pus, cytoponction ganglionnaire, spécimens tissulaires, etc.) et de réaliser des études bactériologiques, cytologiques et de Polymerase Chain Reaction (PCR) [1].

L'interprétation des résultats doit se faire avec prudence. En effet, même en cas de RP, l'examen bactériologique direct peut détecter des BAAR en raison de la persistance des

fragments de bactéries mortes ou inactivées. La PCR peut également être positive par la détection des traces d'ADN des bactéries mortes. En revanche, la culture a une plus grande valeur diagnostique. En effet, la culture est toujours négative en cas de RP, étant donné qu'elle nécessite la multiplication active de bactéries vivantes (Tableau 1) [1].

En l'absence de consensus diagnostique validé, les attitudes divergent selon les expériences des équipes : certains auteurs ne posent le diagnostic de RP qu'à posteriori, après avoir observé une évolution favorable sous traitement adapté [1,8], tandis que d'autres ont un recours systématique à la prise en charge chirurgicale pour exclure les diagnostics différentiels [16]. D'autres encore privilégient une approche plus sélective, réservant la chirurgie aux cas d'évolution atypique.

Tableau 1 : Différences cliniques et biologiques entre la réaction paradoxale et l'échec thérapeutique dans le cadre de la tuberculose ganglionnaire

		Réaction paradoxale	Échec thérapeutique
Données cliniques	Poids du patient	Poids stable ou en augmentation	Perte de poids persistante
	Atteinte ganglionnaire	Diminution de la taille de certaines ADP	Pas de résolution partielle
	Atteinte des autres organes	Régression des atteintes extra-ganglionnaires	Aggravation des atteintes extra-ganglionnaires
	Symptômes systémiques (fièvre, sueurs nocturnes, asthénie)	Transitoires	Persistants ou aggravés
Données biologiques	Vitesse de sédimentation	Élévation modérée et transitoire	Élévation plus importante et soutenue
	Prélèvements (étude bactériologique, étude cytologique, tests moléculaires)	- Examen direct, Examen cytologique, tests moléculaires : positifs/négatifs - Culture toujours négative	- Examen direct, Examen cytologique, tests moléculaires : positifs/négatifs - Culture positive

ADP : adénopathies

1.6. Traitement :

À ce jour, aucun consensus international n'a été établi pour standardiser la prise en charge thérapeutique de la RP dans le cadre de la tuberculose ganglionnaire.

En raison du caractère souvent bénin et transitoire de la RP, certains auteurs préconisent de maintenir le schéma thérapeutique initial sans modification, ou de se contenter d'une surveillance lorsque la RP survient après la fin de la cure antituberculeuse [1,16]. Cette approche repose sur le mécanisme immunologique de la RP, qui n'est pas lié à une rechute microbiologique, ce qui justifie le maintien du traitement sans changement [1].

La place de la corticothérapie reste sujette à controverse. Certaines études n'ont pas mis en évidence de différence significative entre corticothérapie et placebo, que ce soit dans la réduction de la durée de la RP ou dans l'amélioration des symptômes [1]. En revanche, d'autres travaux ont démontré un effet anti-inflammatoire bénéfique dans les cas de RP sévères, notamment en présence de complications neuroméningées ou orbitaires [17,18]. Par conséquent, la majorité des auteurs réservent l'utilisation de la corticothérapie aux formes sévères de RP notamment avec complications neuroméningées et/ou orbitaires [17]. Dans ce cas, la molécule de choix est la prednisone à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 4 à 6 semaines. Les RP réfractaires à la corticothérapie peuvent bénéficier d'un traitement de sauvetage par les antagonistes du TNF- α , tels que l'infliximab, le thalidomide ou l'adalimumab [1]. Ces médicaments inhibent la formation de granulomes et favorisent ainsi une meilleure diffusion des antituberculeux [17]. Cependant, leur prescription doit être rationnelle devant le risque d'effets indésirables potentiellement graves.

La chirurgie joue un rôle essentiel dans la prise en charge de la RP dans la tuberculose ganglionnaire. En plus de son intérêt diagnostique de la RP, elle réduit la durée du traitement antituberculeux après survenue de RP et offre un résultat esthétique optimal [19,20]. La chirurgie a été pratiquée dans près de la moitié des cas des patients ayant présenté une RP dans la cohorte de Rajendra, et dans 71,6% des RP dans la série de Chahed [8,21]. Dans le cadre de la RP, l'indication d'une adénectomie est classiquement posée en présence d'ADP de grand axe supérieur à 3 cm, ou en cas de non-amélioration de la RP après 4 à 8 semaines de poursuite du traitement médical [1,8,20]. Un drainage chirurgical est réservé aux RP se présentant sous forme d'abcès froids et aux lésions fistulisées (Figure 2).

La ponction ganglionnaire évacuatrice a une place dans le cadre de RP et représente une alternative intéressante quand la chirurgie est contre-indiquée. Toutefois, elle présente un risque accru de fistulisation et de cicatrisation rétractile inesthétique [8].

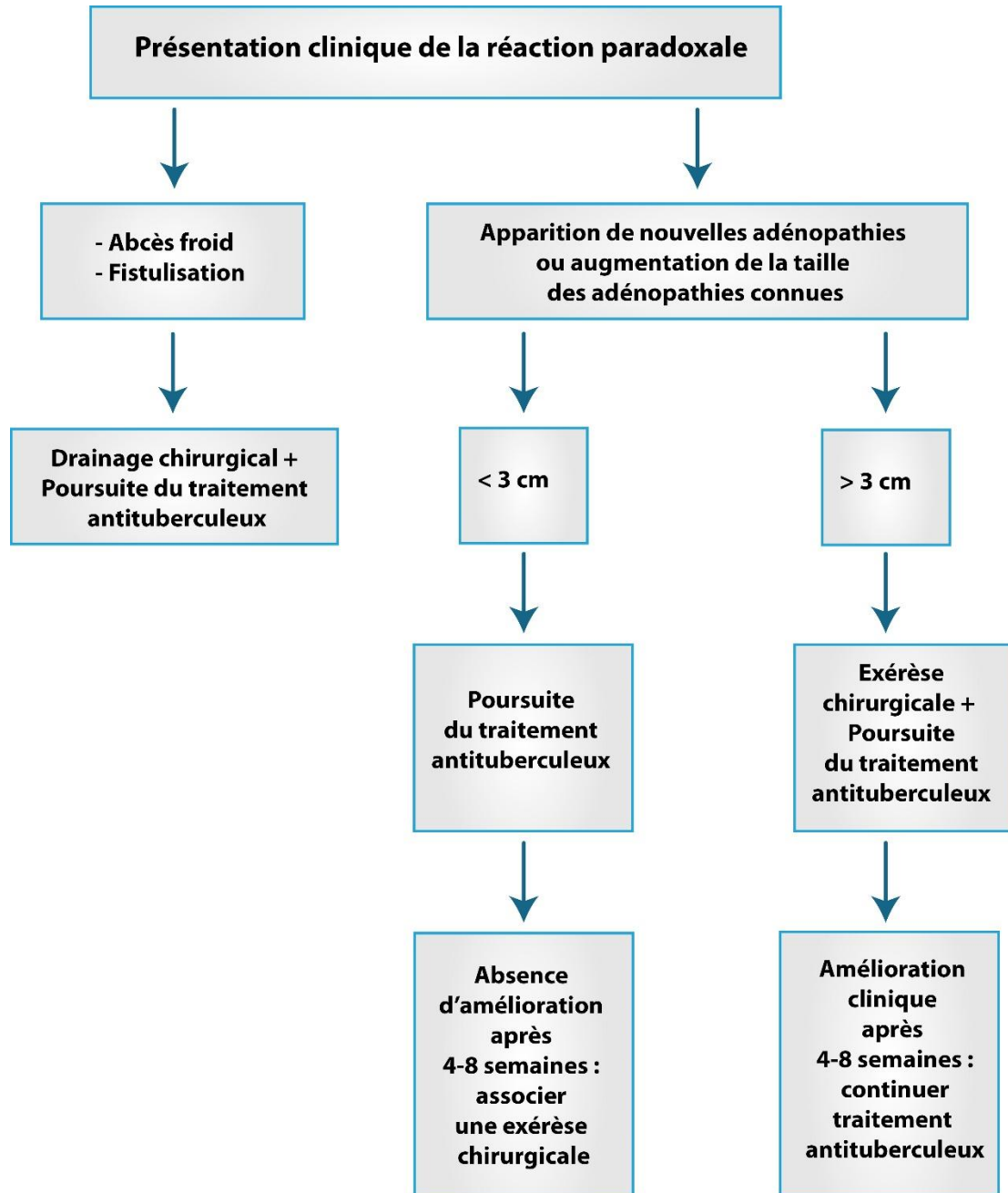


Figure 2 : Proposition de protocole de prise en charge thérapeutique de la réaction paradoxale dans le cadre de la tuberculose ganglionnaire cervicale

Les RP ont un bon pronostic et la résolution spontanée est la règle [6]. Le pronostic est plus réservé pour les RP avec atteintes extra-ganglionnaires ; notamment neuro-méningées [6].

- La réaction paradoxale est définie par l'aggravation des lésions tuberculeuses préexistantes ou l'apparition de nouvelles lésions chez des patients ayant initialement montré une amélioration sous traitement antituberculeux.
- La réaction paradoxale est un phénomène immunologique multifactoriel expliqué par :
 - Une réponse immunologique exacerbée dans un contexte d'immunodépression préexistante.
 - Une activation immunitaire retardée des lymphocytes T spécifiques.
 - **Une réaction d'hypersensibilité aux antigènes libérés par les mycobactéries.**
- Le diagnostic de réaction paradoxale est un **diagnostic d'élimination**, retenu après l'exclusion d'un sous-dosage des antituberculeux, d'une mal observance thérapeutique ou d'une résistance médicamenteuse pouvant expliquer un éventuel échec thérapeutique.
- La culture a la meilleure valeur discriminative pour différencier la réaction paradoxale et l'échec thérapeutique.
- La prise en charge de la réaction paradoxale nécessite une approche personnalisée pouvant combiner :
 - **Surveillance active**
 - Traitement médical :
 - **Poursuite du traitement antituberculeux** sans modification du schéma thérapeutique.
 - **Corticostéroïdes à forte dose** : réservées **aux réactions paradoxales sévères**, notamment avec complications neuroméningées et/ou orbitaires.
 - Antagonistes du TNF- α : traitement de sauvetage, en dernier recours.
 - Traitement chirurgical :
 - Absence de régression des adénopathies au bout de 4 à 8 semaines de traitement médical de la réaction paradoxale
 - **Adénopathies volumineuses** (≥ 3 cm)
 - Réaction paradoxale se présentant sous forme d'un abcès froid ou d'adénopathies fistulisées

