

Tuberculose ganglionnaire cervicale



Chiraz MBAREK

Coordinatrice

Leila Essakalli

Coordinatrice Maroc

Omar Zmirli, Si Saïd Alili

Coordinateurs Algérie

Sidi Mohamed Teyeb

Coordinateur Mauritanie

Hanène Tiouiri Ben Aïssa

Coordinatrice Pathologies infectieuses

Fatma Tritar Cherif

Coordinatrice Pneumologie

Avec la collaboration de:

Reda Abada, Mohamed Abdelkefi, Rim Abdelmalek, Wafâ Abid, Maher Abouda, Sameh Aïssa, Sofiane Alihalassa, Haddou Ammar, Jamel Ammar, Lamiâ Ammari, Syrine Ayedi, Mouna Belakhder, Najeh Beltaief, Moncef Ben Ali, Fouad Benariba, Mohamed Aas Benbouzid, Ehsen Ben Brahim, Razika Bencheikh, Olfâ Ben Gamra, Nouha Ben Hamida, Najib Benmansour, Rania Ben Mohamed, M'hammed Benzarti, Aïda Berriche, Anissa Berraies, Hana Blibech, Ahmed El Bou-saadani, Aschraf Chadli, Houda Chahed, Ilhem Charfeddine, Hafaoua Daghfous, Mohamed Moctar, Dahi, Abdalâhi Deddi, Nabil Driss, Nouredine El Alami Elamine, Ibtissem Elbeji, Nourreddine Erraimi, Sarra Fouli, Dhikrayet Gamara, Asma Ghariani, Abdelmonem Ghorbel, Aïda Guebsi, Amani Hachicha, Besma Hamdi, Boutheina Hammami, Faten Hammedi, Hacen Hamoud, Agnes Hamzaoui, Ines Hâriga, Mokhtar Hasbellaoui, Ali Jahidi, Maryam Kallel-Sellami, Wassim Kermani, Safa Kedous, Mediha Khbou, Mehdi Kissi, Jamel Koubaa, Lilia Laadhar, Lamiâ Laagueb, Mohamed Mahtar, Amina Mouzali, Ali Mardassi, Emna Mehiri-Zeghal, Emna Menif, Malek Mnejja, Adnene Moussa, Ali Mrabet, Ines Nacef, Sophia Nitassi, Seloua Ouraini, Imen Overtani, Abdelilah Oujilal, Abdelaziz Raji, Ines Riahi, Sami Rouadi, Nadia Romdhane, Mohamed Roubal, Anissa Setthom, Cheikh Sidi Hanena, Leila Slim-Saïdi, Sidi Mohamed Teyeb, Senda Turki, Mohamed Zalagh, Abdelfatteh Zakhama.

2015

Auteurs

Coordination du rapport : Chiraz Mbarek Chaouch

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie
Présidente de la Société Tunisienne d'ORL et de chirurgie cervico-faciale STORL

Coordination Maroc : Leila Essakalli

Equipe universitaire ORL, Hôpital des Spécialités, CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc
Trésorière de la Société Marocaine d'ORL et de chirurgie cervico-faciale SMORL

Coordination Algérie :

Omar Zemirli

Service ORL, CHU Beni-Messous, Alger, Algérie

Président de la Société Algérienne d'Oo-Neurochirurgie, d'ORL et de chirurgie cervico-faciale SAONORL-CCF

Si Saïd Alili

ORL de libre pratique, Alger, Algérie

Trésorier Association Nationale des ORL Libéraux ANOL

Coordination Mauritanie : Sidi Mohamed Teyeb

Service ORL et CCF Centre Hospitalier National, Nouakchott, Mauritanie

Président de la Société Mauritanienne d'ORL et de chirurgie cervico-faciale SOMORL

Coordination Pathologie Infectieuse: Hanene Tiouiri Ben Aïssa

Service de Maladies Infectieuses, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie

Coordinatrice Pneumologie : Fatma Tritar Cherif

Service de pneumologie C, Unité de TB-MR, Hôpital Abderrahmane Mami, Ariana, Tunisie Présidente de Société Tunisienne des Maladies Respiratoires et d'Allergologie STMRA

Reda Abada

Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale, Hôpital du «20 août 1953 », CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Mohamed Abdelkefi

Service ORL CHU Farhat Hached, Faculté de médecine de Sousse, Tunisie

Rim Abdelmalek

Service de Maladies Infectieuses, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie

Wafa Abid

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Maher Abouda

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

Sameh Aïssa

Service de Maladies Infectieuses, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie

Sofiane Alihalassa

Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé. MSPRH, Algérie

Haddou Ammar

Services ORL Universitaires civil et militaire, CHU de Marrakech, Maroc

Jamel Ammar

Service de pneumologie, Hôpital Abderrahman Mami, Tunis, Tunisie

Lamia Ammari

Service de Maladies Infectieuses, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie

Syrine Ayedi

Service ORL CHU Habib Bourguiba, Faculté de Médecine Sfax, Université de Sfax Tunisie

Najeh Beltaief

Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

Moncef Ben Ali

Service ORL CHU Farhat Hached, Faculté de médecine de Sousse, Tunisie

Fouad Benariba

Equipe universitaire ORL, HMIMV, CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Mohamed Anas Benbouzid

Equipe universitaire ORL, Hôpital des Spécialités,

CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Ehsen Ben Brahim

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie.

Razika Bencheikh

Equipe universitaire ORL, Hôpital des Spécialités, CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Olfa Ben Gamra

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Nouha Ben Hamida

Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, EPS Mahdia, Tunisie

Najib Benmansour

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, CHU Hassan II, Fès, Maroc

Rania Ben Mhamed

Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Militaire de Tunis, Tunisie

M'hammed Benzarti

Service des Maladies Contagieuses, Ecole Nationale de Médecine vétérinaire, Sidi Thabet, Tunisie

Aida Berriche

Service de Maladies Infectieuses, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie

Anissa Berraies

Service de pneumologie, Hôpital Abderrahman Mami, Tunis, Tunisie

Hana Blibech

Service de pneumologie, Hôpital Abderrahman Mami, Tunis, Tunisie

Mouna Belakhder

Service ORL CHU Farhat Hached, Faculté de médecine de Sousse, Tunisie

Ibtissem Elbeji

Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

Brahim Bouaity

Services ORL Universitaires civil et militaire, CHU de Marrakech, Maroc

Ahmed El Bousaadani

Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale, Hôpital du «20 août 1953», CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Aschraf Chadli

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques,

Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie.

Houda Chahed

Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

Ilhem Charfeddine

Service ORL CHU Habib Bourguiba, Faculté de Médecine Sfax, Université de Sfax Tunisie

Mehdi Chihani

Services ORL Universitaires civil et militaire, CHU de Marrakech, Maroc

Hafaoua Daghfous

Service de pneumologie C, Unité de TB-MR, Hôpital Abderrahmane Mami, Ariana, Tunisie

Mohamed Moctar Dahi

Service ORL et CCF Centre Hospitalier National, Nouakchott, Mauritanie

Abdallahi Deddi

Service ORL et CCF Centre Hospitalier National, Nouakchott, Mauritanie

Youssef Derouassi

Services ORL Universitaires civil et militaire, CHU de Marrakech, Maroc

Nabil Driss

Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, Hôpital Tahar Sfar, Mahdia, Tunisie

Noureddine El Alami Elamine

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, CHU Hassan II, Fès, Maroc

Nourredine Erraimi

Equipe universitaire ORL, HMIMV, CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Sarra Fouli

Service d'Anatomie & Cytologie Pathologiques, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Dhikrayet Gamara

Direction des soins de santé de Base, Ministère de la santé Tunisie

Chargée du programme national de lutte contre la tuberculose