Références

1. Rai DK, Kant S, Gupta VB. Paradoxical reaction in peripheral lymph node tuberculosis: a review for its prevalence, clinical characteristics, and possible treatment. *Monaldi Arch Chest Dis* [Internet]. 3 oct 2023.
2. Azoulay LD, Houist AL, Feredj E, Vindrios W, Gallien S. [Paradoxical tuberculosis reaction]. *Rev Med Interne*. mai 2024;45(5):279-88.
3. Lakshmi VP, Abhinandh B, Kunoor A, Mohan T, Sugunan A, Jose J. Paradoxical Reaction in Lymph Node Tuberculosis Presented as Shoulder Osteomyelitis. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 1 sept 2021;12(3):140-3.
4. Takahashi S, Otomo K, Kawakami Y, Nakamura M. Uveitis developing in tuberculous lymphadenitis-associated Behçet's disease during anti-tuberculosis therapy. *Respirol Case Rep*. 10 juill 2020;8(6):e00617.
5. Bhattacharya A, Mukherjee S. Paradoxical reaction in the form of pleural effusion after onset of anti-tuberculous medication for tubercular lymphadenitis. *Clin Med (Lond)*. avr 2017;17(2):143-5.
6. Kassegne L, Bourgarit A, Fraisse P. Les réactions paradoxales au cours du traitement de la tuberculose (hors infection par le VIH). *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 mai 2020;37(5):399-411.
7. Quinn CM, Poplin V, Kasibante J, Yuquimpo K, Gakuru J, Cresswell FV, et al. Tuberculosis IRIS: Pathogenesis, Presentation, and Management across the Spectrum of Disease. *Life*. nov 2020;10(11):262.
8. Chahed H, Hachicha H, Berriche A, Abdelmalek R, Mediouni A, Kilani B, et al. Paradoxical reaction associated with cervical lymph node tuberculosis: predictive factors and therapeutic management. *International Journal of Infectious Diseases*. janv 2017;54:4-7
9. Hammami F, Koubaa M, Mejdoub Y, Turki M, Ben Ayed H, Chakroun A, et al. The association between vitamin D deficiency and extrapulmonary tuberculosis: Case-control study. *Tuberculosis*. janv 2021;126:102034.
10. Gadallah D, Sedky A, Esmaeel HM. Vitamin D among Patients of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis: A Prospective Case-control Study. *CRMR*. 15 sept 2020;16(1):59-65.
11. Eletreby R, Elsharkawy A, Mohamed R, Hamed M, Kamal Ibrahim E, Fouad R. Prevalence of vitamin D deficiency and the effect of vitamin D3 supplementation on response to anti-tuberculosis therapy in patients with extrapulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 9 juill 2024;24(1):681.
12. Kafle S, Basnet AK, Karki K, Thapa Magar M, Shrestha S, Yadav RS. Association of Vitamin D Deficiency With Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* [Internet]. 10 sept 2021.
13. Barr DA, Coussens AK, Irvine S, Ritchie ND, Herbert K, Choo-Kang B, et al. Paradoxical upgrading reaction in extra-pulmonary tuberculosis: association with vitamin D therapy. *int j tuberc lung dis*. 1 juin 2017;21(6):677-83.
14. Batra S, Rajawat GS, Takhar RP, Gupta ML. Pattern and predictors of paradoxical response in patients with peripheral lymph node tuberculosis. *Tuberk Toraks*. 30 sept 2017;65(3):180-5.
15. Choe J, Han A, Shin SH, Lee K, Um SW, Kim H, et al. Clinical Course of Patients With Mediastinal Lymph Node Tuberculosis and Risk Factors for Paradoxical Responses. *Journal of Korean Medical Science* [Internet]. 1 nov 2023;38(47).
16. Schmitt M, Bodier T, Labarbe L, Andriamanantena D, Cabon M, Ficko C, et al. Suspicion d'échec d'un traitement antituberculeux à 6 mois : à propos d'un cas rare de réaction paradoxale tardive. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2021;42:A439-40.
17. Rahayu V, Taufik SS, Sirajuddin J, Eka H. The Success of Corticosteroid Therapy for Visual Outcome and Choroidal Tubercle Regression on Paradoxical Reaction in Tuberculous Lymphadenitis. *Syntax Idea*. 20 sept 2021;3(9):2232-40.

18. Armange L, Lacroix A, Petitgas P, Arvieux C, Piau-Couapel C, Poubeau P, et al. The use of TNF- α antagonists in tuberculosis to control severe paradoxical reaction or immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2023;42(4):413-22.
19. Tahiri I, Yacoubi R, Elhouari O, Anajar S, Loubna T, Hajjij A, et al. The Role of Surgery in the Treatment of Cervical Lymph Node Tuberculosis. *Cureus.* mai 2023;15(5):e38824.
20. Lekhbal A, Chaker K, Halily S, Abada RL, Rouadi S, Roubal M, et al. Treatment of cervical lymph node tuberculosis: When surgery should be performed? A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery.* juill 2020;55:159-63.
21. Rajendra A, Sabnis K, Jeyaseelan V, Rupali P. Paradoxical reaction (PR) in tuberculous lymphadenitis among HIV-negative patients: retrospective cohort study. *Postgrad Med J.* nov 2016;92(1093):684-5.

2. Guérison

Sirine AYADI, Majdi TRIGUI, Boutheina HAMMAMI

Le taux de succès global du traitement de la tuberculose déclaré par l'OMS est estimé à un taux supérieur à 85%, avec un taux rapporté en Afrique de 88% [1,2]. En termes de tuberculose ganglionnaire cervicale, les taux de succès sont variables dans la littérature, variant entre 19% et 80% [3,4,5]. Cette variance des résultats résulte essentiellement de l'absence de définition consensuelle des critères de la guérison. La littérature est extrêmement pauvre en matière d'évaluation des critères de guérison de la tuberculose ganglionnaire cervicale, contrairement à la localisation pulmonaire où la guérison est déclarée sur l'obtention de deux examens bactériologiques négatifs des expectorations.

A l'heure actuelle, l'OMS définit la guérison comme « L'absence de tout signe d'évolutivité clinique et/ou radiologique et/ou biologique est le critère le plus commun, quelle que soit la localisation » [5].

2.1. Critères cliniques :

Le contrôle de l'efficacité du traitement d'une tuberculose ganglionnaire se base, essentiellement, sur l'évaluation de l'évolutivité clinique des lymphadénites tuberculeuses. L'examen cervical complet et méthodique, retient une guérison clinique en cas de [3,5,6] :

- disparition des ADP cervicales palpables,
- disparition des abcès froids (si initialement présents),
- cicatrisation des fistules et des ulcérations cutanées cervicales (si initialement présents).
Les fistules cutanées disparaissent le plus souvent rapidement, même si leur persistance en cours de traitement n'est pas synonyme de mauvaise évolution.
- disparition des signes généraux tels que fièvre, asthénie et sueurs nocturnes. La prise de poids est un élément crucial pour l'évaluation de la réponse au traitement, d'où l'intérêt de la pesée à chaque contrôle clinique.

La discussion se pose actuellement sur le diagnostic de la guérison ou pas en présence de ganglions résiduels en fin de traitement. Cette situation n'est pas rare, et est observée dans 10 à 30% des cas [7,8]. Les données actuelles de la littérature suggèrent que peu des patients, avec des ADP résiduelles de petites tailles (<1cm), rechutent [9]. Une surveillance de ces patients suffit dans la plupart des cas, avant de déclarer qu'il s'agit d'ADP séquellaires [9]. Cependant, des données supplémentaires de la littérature seront nécessaires pour formuler des recommandations fermes pour ce groupe particulier.

En présence d'ADP palpable et/ou de taille > 1cm, la réponse au traitement est dite partielle, et une prolongation du traitement antituberculeux, ainsi qu'une vérification bactériohistologique sont discutés (voir chapitre VIII.3. Échec thérapeutique et résistance » et chapitre « VII.2.2. Traitement chirurgical ») [9].

2.2. Critères biologiques :

Sur le plan biologique, la vitesse de sédimentation (VS) peut être normale au moment du diagnostic et au cours de l'évolution de la tuberculose ganglionnaire. Certains auteurs rapportent un taux de négativité initiale dans plus de 20% des cas et donc ne peut être considérée comme critère fiable de surveillance [10].

Si pour la localisation pulmonaire le prélèvement des expectorations signant la guérison est nécessaire, les données actuelles de la littérature ne suggèrent aucun prélèvement cytologique ni bactériologique afin de retenir la guérison. De tels examens ne sont recommandés que devant la suspicion d'échec et/ou de récurrence (Voir chapitre « échec thérapeutique et résistance » et chapitre « Récurrence »).

2.3. Critères radiologiques :

A l'heure actuelle, aucun examen radiologique n'offre de critères de guérison fiables de la tuberculose ganglionnaire. Dans une étude de 25 patients traités pour tuberculose ganglionnaire cervicale, la surveillance échographique au cours du traitement et jusqu'à la fin du traitement (8^{ème} mois) n'a montré la disparition des ADP que dans 12% des patients guéris [11].

Ainsi, pour la tuberculose ganglionnaire cervicale, aucun examen radiologique n'est recommandé systématiquement par les différentes sociétés savantes pour retenir la guérison. L'échographie cervicale de fin de traitement servira plutôt :

- à confirmer l'absence de signe d'évolutivité radiologique,
- à caractériser les ganglions résiduels éventuels,
- et comme référence pour la surveillance ultérieure.

Au cours de sa surveillance, si le patient est classé comme guéri, il n'est pas actuellement recommandé de répéter l'échographie cervicale.

En fin de traitement, la guérison est retenue devant :

- la disparition des adénopathies cervicales palpables, même en présence d'adénopathies séquellaires infra centimétriques;
- la disparition des abcès froids (si initialement présents);
- la cicatrisation des fistules et des ulcérations cutanées cervicales (si initialement présents);
- la disparition des signes généraux tels que fièvre et sueurs nocturnes, et une prise de poids.

Références

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Contract No.: WHO/HTM/TB/2017.23. pp. 978-92-4-156551-6.
2. World Health Organization. TB treatment and treatment coverage [Internet]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/tb-diagnosis---treatment/tb-treatment-and-treatment-coverage>
3. Lekhbal A, Chaker K, Halily S, et al. Treatment of cervical lymph node tuberculosis: When surgery should be performed? A retrospective cohort study. *Ann Med Surg.* 2020;55:159–163.
4. Mohapatra PR, Janmeja AK. Tuberculous lymphadenitis. *J Assoc Phys India.* 2009;57:585–590.
5. Patel K. A clinical study of tuberculous cervical lymphadenopathy: surgeon's perspectives. *Int Surg J.* 2019;6(2):581–585.
6. Jawahar MS, Rajaram K, Sivasubramanian S, et al. Treatment of lymph node tuberculosis – a randomized clinical trial of two 6-month regimens. *Trop Med Int Health.* 2005;10(11):1090–1098.
7. Karleen C, Saniasiaya J. Cervical tuberculous lymphadenitis. *BMJ Case Rep.* 2021;14(5):e24180.
8. Smaoui S, Mezghanni MA, Hammami B, et al. Tuberculosis lymphadenitis in a southeastern region in Tunisia: Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Int J Mycobacteriology.* 2015;4(3):196–201.
9. Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. INDEX-TB GUIDELINES - Guidelines on extra-pulmonary tuberculosis for India. 2016.
10. Hochedez P, Zeller V, Truffot C, Ansart S, Caumes E, Tubiana R, et al. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH. *Pathol Biol (Paris).* 2003;51(9):496–502.
11. Ridene I, Ben Salah Y, Daghfous H, et al. Tuberculose ganglionnaire cervicale: suivi échographique [Internet]. Available from: <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2010/1/4cdca763-e368-4176-8d0d-5843525198ef.pdf>

3. Échec thérapeutique et résistance

Fatma TRITAR, Sonia MAALEJ, Soumaya BEN SAAD

3.1. Échec thérapeutique :

La persistance d'ADP au terme de 9 -12mois de traitement peut se voir dans 30 à 35% des cas.

L'échec du traitement se voit dans 10,7% des cas [1]. Il n'y a pas actuellement de définition consensuelle de l'échec thérapeutique. L'échec doit être évoqué devant la persistance de signes cliniques et/ou échographiques d'évolutivité de la tuberculose ganglionnaire au-delà de 12 mois de traitement.

Les critères d'évolutivité après 12 mois de traitement correctement pris sont : la persistance, et/ou l'augmentation de la taille des ADP préexistantes et/ou l'apparition de nouvelles ADP avec confirmation bactériologique et/ou cytologique (ou anatomopathologique) d'une tuberculose active.

Dans ces circonstances, plusieurs hypothèses diagnostiques sont possibles à savoir une inobservance thérapeutique, des affections associées à la tuberculose particulièrement les hémopathies. Toutefois, une résistance aux médicaments antituberculeux doit être évoquée. Le diagnostic de RP reste un diagnostic d'élimination. L'échec thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire est retenu en présence de prélèvements bactériologiques et/ou cytologiques concluant à une tuberculose active.

En l'absence de résistance aux médicaments antituberculeux, il est suggéré de poursuivre le traitement médical durant 14 à 15 mois selon l'évolution clinique et échographique. L'adjonction d'une fluoroquinolone n'est pas recommandée. La mise en place d'une corticothérapie [1] (0,5-1mg/kg/j pendant 1 à 2 mois) est discutable notamment en cas d'augmentation gênante de la taille des ADP ou d'ADP compressives.

En cas de confirmation bactériologique de la résistance, le schéma thérapeutique à suivre tiendra compte du profil de la résistance du germe et une prise en charge en milieu spécialisé s'impose.

- L'échec thérapeutique au cours du traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale est évoqué en présence de signes cliniques ou radiologiques d'évolutivité des adénopathies après 12 mois de traitement.
- L'échec thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire est confirmé en présence de prélèvements bactériologiques et/ou cytologiques concluant à une tuberculose active.
- En l'absence de résistance aux médicaments antituberculeux, il est suggéré de poursuivre le traitement médical durant 14 à 15 mois selon l'évolution clinique et échographique.

3.2. Résistance aux médicaments antituberculeux :

La résistance se définit par l'atteinte du ganglion par un BK résistant à un ou plusieurs médicaments antituberculeux.

3.2.1. Définitions générales de la résistance :

- ✓ **Monorésistance** : résistance à un antituberculeux [2,3].
- ✓ **Polyrésistance** : résistance à plus d'un antituberculeux autre que l'isoniazide et la rifampicine [2,3].
- ✓ **Résistance à la rifampicine (TB-RR)** : toute résistance à la rifampicine (monorésistance, multirésistance, polyrésistance ou ultrarésistance) [2,3].
- ✓ **Multirésistance (TB-MR)** : résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine [2,3].

L'OMS a publié en 2022 la mise à jour de la définition de la tuberculose ultra-résistante (TB-UR) et de la TB pré-UR [4].

- ✓ **Pré-ultrarésistance (TB pré-UR/Pré-XDR)** : résistance à n'importe quelle fluoroquinolone.
- ✓ **Ultrarésistance (TB-UR/XDR)** : résistance à toute fluoroquinolone (lévofloxacine ou moxifloxacine) et à au moins un autre médicament du groupe A (bédaquiline et linézolide).

3.2.2. Cas suspects de tuberculose résistante :

Pour déterminer si une souche est résistante ou non, une culture et un antibiogramme sont nécessaires. Cette procédure de laboratoire permet de déterminer si la souche de MTBC se développe ou non en présence d'antituberculeux spécifiques.

Tous les cas suspects de TB-MR doivent donc faire l'objet d'un test rapide de détection de la résistance à la rifampicine (Gene Xpert MTB/RIF), puis d'une culture et d'un antibiogramme en plus du frottis afin de pouvoir diagnostiquer avec certitude une TB-MR et amener à prescrire un traitement approprié [4].

En vue de détecter précocement les cas de résistance, il faut déceler les facteurs de risque de la TB-MR chez les patients tuberculeux et les sujets ayant des symptômes évocateurs de tuberculose.

3.2.3. Groupes exposés au risque de tuberculose résistante :

Les facteurs de risque de développer une tuberculose résistante sont [5] :

- les échecs de traitement;
- les rechutes et les interruptions de traitement;
- les patients non compliant au traitement;
- les contacts d'un cas de tuberculose résistante;
- les personnes séropositives au VIH;
- les personnes exposées vivant dans des environnements à haute prévalence de tuberculose résistante (milieu carcéral, en provenance de pays à haute prévalence de tuberculose résistante, gouvernorat de Bizerte);
- les personnes ayant reçu des médicaments antituberculeux de mauvaise qualité ou de qualité inconnue ou un traitement dans le cadre de programmes déficients (patients immigrés);
- les patients tuberculeux ayant une diarrhée chronique due à une malabsorption ou à une accélération du transit;

En plus de ces groupes à risque, devant toute tuberculose ganglionnaire, il faudrait suspecter une tuberculose résistante devant l'augmentation des ADP ou leur persistance avec des symptômes cliniques à plus de 12 mois de traitement.

Les personnes qui appartiennent à l'une ou plusieurs de ces catégories devraient être considérées comme étant exposées au risque de tuberculose résistante. Un test Gene Xpert MTB/RIF, une culture et un antibiogramme devraient donc être effectués.

Les patients atteints de tuberculose résistante devraient être immédiatement orientés vers un centre spécialisé pour être pris en charge et recevoir un traitement approprié.

3.2.4. Traitement médicamenteux :

3.2.4.1. Classe des médicaments antituberculeux :

L'OMS a publié en 2022 la mise à jour de la classification des médicaments pour le traitement long de la TB-MR [4]. Les médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose résistante sont classés en 3 groupes :

- **Groupe A** : trois médicaments à inclure dans le schéma thérapeutique : lévofloxacine (Lfx) ou moxifloxacine (M), bédaquiline (B) et linézolide (L);
- **Groupe B** : un ou les deux médicaments seront ajoutés au schéma thérapeutique : clofazimine (C), cyclosérine (Cs) ou terizidone;
- **Groupe C** : un ou plusieurs de ces médicaments sont à inclure dans les schémas thérapeutiques de quatre ou cinq médicaments et lorsque les agents des groupes A et B ne peuvent pas être utilisés : éthambutol (E), délamanid (D), pyrazinamide (Z), imipénem-cilastatine ou méropénem, amikacine (Am) (ou streptomycine (S)), éthionamide (Eto) ou prothionamide (Pa), acide p-aminosalicylique (PAS).

3.2.4.2. Schémas et durée du traitement :

La conception de tout schéma thérapeutique obéit aux principes suivants :

- Détecter précocement la multirésistance et instaurer rapidement un traitement.
- Hospitaliser le patient en milieu spécialisé.
- Adopter les régimes en fonction de l'historique des antituberculeux déjà reçus par le patient.
- Utiliser au moins quatre nouveaux antituberculeux antérieurement non prescrits ou prescrits durant une courte période (moins d'un mois) et totaliser un minimum de cinq ou six antituberculeux.
- Commencer par utiliser les trois médicaments du groupe A qui sont encore actifs avec obligatoirement un ou deux médicaments du groupe B et puis ajouter un ou plusieurs médicaments du groupe C (à inclure dans les schémas thérapeutiques de quatre ou cinq médicaments et lorsque les agents des groupes A et B ne peuvent pas être utilisés).
- Associer systématiquement un IPP et de la pyridoxine pour prévenir les événements désirables (troubles digestifs et neurologiques).
- Fractionner le traitement si nécessaire dans la journée pour améliorer la tolérance.
- Contrôler la prise du traitement par le personnel soignant lors de l'hospitalisation puis par un membre proche de la famille.
- Prévention et traitement des effets secondaires (DOT plus).

3.2.4.3. Tuberculose sensible à la rifampicine résistante à l'isoniazide (TB-rH) :

L'association de la lévofloxacine au régime standard (H)RZE est recommandée chez tous les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide en quotidien pendant 12mois, à l'exception des situations suivantes :

- Incapacité d'exclure une résistance à la rifampicine
- Résistance connue ou suspectée (prises antérieures répétées) à la lévofloxacine,
- Intolérance connue aux fluoroquinolones,
- Risque connu ou suspecté de prolonger l'intervalle QT,
- Grossesse ou allaitement (contre-indication relative).

La sensibilité aux fluoroquinolones devrait être, de préférence, confirmée avant de débiter le traitement.

Le régime standard comprenant l'association de médicaments à doses fixes (HRZE) peut être aussi utilisé en quotidien durant 12mois (selon l'évolution clinique, radiologique et/ou bactériologique).

Associer systématiquement un inhibiteur de la pompe à proton et de la pyridoxine pour prévenir les événements indésirables (troubles digestifs et neurologiques).

Schéma thérapeutique recommandé : 12 LfxRZE / 12 HRZE.

3.2.4.4. Tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR) et/ou tuberculose résistance à l'isoniazide et à la rifampicine (TB-MR) :

Il est recommandé de détecter précocement la multirésistance par les techniques de diagnostic rapide (Gene Xpert MTB/RIF) et d'adresser rapidement le patient à un centre spécialisé pour sa prise en charge : Pavillon C. Hôpital Abderrahmen Mami Ariana ou Service de pneumologie Hôpital Menzel Bourguiba [5].

3.2.5. Chirurgie :

La Chirurgie dans la tuberculose ganglionnaire résistante peut être aussi proposée éventuellement à 12 mois de traitement devant une aggravation paradoxale, une fistulisation ou une augmentation importante de la taille de l'ADP.

3.2.6. Cas particuliers :

3.2.6.1. Femme enceinte :

En cas de grossesse, le traitement de la tuberculose pharmaco-résistante est justifié du fait de la gravité de la maladie. Cependant, pour toutes les femmes qui ne sont pas enceintes et qui sont traitées pour TB-MR, il est fortement recommandé de prévoir une contraception en raison des conséquences potentielles des effets indésirables fréquents et graves pour la mère et le fœtus. Les risques et les avantages du traitement devraient être soigneusement pesés, en prenant en considération l'âge de la grossesse et la gravité de la tuberculose pharmaco-résistante, l'objectif principal étant d'aboutir à une évolution favorable (clinique et

échographique), de façon à protéger la santé de la mère et de l'enfant, avant et après la naissance [5].

3.2.6.2. Enfant :

Les quinolones peuvent être utilisées chez l'enfant atteint de TB-résistante. Le suivi doit être réalisé en milieu spécialisé dans la prise en charge de la tuberculose de l'enfant et de la tuberculose résistante.

3.2.7. Suivi du traitement

Il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique et échographique mensuellement durant la phase initiale puis tous les 2 mois durant la phase d'entretien.

3.2.8. Guérison :

La guérison est obtenue quand le malade a achevé son traitement, avec une bonne évolution clinique et échographique [5].

3.2.9. Prise en charge des contacts :

La tuberculose ganglionnaire n'est pas contagieuse. Toutefois, le dépistage dans l'entourage du patient s'impose par un examen clinique et une radiographie thoracique. En cas de forte suspicion de tuberculose maladie, il est recommandé de rechercher systématiquement une résistance.

La prophylaxie des contacts asymptomatiques n'est pas recommandée [5].

3.2.10. Prévention :

❖ Prévention de la résistance secondaire :

Elle se situe à deux niveaux : la prescription à tout nouveau cas de tuberculose d'une chimiothérapie efficace et la supervision directe de la prise médicamenteuse (DOT).

❖ Prévention de la résistance primaire :

Il faut à tout prix interrompre la chaîne de transmission grâce à un diagnostic précoce de tout nouveau cas de tuberculose maladie et particulièrement de tout nouveau cas de tuberculose résistante.

- Il est recommandé, en cas de présence de facteurs de risque de tuberculose ganglionnaire résistante, de réaliser un test moléculaire rapide (GeneXpert MTB/RIF), une culture et un antibiogramme sur les prélèvements ganglionnaires réalisés.
- Dès que le diagnostic de tuberculose ganglionnaire résistante est confirmé, le patient doit être adressé rapidement aux centres tunisiens référents de prise en charge de la tuberculose résistante.

Références

1. Moti Lal Bunkar, Shashi Prakash Agnihotri, PrahladRaj Gupta, Savita Arya. Add-on prednisolone in the management of cervical lymph node tuberculosis. Indian J Tuberc. 2016;63(2):96-9. doi: 10.1016/j.ijtb.2015.05.002.
2. Bunkar ML, Agnihotri SP, Gupta PR, Arya S. Add-on prednisolone in the management of cervical lymph node tuberculosis. Indian J Tuberc. 2016 Apr;63(2):96-9. doi: 10.1016/j.ijtb.2015.05.002. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27451818.
3. F. Tritar, H. Daghfous, S. Ben Saad, L. Slim-Saidi. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. Rev pneumo clin 2015 ; 72 :130-9.
4. Global tuberculosis rapport 2025. Geneva: World Health Organization; 2024. (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence=1>)
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. (<https://iris.who.int/handle/10665/353829>).

4. Récidive

Hela CHAABOUNI, Jihène MARRAKCHI

4.1. Définition :

La récidive se définit comme la **réapparition de la maladie active après un traitement complet et une guérison** [1]. Cela peut survenir suite à une :

- **Réactivation endogène de la même souche de bactérie latente**: le risque diminue avec le temps et survient principalement au cours de la première année suivant le traitement mais peut s'étendre jusqu'à deux à cinq ans après la fin du traitement [2].
- **Réinfection exogène avec une nouvelle exposition au BK** : plus fréquente dans les zones endémiques ou au cours des récides tardives (jusqu'à dix ans après l'arrêt du traitement) [2].

La majorité des cas de récidive ganglionnaire sont liés à une **réactivation** plutôt qu'à une réinfection, sauf dans les zones à très forte endémicité [2–4].

4.2. Incidence de la récidive :

4.2.1. Dans le monde :

4.2.1.1. Tuberculose toutes formes confondues :

L'incidence de récidive de tuberculose dans le monde est estimée de 2,8 à 30% [4,5], et le délai médian global de récidive est de 18 mois [4].

Les pays à faible incidence de tuberculose présentent une faible proportion de récidive (1,7 %), contre un taux de récidive de 7% dans les pays à incidence plus élevée [4].

4.2.1.2. Tuberculose ganglionnaire cervicale :

Peu de données dans la littérature concernant l'épidémiologie de la tuberculose ganglionnaire cervicale. Une étude coréenne en 2019 a recensé un taux de récidive de tuberculose ganglionnaire après le traitement de 3,8% [6]. Une étude marocaine en 2023 a trouvé un taux de récidive allant de 7 à 17%[7].

4.2.2. En Tunisie :

Le tableau 1 présente les taux de récidence de la tuberculose ganglionnaire rapportés dans les études tunisiennes.

Tableau 1 : Pourcentage de récidence de tuberculose ganglionnaire dans des études tunisiennes

	Nombre de cas	Année	Antécédents de tuberculose	Récidive
Kermani W. [8]	361	2013	5,8%	4,4%
Sammoud O. [9]	424	2015	6,8% (2/3 ganglionnaire)	2,83%
Zaïed S. [10]	50	2017	8% (Moitié ganglionnaire)	4%
Ben Ammar A. [11]	177	2020	2,1%	2,5%

4.3. Facteurs prédictifs :

De nombreuses études se sont concentrées sur les facteurs prédictifs de récidence de la tuberculose pulmonaire, laissant la tuberculose ganglionnaire moins explorée.

En l'absence de données spécifiques, nous avons extrapolé ces facteurs à partir des connaissances sur la tuberculose pulmonaire.

Par ailleurs, certains auteurs suggèrent que les localisations extrapulmonaires, et particulièrement les ganglionnaires, pourraient présenter à elles seules un facteur prédictif de récidence [12,13].

4.3.1. Facteurs liés au patient :

- Sexe **masculin** [3,12].
- Age : **Un âge avancé (> 60 ans)** est associé à un système immunitaire affaibli, à des comorbidités et à des réactions indésirables aux médicaments, ce qui favorise la réactivation de la maladie [3,12] .
- Indice de masse corporelle (IMC) : Une insuffisance pondérale (**IMC <18,5 kg/m²**) est prédictive de récidence et de mauvaise réponse au traitement [3]. Elle est corrélée à une dénutrition et par conséquent à un risque plus élevé de développer la tuberculose.
- Conditions socio-économiques : Le **faible revenu**, le **niveau d'éducation limité** et le **chômage** augmentent le risque de récidence [14].
- Immunodépression :
 - ✓ **Virus d'immunodéficience humain (VIH)** : Multiplication de 4,6 de risque de récidence [15]. Les récurrences par réinfection sont aussi fréquentes que celles par

réactivation, contrairement aux patients non-VIH où la réactivation prédomine [2,4,14].

- ✓ **Immunosuppresseurs**[16] : L'utilisation d'immunosuppresseurs pendant le traitement initial prédispose à la récurrence.
- ✓ Comorbidités : **Le diabète** augmente le risque de récurrence [4,17].
- ✓ Habitudes : **Tabagisme** : il aggrave la maladie pulmonaire et réduit l'efficacité du traitement. Le tabagisme est établi comme facteur prédictif de récurrence de tuberculose pulmonaire [14,16]. Cependant, son impact sur la réponse au traitement n'a pas été démontré pour la tuberculose ganglionnaire [17].

4.3.2. Facteurs liés à la maladie initiale :

Une charge bacillaire élevée est un facteur de risque de récurrence [13]. Vu le caractère paucibacillaire des ganglions, une culture positive avant le traitement serait synonyme de charge bactérienne élevée. La positivité de la culture est associée à la prolongation du traitement [17]. Néanmoins, il n'existe aucun rapport publié sur la durée de traitement optimale requise pour la tuberculose ganglionnaire présentant une charge bactérienne élevée ni sur son association avec la récurrence [17].

La bilatéralité des ADP, le caractère douloureux ou aggloméré en magma, la fistulisation et l'association à une tuberculose pulmonaire n'ont pas été associés à une prolongation de la durée du traitement antituberculeux [17]. Ces facteurs n'influencent donc pas de manière significative la réponse au traitement. En revanche ils n'ont pas été étudiés comme prédicteurs potentiels de récurrence.

4.3.3. Facteurs liés au traitement :

Certains facteurs liés au traitement initial de la maladie ont été identifiés comme facteurs de risque de récurrence de tuberculose :

- **Une durée insuffisante du traitement inférieure à six mois** [12], **ou une durée plus courte du traitement par la rifampicine** [4]. Certains auteurs originaires de pays à forte endémicité préconisent d'allonger la durée du traitement antituberculeux à neuf mois afin de diminuer le risque de récurrence [18,19].
- **La non adhérence au traitement ou les interruptions fréquentes** [15]. Le traitement sous observation directe (TOD) quotidien réduit le risque de récurrence de 15,8% par rapport à un traitement standard trois fois par semaine [4,20].
- **La résistance initiale à un ou plus des médicaments** [3,4,15,21] en particulier à l'isoniazide et la rifampicine [4].

- **La non utilisation de pyrazinamide** [4].
- **La présence d'effets indésirables graves du traitement** menaçant la vie du patient [16].

Par contre, l'utilisation de traitement standard pour les tuberculoses à culture négative n'augmente pas le risque de récurrence. En effet, une étude de cohorte rétrospective multicentrique a été réalisée de 2011 à 2015 en Corée du Sud [6] et a comparé les taux de récurrence entre un traitement antituberculeux définitif, basé sur un antibiogramme et un traitement antituberculeux standard dans les tuberculoses à culture négative. Le taux de récurrence n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Cela suggère que les cas de tuberculose à culture négative peuvent être traités avec des médicaments antituberculeux standards sans autre approche invasive [6].

4.4. Moyens diagnostiques :

Il n'existe aucune étude axée sur l'approche diagnostique de la récurrence des symptômes après le traitement. Dans une revue systématique de 2024, certains auteurs ont mis en œuvre des démarches plus approfondies que d'autres pour diagnostiquer ou exclure une rechute microbiologique [22].

Une réapparition ou une augmentation de taille des ADP après guérison (récurrence clinique), peut correspondre à une **RP post traitement** ou à une **récurrence microbiologique vraie**. La différenciation entre les deux nécessite l'utilisation de moyens diagnostiques qui peuvent manquer de sensibilité [22], nécessitant ainsi un jugement clinique pour faciliter l'évaluation. Selon la littérature, les réactions paradoxales sont plus fréquentes que les rechutes microbiologiques [22,23]. Elles ont un pronostic favorable et ne nécessitent pas de reprise de traitement antituberculeux [22].

De ce fait, il est recommandé de commencer par **une période de surveillance de quatre semaines** avant d'effectuer des examens diagnostiques supplémentaires afin de confirmer ou d'exclure une rechute de tuberculose [22,24].

Les moyens diagnostiques de la récurrence de la tuberculose ganglionnaire sont identiques à ceux utilisés lors du premier épisode, tels que décrits dans ce rapport (chapitre V : 7. Stratégies diagnostiques) : **Cytoponction à l'aiguille fine ou biopsie-exérèse de l'ADP pour étude histologique et microbiologique** (examen direct et culture avec antibiogramme) [22]. Le test **GeneXpert MTB/RIF** peut être faussement positif en raison de la persistance de mycobactéries non viables après un traitement réussi [25]. Il sert à rechercher une résistance à la rifampicine.

L'isolement du MTBC par la culture reste le gold standard du diagnostic mais présente plusieurs limites : une sensibilité réduite (surtout sur produit de cytoponction) avec un nombre élevé de cas de tuberculose à culture négative, et un délai de 2 à 4 semaines nécessaire pour la croissance des bactéries sur des milieux spécialisés. L'absence de culture positive, souvent observée dans la tuberculose ganglionnaire en raison de la faible charge bactérienne, complique la gestion des récives et nécessite un suivi clinique rigoureux [6].

Selon une revue systématique sur la RP post-traitement de 2024 [22], **la tomographie par émission de positon au fluorodésoxyglucose (TEP au FDG)** pourrait aider à identifier les ganglions lymphatiques à risque de récive. Cependant, il est peu probable qu'elle puisse différencier une RP d'une récive.

Un nouveau traceur spécifique de la tuberculose, le 2-[18F] fluoro-2-désoxytréhalose ([18F] FDT), offre le potentiel d'identifier la viabilité des agents pathogènes et pourrait faciliter cette différenciation à l'avenir.

Pour éliminer une résistance et adapter le traitement, la réalisation d'un **test GeneXpert MTB/RIF** (résistance à la rifampicine) suivi d'une culture et d'un **antibiogramme** est **systématique** [20]. En effet, la récive par réinfection ne présente généralement pas de changement dans le profil de sensibilité entre l'épisode initial et celui de récive. En revanche, dans le cas d'une récive par réactivation, une résistance aux médicaments peut être observée, atteignant jusqu'à 19 % des cas [16].

Le recours aux différentes méthodes de génotypage permet de **distinguer entre réactivation et réinfection** [2]:

- IS6110-restriction fragment length polymorphisme analysis (IS6110 RFLP) : la seule méthode utilisée avant les années 2000
- Mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat typing (MIRU-VNTR) : Méthode actuelle standardisée pour le typage moléculaire
- Le spoligotypage : Facile, peu précise et peu couteuse
- Le séquençage du génome entier : whole genome sequencing (WGS) : cout élevé et infrastructure technique nécessaire
- Polymorphic GC-rich repetitive sequence genotyping (PGRS)
- Double repetitive element-polymerase chain reaction (DRE-PCR)

Ces techniques moléculaires ont un pouvoir discriminant différent entre les différents types de récive. La plupart des auteurs utilisent une combinaison de techniques. La plus fréquente est IS6110-RFLP et spoligotypage [2]. En Tunisie, ces techniques relèvent du domaine de la recherche à l'Institut Pasteur.

- La récurrence se définit comme la réapparition de la maladie active après un traitement antituberculeux complet et une guérison.
- Après une période de surveillance de quatre semaines, toute **adénopathie persistante** doit être explorée. Une préférence est pour **la biopsie-exérèse avec culture** dans les cas de récurrence pour :
 - ✓ Éviter de reprendre un traitement antituberculeux uniquement sur la base d'un examen direct positif, d'un test PCR positif ou de la présence de granulome à l'examen histologique.
 - ✓ Améliorer la sensibilité de la culture, qui est plus fiable sur un échantillon de biopsie-exérèse que sur un produit de cytoponction pour isoler le germe.
 - ✓ Détecter une éventuelle résistance au traitement, notamment dans les régions où la tuberculose multirésistante est prévalente.

Une approche diagnostique par étapes pour la prise en charge des ADP qui surviennent après la fin du traitement antituberculeux est proposée dans la figure 1.

Après une courte période de surveillance, les ADP persistantes font l'objet d'un traitement chirurgical et les échantillons sont examinés en cultures mycobactériennes. Les patients avec culture négative et qui n'ont pas adhéré au traitement initial sont considérés comme à risque de récurrence et sont retraités.

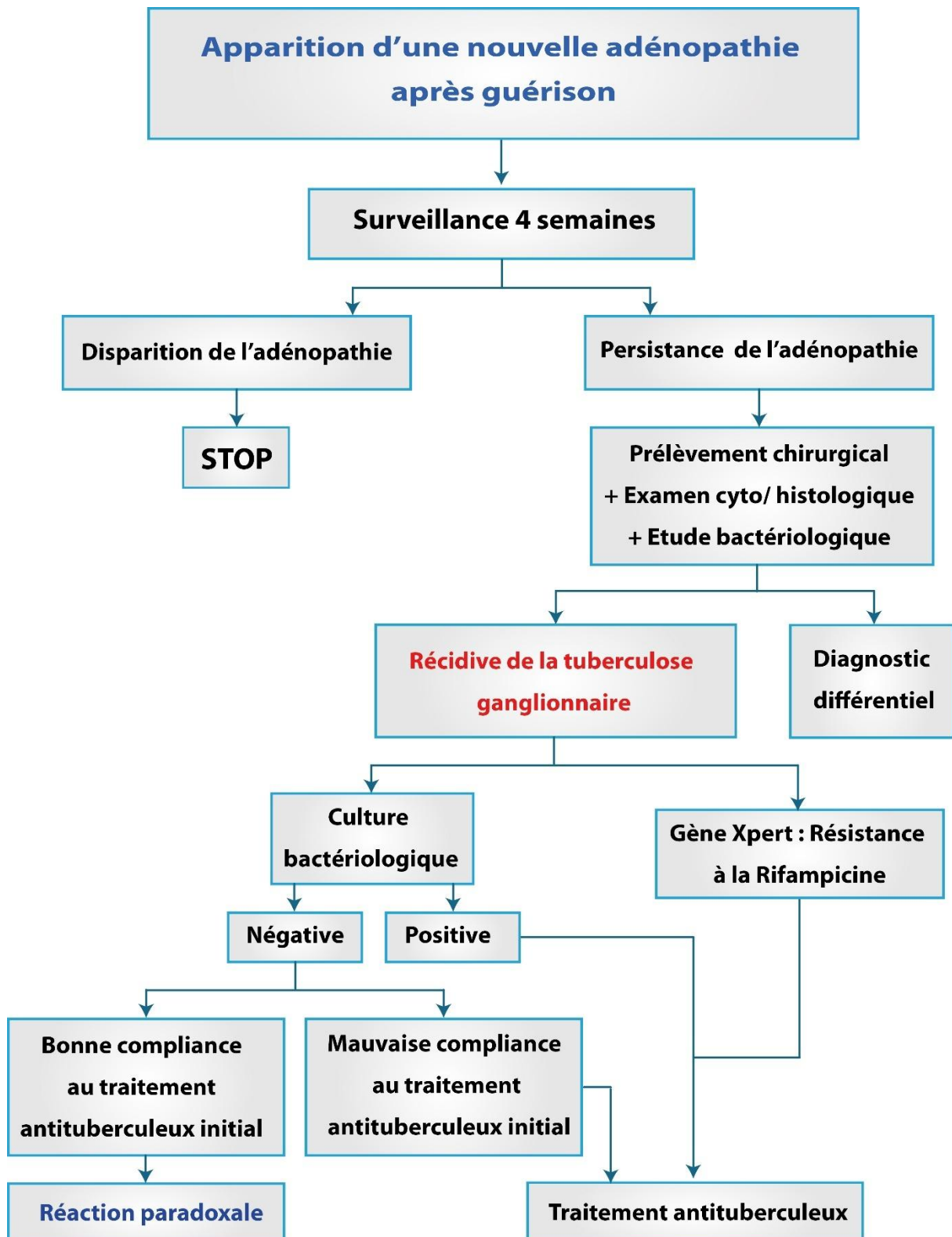


Figure 1 : Approche diagnostique des adénopathies post traitement antituberculeux

4.5. Modalités thérapeutiques :

[Cf. chapitre VII.3 Schémas thérapeutiques](#)

Références

1. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cité 2024 déc 2]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/79199>
2. Vega V, Rodríguez S, Van Der Stuyft P, Seas C, Otero L. Recurrent TB: a systematic review and meta-analysis of the incidence rates and the proportions of relapses and reinfections. *Thorax* 2021;76:494-502.
3. Youn HM, Shin MK, Jeong D, Kim HJ, Choi H, Kang YA. Risk factors associated with tuberculosis recurrence in South Korea determined using a nationwide cohort study. *PLOS ONE* 2022;17:e0268290.
4. Mithunage CT, Denning DW. Timing of recurrence after treatment of pulmonary TB. *IJTLD OPEN* 2024;1:456-65.
5. Hermans SM, Zinyakatira N, Caldwell J, Cobelens FGJ, Boule A, Wood R. High Rates of Recurrent Tuberculosis Disease: A Population-level Cohort Study. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2021;72:1919-26.
6. Ko Y, Kim C, Park Y, Mo EK, Moon JW, Park S, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Definitive versus Standard Anti-Tuberculosis Therapy in Patients with Tuberculous Lymphadenitis. *J. Clin. Med.* 2019;8:813.
7. Tahiri I, Yacoubi R, Elhouari O, Anajar S, Loubna T, Hajjij A, et al. The Role of Surgery in the Treatment of Cervical Lymph Node Tuberculosis. *Cureus* 2023;15:e38824.
8. Kermani W, Bouattay R, Ghammem M, Ben Ali M, Abdelkafi M, Belcadhi M, et al. Le traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale A propos de 361 cas. 2012;
9. SAMMOUD O. Tuberculose ganglionnaire, à propos de 424 cas [Thèse]. Médecine : Tunis ; 2015.
10. ZAIED S. Résultats thérapeutiques du traitement combiné de la tuberculose ganglionnaire cervicale [Thèse]. Médecine : Tunis ; 2017.
11. BEN AMMAR A. Tuberculose ganglionnaire: approche clinique et thérapeutique [Thèse]. Médecine : Tunis ; 2020.
12. Gan SH, KhinMar KW, Ang LW, Lim LKY, Sng LH, Wang YT, et al. Recurrent Tuberculosis Disease in Singapore. *Open Forum Infect. Dis.* 2021;8:ofab340.
13. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;170:1124-30.
14. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, Lima F, Carvalho ACC, Muñoz-Torrico M, et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology* 2018;24:115-9.
15. Vega V, Cabrera-Sanchez J, Rodríguez S, Verdonck K, Seas C, Otero L, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis recurrence, relapse and reinfection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir. Res.* 2024;11:e002281.
16. Rosser A, Richardson M, Wiselka MJ, Free RC, Woltmann G, Mukamolova GV, et al. A nested case-control study of predictors for tuberculosis recurrence in a large UK Centre. *BMC Infect. Dis.* 2018;18:94.
17. Ambreen A, Tahseen S, Wali A, Jamil M, Naqvi SZH, Safdar N, et al. Predictors of slow clinical response and extended treatment in patients with extra-pulmonary tuberculosis in Pakistan, A hospital-based prospective study. *PloS One* 2021;16:e0259801.
18. Takhar RP, Kothari P, Luhadiya SK, Gupta NK. Treatment outcome of tubercular lymphadenopathy cases treated under dots: a five year follow up study. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2017;5:4578.
19. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

20. Direction des Soins de Santé de Base. Guide de prise en charge de la Tuberculose en Tunisie. Tunis : DSSB ; 2018. Disponible à l'URL : <http://www.santetunisie.rns.tn/images/docs/anis/actualite/2018/octobre/30102018Guide-PNLT-2018.pdf>.
21. Bruguera S, Molina VI, Casas X, González YD, Forcada N, Romero D, et al. Tuberculosis recurrences and predictive factors in a vulnerable population in Catalonia. *PloS One* 2020;15:e0227291.
22. Hermans SM, Akkerman OW, Meintjes G, Grobusch MP. Post-tuberculosis treatment paradoxical reactions. *Infection* 2024;52:2083-95.
23. Kimura Y, Shimada M, Kawashima M, Yamane A, Nagai H, Matsui H. Relapse of cervical tuberculous lymphadenitis immediately after completion of effective anti-tuberculosis treatments. *Respirol. Case Rep.* 2020;8:e00555.
24. Park KH, Lee MS, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, et al. Incidence and outcomes of paradoxical lymph node enlargement after anti-tuberculosis therapy in non-HIV patients. *J. Infect.* 2013;67:408-15.
25. Theron G, Venter R, Smith L, Esmail A, Randall P, Sood V, et al. False-Positive Xpert MTB/RIF Results in Retested Patients with Previous Tuberculosis: Frequency, Profile, and Prospective Clinical Outcomes. *J. Clin. Microbiol.* 2018;56:e01696-17.

PREVENTION

CHAPITRE IX

1. Mesures prophylactiques

Mehdi HASNAOUI, Wadii THABET, Ines HRIGA, Khalifa MIGHRI

La tuberculose constitue un problème de santé publique mondiale, dont l'éradication est parmi les buts de l'OMS en 2030 « END TB Strategy ». La prévention occupe une place primordiale pour atteindre cet objectif. La prévention de la tuberculose ganglionnaire doit s'exercer à plusieurs niveaux : prévention primaire et secondaire.

1.1. Prévention primaire :

Elle concerne les mesures instaurées avant l'apparition de la tuberculose maladie. Elles peuvent être divisées en mesures prophylactiques au niveau de la source (les animaux) et l'hôte (l'homme).

1.1.1. Au niveau de la source : Éradication de *M. bovis* chez les animaux :

En Tunisie, l'état « endémique » de la tuberculose ganglionnaire humaine due à *M. bovis* incite à multiplier les efforts pour éradiquer cette infection des animaux atteints. Les mesures sanitaires d'assainissement de l'élevage bovin se basent sur le dépistage et l'abattage des animaux infectés. Le traitement de ces derniers est rarement utilisé en raison de son coût élevé et de sa longue durée.

1.1.2. Au niveau de l'hôte :

❖ Sensibilisation et éducation sanitaire :

L'autre mesure prophylactique cruciale qu'il faut bien considérer, est l'éducation sanitaire et la sensibilisation des citoyens sur les risques de contamination. En effet, la consommation de lait/produits laitiers non pasteurisés constitue le principal mode de transmission de l'infection des animaux à l'homme. Éviter de consommer le lait/les produits laitiers non pasteurisés constitue la mesure prophylactique principale au niveau de l'hôte.

❖ Identification de la population à risque :

Les patients séropositifs au VIH, les immunodéprimés, les personnes vivant en grande précarité et promiscuité et les sujets âgés sont considérés comme des groupes à risque [1].

❖ La vaccination par le BCG :

Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est un vaccin vivant atténué qui permet une protection surtout des jeunes enfants contre les formes graves et généralisées de tuberculose [2–4]. Selon le calendrier vaccinal en Tunisie et selon les recommandations de l'OMS [5], une seule dose de BCG est administrée à la naissance. Le BCG ne prévient pas le développement d'une tuberculose ganglionnaire [2,3,6]. Selon une étude tunisienne récente (2019) [2], le protocole d'une seule injection (adopté depuis 2006) était plus efficace sur la tuberculose ganglionnaire que les protocoles anciens (4 injections et 2 injections).

Pour pallier à cette inefficacité du BCG, plusieurs nouveaux vaccins contre la tuberculose sont en cours d'évaluation [4].

❖ Prévention de contact :

La tuberculose ganglionnaire est exceptionnellement contagieuse. La contamination peut se produire en cas de fistulisation spontanée et un contact avec les sécrétions. D'où la nécessité de port de gants et la réalisation d'un pansement étanche de toute ADP fistulisée.

Au bloc opératoire ou à la consultation, la réalisation d'une cytoponction ou d'une adénectomie doit respecter certaines mesures : le port de masque et des gants, limiter le nombre de personnel dans la salle, ne réutiliser la salle qu'après au moins 35 minutes et la désinfection classique de tout matériel souillé.

Au laboratoire et lors de contact avec les bovins infectés, les conditions de sécurité doivent être appliquées de façon rigoureuse.

La prévention englobe aussi le contrôle régulier de la santé des professionnels à risque (personnel médical et paramédical, vétérinaires, travailleurs dans les milieux d'élevage ...)[7].

1.2. Prévention secondaire :

L'objectif de la prévention secondaire est de prévenir la progression de la tuberculose-infection vers la tuberculose-maladie.

1.2.2. Dépistage des sujets contacts :

Il s'applique surtout en cas d'une tuberculose pulmonaire associée. Dans la littérature, on ne trouve pas de protocole pour le dépistage de tuberculose ganglionnaire isolée. Toutefois, en cas de consommation de lait/produits laitiers non pasteurisés par les sujets contacts (surtout si de la même source), le dépistage est encouragé. Il sera basé sur un examen des aires ganglionnaires cervicales éventuellement associé à une échographie cervicale+/- IDR à la tuberculine.

Pour certains auteurs, l'atteinte initiale est pulmonaire (surtout pour les cas de tuberculose ganglionnaire à *M. tuberculosis*) et par conséquent, la prévention de la tuberculose ganglionnaire passe par le traitement de l'infection tuberculeuse pulmonaire latente [3]. Ce dernier repose sur le dépistage des sujets à risque de tuberculose pulmonaire (séropositifs au VIH, immunodéprimés, silicose, fibrose pulmonaire, enfants < 5 ans, sujets contacts de patients bacillifères) et l'instauration d'un traitement antituberculeux préventif [3,8].

1.2.2. Traitement préventif de la tuberculose :

Dans ses recommandations récentes (2024) [9], l'OMS utilise le terme « traitement préventif de la tuberculose » (TPT) au lieu de « chimioprophylaxie ». Dans le rapport, on ne trouve pas de chapitre spécifique de la prévention de la tuberculose ganglionnaire. Ils ont utilisé le terme « tuberculose » d'une façon générale et ils ont spécifié la tuberculose pulmonaire par certaines recommandations. Ainsi, pour prévenir la tuberculose ganglionnaire isolée, le TPT est indiqué uniquement chez tout patient séropositif au VIH (ayant un contact avec un patient infecté ou non) [9].

Les protocoles recommandés par l'OMS sont [9]:

- Isoniazide chaque jour pendant 6 à 9 mois ;
- Isoniazide + Rifapentine chaque semaine pendant 3 mois ;
- Isoniazide + Rifampicine chaque jour pendant 3 mois ;
- Lévofoxacine chaque jour pendant 6 mois, en cas de contact avec un patient atteint d'une tuberculose multi-résistante ou résistante à la rifampicine.

Les nouveau-nés de mères atteintes de tuberculose ganglionnaire isolée, les enfants < 5 ans et les personnes immunodéprimées (autres que VIH) ayant un contact avec une personne atteinte de tuberculose ganglionnaire isolée, ne nécessitent pas de TPT [9]. La tuberculose est non transmise par le lait maternel. La maman sous traitement antituberculeux doit continuer l'allaitement maternel et aucun TPT n'est indiqué [10].

1.2.3. Déclaration obligatoire :

Parmi les mesures prophylactiques qu'il ne faut pas négliger, la déclaration obligatoire de tout cas de tuberculose ganglionnaire. La déclaration s'inscrit dans le bon fonctionnement du programme national de lutte contre la tuberculose (voir chapitre spécifique) [6].

Références

1. Choi S, Jung E, Lee S-M. Optimal intervention strategy for prevention tuberculosis using a smoking-tuberculosis model. *J Theor Biol* 2015;380:256–70.
2. Bennasrallah C, Kacem M, Dhouib W, Zemni I, Ben Fredj M, Abroug H, et al. BCG vaccination and tuberculosis prevention: A forty years cohort study, Monastir, Tunisia. *PloS One* 2019;14:e0219991.
3. F. Hammami, M. Koubaa, K. Rekik, F. Smaoui, C. Marrakchi, M. Ben Jemaa. Tuberculose ganglionnaire cervicale. *EMC - Maladies infectieuses* 2022;40(3):1-10
4. Vasiliu A, Martinez L, Gupta RK, Hamada Y, Ness T, Kay A, et al. Tuberculosis prevention: current strategies and future directions. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2024;30:1123–30.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022.
6. Le guide national de prise en charge de la tuberculose édition 2018. Ministère de la santé publique.2018.
<https://santetunisie.rns.tn/images/docs/anis/actualite/2018/octobre/30102018Guide-PNLT-2018.pdf>.
7. Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, Bamrah Morris S, Buchta W, Casey ML, et al. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:439–43.
8. S Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2023;329:1487–94.
9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: Prevention – Tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024.
10. Loveday M, Hlangu S, Furin J. Breastfeeding in women living with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 2020;24:880–91.

2. Dépistage

Dorra CHIBOUB, Emna REJEB, Ines HARIGA

Le dépistage de la tuberculose ganglionnaire fait partie de la stratégie mondiale de prévention de la tuberculose. Ce dépistage vise à détecter précocement les cas de tuberculose active, et à identifier les infections tuberculeuses latentes afin de limiter leur propagation et de réduire la mortalité.

2.1. Dépistage des populations cibles :

Le dépistage de la tuberculose ganglionnaire, selon l'OMS [1] doit être systématique dans certaines populations à risque élevé :

- Les personnes séropositives au VIH, en raison de leur immunodépression, sont particulièrement vulnérables aux formes extrapulmonaires de la tuberculose, telles que la tuberculose ganglionnaire, qui peut se manifester sans symptômes respiratoires évidents.
- Les proches des patients atteints de tuberculose active, notamment les membres de la famille, présentent un risque accru d'infection et doivent être dépistés pour limiter la transmission de la maladie.
- Les enfants de moins de 5 ans, surtout ceux en contact avec des cas de tuberculose active, nécessitent un suivi régulier en raison de leur susceptibilité à développer rapidement des formes graves et disséminées de la maladie.
- Les migrants et réfugiés, souvent originaires de régions à forte prévalence, sont également une population à risque en raison des conditions de vie propices à la propagation de l'infection.
- Les personnes ayant des antécédents de tuberculose, en particulier celles ayant eu une tuberculose multirésistante, doivent être suivies de près pour éviter les rechutes ou réinfections.
- Le personnel soignant, en raison de son exposition fréquente aux patients infectés, doit être régulièrement dépisté afin d'éviter toute propagation de la maladie au sein des établissements de santé.

2.2. Méthodes de dépistage :

Le dépistage de la tuberculose ganglionnaire repose sur une approche combinée [2].

❖ Examen clinique :

Une évaluation clinique des symptômes et des facteurs de risque est essentielle pour la détection précoce de la tuberculose. Il est recommandé de pratiquer une radiographie thoracique et de recueillir deux échantillons d'expectoration si des signes cliniques et/ou radiologiques évocateurs de tuberculose pulmonaire sont présents [3].

❖ Intra dermo réaction à la tuberculine (IDR) :

L'IDR ou test de Mantoux, évalue la réponse immunitaire au MTBC via l'induration cutanée après injection de tuberculine. Il est crucial de respecter la chaîne du froid lors de son stockage et de son transport, car une température inadéquate peut altérer la tuberculine et compromettre la fiabilité du test. Bien qu'il soit utile pour détecter une exposition antérieure, il ne permet pas de différencier une infection latente d'une forme active. De plus, des vaccinations BCG ou des infections par d'autres mycobactéries peuvent induire des faux positifs [4]. La sensibilité de l'IDR varie selon les études entre 78 et 95% [5.6]. Une diminution de cette sensibilité s'observe dans des cas tels que l'immunodépression (y compris l'infection par le VIH, les traitements immunosuppresseurs, la prise de prednisone à des doses supérieures ou égales à 15 mg/j, ou l'utilisation de traitements biologiques), la malnutrition, un âge inférieur à six mois, la présence d'infections virales concomitantes (comme la varicelle, la rougeole ou la grippe) et la tuberculose foudroyante, qui peuvent réduire la réaction au test [7].

❖ Test de libération d'interféron gamma = IGRA (QuantiFERON) :

C'est un test sanguin qui détecte la production d'interféron-gamma par les lymphocytes T en réponse à des antigènes spécifiques de MTBC. Ce test offre une meilleure spécificité que le test à la tuberculine, particulièrement chez les personnes vaccinées par le BCG ou exposées à d'autres mycobactéries. Toutefois, il ne distingue pas l'infection latente de l'infection active [8]. De plus cet examen est coûteux et nécessite un équipement de laboratoire de pointe et d'un personnel de laboratoire hautement qualifié pour réaliser le test et interpréter les résultats, ce qui peut limiter son utilisation dans les zones à faibles ressources [9.10].

2.3. Objectifs du dépistage :

L'objectif principal du dépistage de la tuberculose ganglionnaire est de détecter les cas de tuberculose latente, permettant un traitement rapide, la prévention des complications et la

réduction de la transmission [11]. Un dépistage systématique dans les populations à risque élevé permet de s'assurer de l'absence de tuberculose active avant d'initier un traitement préventif (TPT), tout en facilitant la détection précoce des formes multi-résistantes pour une gestion plus efficace des traitements et la limitation de la propagation de la maladie [12]. L'OMS [1] recommande de ne pas rendre obligatoire le dépistage de la tuberculose avant un TPT chez les personnes séropositives au VIH et les enfants de moins de cinq ans, particulièrement dans les pays à forte incidence, car les bienfaits du traitement préventif l'emportent sur les risques, même sans test préalable.

Les tests de dépistage, comme l'IDR et les tests IGRA, présentent une sensibilité limitée et peuvent générer des faux négatifs, surtout chez les personnes immunodéprimées. De plus, ils peuvent rester positifs après un traitement réussi, rendant leur évaluation de l'efficacité du TPT inutile [13] (Figure 1).

2.4. Chimio prophylaxie dans le dépistage :

La chimio prophylaxie ou le traitement préventif de la tuberculose (TPT) vise à traiter l'infection tuberculeuse latente (ITL), avant qu'elle ne progresse vers une forme active. Il est crucial de s'assurer qu'il n'y a pas de tuberculose active avant de l'initier. Les populations cibles pour la chimio prophylaxie sont divisées en deux groupes [14] :

2.4.1. Sujets à risque élevé de progression d'une infection tuberculeuse vers une tuberculose maladie :

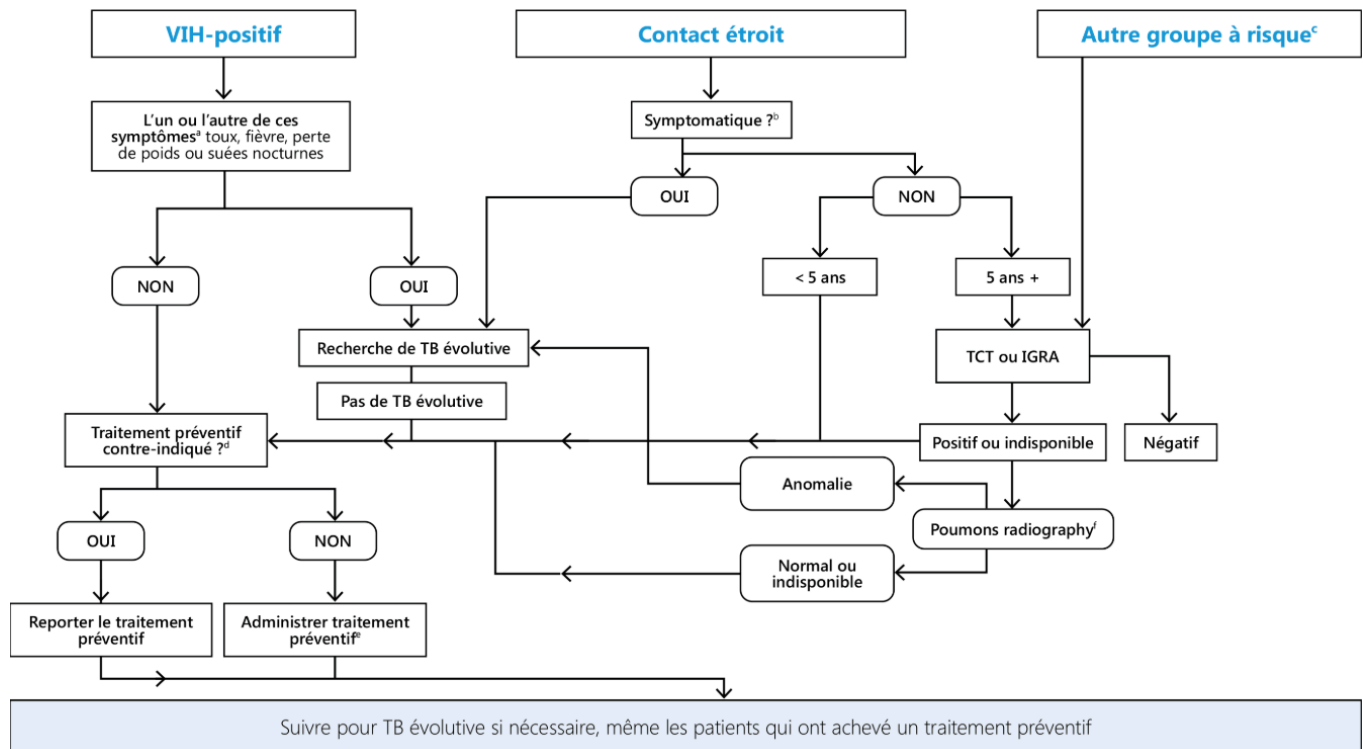
- **Personnes séropositives au VIH:** Elles présentent un risque accru de développer une forme active de tuberculose en raison de leur immunosuppression. Les personnes vivant avec le VIH et sous traitement antirétroviral (TARV) doivent recevoir un traitement préventif contre la tuberculose (TPT), que leur test soit positif ou négatif. Les personnes vivant avec le VIH et non sous TARV, mais avec un test positif pour la tuberculose, bénéficient davantage du TPT [15].
- Autres groupes à risque clinique **les patients immunodéprimés**, notamment ceux souffrant de silicose, ceux débutant ou se préparant à un traitement anti-TNF, les patients sous dialyse, ainsi que ceux se préparant à une greffe d'organe ou de cellules souches sanguines. Bien que les tests et traitements systématiques ne soient pas spécifiquement recommandés pour les diabétiques, les personnes souffrant d'abus d'alcool, les fumeurs ou celles ayant un déficit pondéral, un traitement préventif de la tuberculose (TPT) peut être envisagé au cas par cas, notamment en présence de

facteurs de risque multiples ou lorsque la probabilité d'une évolution défavorable de la maladie est élevée.

2.4.2. Personnes présentant un risque élevé d'exposition à la tuberculose pulmonaire bacillifère :

- **Contacts de patients tuberculeux actifs** : Les enfants et les adultes doivent recevoir un traitement préventif.
- **Personnes vivant ou travaillant dans des environnements fermés ou surpeuplés**, comme les détenus, les professionnels de santé, les nouveaux immigrants en provenance de pays à forte prévalence de tuberculose, les sans-abris et les utilisateurs de drogues.

Ces recommandations de TPT peuvent s'appliquer à la Tunisie, bien que le pays ait un programme de vaccination systématique contre la tuberculose, notamment avec le vaccin BCG. Cependant, il est important de noter que le BCG, bien qu'efficace pour prévenir les formes graves de la tuberculose chez les enfants (notamment la tuberculose cérébro-méningée et la tuberculose miliaire), ne protège pas de manière fiable contre la tuberculose pulmonaire adulte, qui peut inclure des formes extrapulmonaires telles que la tuberculose ganglionnaire [16].



a. Chez les enfants de moins de 10 ans, toute personne présentant une toux persistante, de la fièvre, ayant été en contact avec un cas de tuberculose, rapportant une perte de poids ou présentant une perte pondérale confirmée supérieure à 5 % depuis la dernière consultation, une stagnation de la courbe de croissance ou un indice poids/âge en dessous de -2 Z-scores, devrait être prise en compte.

b. Toute personne présentant une toux, de la fièvre, des sueurs nocturnes, une hémoptysie, une perte de poids, des douleurs thoraciques, une sensation d'essoufflement ou une fatigue inhabituelle doit être évaluée. Chez les enfants de moins de 5 ans, le retard de développement, une nutrition insuffisante, une réduction de l'activité ou de l'intérêt pour le jeu ne doivent pas être ignorée même s'ils semblent asymptomatiques.

c. La présence de silicose, le recours à la dialyse, un traitement par anti-TNF ou la préparation à une greffe constituent des facteurs de risque importants.

d. Les contre-indications peuvent inclure une hépatite aiguë ou chronique, une neuropathie périphérique (notamment en cas de traitement par isoniazide), ainsi qu'une consommation nocive et régulière d'alcool. La grossesse ou des antécédents de tuberculose ne représentent pas en soi une contre-indication.

e. Le schéma thérapeutique doit être adapté en fonction de plusieurs critères : l'âge du patient, le type de souche (sensible aux médicaments ou non), les risques d'effets indésirables, la disponibilité des médicaments et les préférences du patient ou de la famille

Figure 1. Algorithme pour le dépistage et le traitement préventif de la tuberculose selon l'OMS [1]

Références

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Houben RM, et al. Global strategies to combat tuberculosis: recent progress and future challenges. *Lancet Public Health*. 2021;6(11):e861-e871.
3. Lönnroth K, et al. Tuberculosis in high-burden settings: New strategies for early detection and treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(7):568-580.
4. Pai, M., et al. (2020). Quantiferon-TB Gold in-tube: Performance and potential applications for diagnosing tuberculosis and latent infection. *Clinical Infectious Diseases*, 71(3): 617-623.
5. Lagrange PH, Simonney N, Herrmann JL. Les nouveaux tests immunologiques dans le diagnostic de la tuberculose (TB or not TB). *Rev Mal Respir*. 2007;24(4):453-72.
6. Belleste B, Coberly J, Link Barnes G, Ko C, Chaisson RE, Comstock GW, et al. Evaluation of the whole-blood interferon- gamma release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in two study populations. *Clin Infect Dis*. 2002;34(11):1449-56.
7. Zhang X, et al. Tuberculosis screening in high-risk populations: A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance. *Lancet Respir Med*. 2023;11(6):576-588.
8. Ahuja SD, et al. Management of extrapulmonary tuberculosis: A review of recent evidence and clinical practice. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(9):1162-1173.
9. Morvan JB, Poisnel E, Vatin L, Rivière D, Cathelinaud O, Bousquet F, et al. Manifestations ORL de la tuberculose. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Oto Rhino-Laryngologie*, 20-925-B-10, 2015, 11p.
10. Josephine O, et al. Advances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2021;223(4):680-691.
11. Kwan C, et al. Impact of HIV on the epidemiology of tuberculosis and implications for prevention and treatment strategies. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2021;23:100215.
12. World Health Organization. Tuberculosis preventive treatment: WHO consolidated guidelines 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
13. Menzies, D., et al. (2021). The tuberculin skin test: Variability and interpretation of the results. *Tuberculosis*, 127: 102-109.
14. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007; 146:340–543
15. Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2011 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44781/9789242500707_fre.Pdf sequence=1, consulté le 15 mars 2020).
16. Diel R, Loddenkemper R, Zellweger J, et al. The TBNET Consensus Statement on the diagnosis and management of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1700–1723.

3. Déclaration obligatoire

Ali MRABET, Nadia ROMDHANE, Anissa SETHOM, Ali MARDESSI, Chiraz MBAREK

La tuberculose est considérée comme une maladie à déclaration obligatoire (DO). La déclaration obligatoire consiste à recueillir des informations aussi exhaustives que possible concernant les nouveaux cas auprès des biologistes et médecins. Elle met en jeu deux procédures successives : le signalement et la notification. Ainsi, les médecins et les biologistes qui diagnostiquent un nouveau cas de tuberculose doivent le signaler sans délai et par tout moyen approprié (téléphone, télécopie) au médecin de l'instance sanitaire compétente de leur région. Le signalement permet la mise en place précoce des mesures de suivi individuel et de prévention collective avec la recherche de contacts autour du cas et le traitement des éventuels cas identifiés [1]. La notification intervient après le signalement et le plus souvent après confirmation du diagnostic. Les médecins ou les biologistes déclarant et notifient le cas au moyen d'une fiche spécifique pour la tuberculose. Cette procédure permet d'analyser et de suivre l'évolution de ces maladies au sein de la population afin de mieux cibler les actions de prévention locales et nationales.

3.1. Déclaration : Outil de lutte antituberculeuse dans le monde :

La stratégie actuelle de l'OMS présente une réponse unifiée pour en finir avec les souffrances associées à la tuberculose. Conforme aux cibles de l'objectif 3 de développement durable fixé pour 2030 par les Nations Unies, elle appelle, d'ici à 2030 [2,3] :

- à réduire de 90 % le nombre de décès par tuberculose ;
- à faire baisser de 80 % le taux d'incidence de la tuberculose, par rapport à 2015 ;
- à faire en sorte que plus aucun patient ni sa famille ne supporte de coûts catastrophiques liés à la tuberculose.

Cette stratégie s'articule autour de trois piliers :

1. Soins et prévention intégrés, centrés sur le patient ;
2. Politiques audacieuses et systèmes de soutien ;
3. Intensification de la recherche et de l'innovation.

En France il est obligatoire de notifier tous les nouveaux cas de tuberculose diagnostiqués depuis 1964. Les fiches de déclarations sont transmises par les déclarants (cliniciens ou laboratoires) à l'Agence régionale de santé (ARS) de leur région qui partage les informations avec les Clat (Centres de lutte antituberculeuse) afin que les investigations autour des cas puissent être menées [4]. Depuis 2016, cette procédure se fait en ligne. En effet une

application nommée « e-do », a été lancée en 2016 par le ministère de santé publique Français pour la déclaration des maladies. Cette plateforme a inclus la déclaration de la tuberculose depuis le 14 avril 2022. Elle est accessible aux déclarants et aux autres acteurs de la surveillance de la tuberculose, ce dispositif facilite leur démarche et permet aux autorités sanitaires de recevoir, en temps réel, les déclarations émises.

Entre 2007 et 2011, un total de 175 cas de tuberculose a été signalé à l'agence régionale de santé de la Somme (toutes localisations confondues). Le délai moyen entre le diagnostic de la tuberculose et la déclaration obligatoire était de 6,1 jours et ce délai variait selon la localisation et les moyens diagnostiques utilisés [5]. Les données provenant des déclarations obligatoires a permis au centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux de suivre l'incidence moyenne de la maladie, des différentes localisations et des résistances aux antituberculeux et le taux de mortalité. Les données recueillies ont également permis de les croiser avec l'évolution de l'infection au VIH, le niveau de vie, d'hygiène et l'accessibilité aux soins [6]. En Bretagne, les données de déclaration obligatoire de la tuberculose lui confèrent la troisième plus forte incidence française. La maladie touchait une population âgée de 55 ans en moyenne contre 45 ans pour le reste du pays. Le taux de multirésistance est de 1,3 % contre 4,6 % au niveau national. L'exhaustivité de la déclaration est estimée à 80 % contre 70 % pour la France entière [7].

3.2. Déclaration de la tuberculose au Maghreb :

Les pays du Maghreb sont actuellement en pleine transition démographique avec une augmentation sensible de l'espérance de vie de la population mais aussi en transition épidémiologique avec l'émergence d'affections chroniques de longue durée et la persistance de maladies transmissibles, notamment la tuberculose. Ainsi, et en dépit de l'existence de programmes de lutte contre la tuberculose depuis les années 1960 et la généralisation du programme vaccinal par le BCG, la tuberculose demeure encore un problème majeur de santé publique au niveau des pays du Maghreb [8,9,10]. Les 2 objectifs principaux de la surveillance épidémiologique sont la standardisation des indicateurs épidémiologiques et la surveillance de la résistance bactérienne et ce à travers les données provenant des chiffres officiels des Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose au niveau des ministères de la Santé du Maroc, de l'Algérie et de la Tunisie [9,11]. En dépit de l'apparition de nouvelles maladies émergentes et en particulier du fléau ISTSIDA, l'incidence cumulée de la tuberculose, toute forme confondue a diminué sensiblement durant les 3 dernières décennies pour se stabiliser aux alentours de 20 à 80 cas pour 100 000 habitants selon les pays. Cette stabilisation des marqueurs épidémiologiques est due à l'existence de programmes de surveillance sentinelle,

d'une part, et de plans stratégiques nationaux pour la lutte contre la tuberculose d'autre part [8,11].

3.3. Expérience tunisienne :

En Tunisie, il existe un programme de lutte contre la tuberculose depuis les années 1960 où la déclaration est obligatoire. En Décembre 1993, un décret spécifique (décret 93-2451 du 13 Décembre 1993) fixant les conditions et les formes de la déclaration des maladies transmissibles a été publié dans le JORT (Figures 1,2)

Article premier. - La déclaration de toute maladie transmissible ainsi que de tout décès qui en résulte conformément aux dispositions des articles 7 et 8 de la loi susvisée n° 92-71 du 27 juillet 1992, relative aux maladies transmissibles, comporte l'envoi, sans délai, de deux cartes lettres, dont le modèle est fixé en annexe au présent décret, circulant en franchise, détachées d'un carnet à souche et adressées l'une au ministère de la santé publique et l'autre à la direction régionale de la santé publique territorialement compétente.

Figure 1 : Article premier du décret 93-2451 du 13 Décembre 1993 du journal officiel de la république tunisienne

Art. 3. - Outre les modalités prévues à l'article premier du présent décret, la déclaration par le médecin ou le biologiste, des maladies citées à l'alinéa 2 du présent article comporte la notification du cas, sans délai, par écrit et par les voies les plus rapides et en respectant le secret médical, à la direction régionale de la santé publique territorialement compétente. Cette dernière doit à son tour en aviser dans les mêmes conditions les services centraux du ministère de la santé publique.

Figure 2 : Article 3 du décret 93-2451 du 13 Décembre 1993 du journal officiel de la république tunisienne

La Tunisie adhère actuellement au programme mondial « Halte à la tuberculose » par la mise en place d'un plan stratégique national appelé programme national de lutte antituberculeuse (PNLT) considérant que la notification des cas est l'une des responsabilités de la communauté au sens large et une mission de santé publique [12].

Tous les médecins qui prennent en charge la tuberculose, que ce soit dans le secteur public ou privé, doivent suivre les directives du PNLТ afin de garantir les meilleurs résultats possibles. Les nouveaux cas et les cas de retraitement de la tuberculose, ainsi que les résultats du traitement doivent être déclarés aux autorités locales de santé publique, conformément à la législation applicable [12].

La notification des cas se fait par des fiches (Figure 3) de déclaration standardisée recueillies par la direction des soins de santé de base (DSSB) ce qui permet l'évaluation périodique des données épidémiologiques et l'appréciation de l'efficacité de la stratégie de lutte antituberculeuse [12]. A partir du cas index déclaré, une enquête épidémiologique est déclenchée et cette enquête concerne la famille et le milieu professionnel ou scolaire. Le but étant de déterminer si d'autres personnes ont été infectées et de rechercher le contaminateur présumé à la source.

تصريح بمريض سار أو بوفاة ناجحة عنه					
الاسم		اللقب			
هوية المريض		العنوان الفار :			
الولاية		المحافظة			
☐ Bilharziose (B65) ☐ Brucellose (A23) ☐ Choléra (A00) ☐ Coqueluche (A37) ☐ Diphthérie (A36) ☐ Echinococcoses ☐ hépatique (B67.1) ☐ pulmonaire (B67.2) ☐ autre (B67.9) ☐ Fièvre Jaune (A95) ☐ Typhoïde (A01) ☐ Hépatites Virales ☐ A (B15) ☐ B (B16) ☐ C (B17.1) ☐ non typée (B19) ☐ VIH / SIDA (B24)	☐ البهايسيا ☐ الحمى الباطنية ☐ البهجة ☐ السعال الديكي ☐ الخناق ☐ الكيس المائي ☐ كبدى ☐ ربوى ☐ غير ذلك ☐ الحمى الصفراء ☐ الحمى التيفية / شبه التيفية ☐ التهاب الكبد الفيروسي ☐ نوع "أ" ☐ نوع "ب" ☐ نوع "ج" ☐ غير مصنف ☐ موز الناعمة المكتب	☐ à Gonocoque (A54) ☐ à chlamydia (A56) ☐ à mycoplasmas (A64) ☐ Leishmaniose cutanée (B55.1) ☐ Leishmaniose viscérale (B55.0) ☐ Lèpre (A30) ☐ Méningite à méningo. (A39) ☐ Paludisme (B54) ☐ Peste (A20) ☐ Poliomyélite (A80) ☐ Rage (A82) ☐ RAA (M03) ☐ Rougeole (B05) ☐ Syphilis : ☐ Symptomatique (A53.9) ☐ Sérologique (A53.0)	☐ التهاب بولية تناسلية ، ☐ بالكلورات البنية ☐ بالتشترات ☐ بالمفلورات ☐ التشنجان الجلدية ☐ الشنقان الجلدية ☐ التهاب السحايا ☐ التهاب السحايا ☐ التلاريا ☐ الطاعون ☐ الشلل ☐ الكلب ☐ التهاب الغضار الحاد ☐ الحمى ☐ الزعري ☐ الرضوي ☐ المصلي	☐ Tétanos (A33-A35) ☐ Rickettsioses (A77) ☐ Typhus (A75) ☐ TIAC (A05) ☐ Tuberculose : ☐ pulmonaire (A15) ☐ extra-pulmonaire (A18) ☐ préciser : ☐ autre maladie :	☐ الكزاز ☐ أمراض الريكتسيا ، ☐ الحمى التيفية ☐ التسممات العدائية الجماعية ☐ السل ☐ - الرئوي ☐ - السل غير الرئوي ☐ مع توضيح : ☐ مرض آخر :
☐ إذا كان المرض من الأمراض المستعديلة/لبرنامج الوطني للتلقيح ، أذكر إن كان المريض ، ☐ مقلحا بصفة كاملة ☐ مقلحا بصفة غير كاملة ☐ غير مقلحا ☐ للتليخ غير دقيق أو غير معروف		هل وقع تأكيد المرض مخبريا ؟ ☐ نعم ☐ لا التاريخ			
تاريخ بدء المرض اليوم الشهر السنة		هل وقع قبول المريض بالمستشفى ؟ ☐ نعم ☐ لا هل توفي ؟ ☐ نعم ☐ لا			
إسم وعنوان الغير		إسم وعنوان المستشفى			
إسم وعنوان المستشفى		قسم الإقامة بالمستشفى			
تاريخ التصريح اليوم الشهر السنة		إسم وصفة وعنوان المصحح :			
الإمضاء والطب		إمضاء وطب			

Figure 3: Fiche standardisée de déclaration des maladies transmissibles en Tunisie

Les procédures habituelles pour examiner les cas suspects de tuberculose ganglionnaire sont de :

- rechercher des ADP cervicales ou d'autres symptômes évocateurs de tuberculose,
- de pratiquer une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine pour les cas fortement suspects,
- en cas de forme contagieuse (tuberculose pulmonaire associée ou ADP fistulisées) les personnes contacts sans être malades mais qui courent un risque élevé de contracter la tuberculose ganglionnaire (enfant de moins de 5 ans, personnes séropositives au VIH, immunodépression majeure) doivent bénéficier d'une chimioprophylaxie antituberculeuse [13].

L'enquête épidémiologique à partir du cas index aura également pour but l'identification du foyer du *M. bovis* à la source (agent le plus fréquent de tuberculose ganglionnaire en Tunisie) ce qui concourt à prévenir la contagiosité et l'ampleur des foyers endémiques et de prendre les mesures prophylactiques et thérapeutiques nécessaires.

Références

1. Roure-Mariotti MC, Federico-Roure V. Maladies à Déclaration Obligatoire. 80 certificats et formulaires administratifs médicaux (3e édition). 2007;317-26.
2. Lönnroth K, Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the Sustainable Development Goals. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Mars 2016;110(3):148-50.
3. Mise en oeuvre de la stratégie pour mettre fin à la tuberculose : points essentiels [Implementing the end TB strategy: the essentials]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2016. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Guthmann JP, Antoine D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Che D. Impact épidémiologique de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG et mesure de la couverture vaccinale. *Revue de l'Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France.* 2012;24 :288-91.
5. Yanogo PK, Schmit JL, Fresse AS, Andrejak C, Castelain S, Adjodah C et al. Facteurs associés au délai de déclaration obligatoire de la tuberculose dans le département de la Somme. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 2015;63(5) :299-303.
6. Baroux N, D'Ortenzio E. La tuberculose à la Réunion: caractéristiques épidémiologiques issues des déclarations obligatoires. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2010;40(1):12-7.
7. Gagnière B, Le Goff-Mevel D, Marquis M, Guillois-Bécel Y, Mari C, Le Goas A et al. Épidémiologie de la tuberculose en Bretagne : les cas déclarés. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2011;41(1):33-7.
8. Mjid M, Cherif J, Ben Salah N, Toujani S, Ouahchi Y, Zakhama H et al. Épidémiologie de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique.* 2015;71:67-72.
9. Bourekoua W, Adimi N, Laouar L, Nafti S. Caractéristiques épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutive de la tuberculose ganglionnaire périphérique : à propos de 132 cas. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2015;32:215-6.
10. Smaoui S, Mzid H, Marouane C, Kammoun S, Messadi-Akrout F. Tuberculose multirésistante : épidémiologie et facteurs de risque. *Revue de Pneumologie Clinique.* 2015;71:233-41.
11. Adnaoui M, Benfenatki N, Hamzaoui A. Epidémiologie de la tuberculose dans les pays du Maghreb. *La Revue de Médecine Interne.* 2009;30(S4):265-7.
12. Ministère de la santé publique tunisienne – Direction des soins de santé de base – Programme national de lutte contre la tuberculose. Guide de prise en charge de la tuberculose PNLT 2018.
13. Abouda M, Yanguï F, Triki M, Kammoun H, Khouani H, Charfi MR. Prévention de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique.* 2015;71:159-6.



ISBN 978-9938-79-984-2



9 789938 799842

2025



www.storl.net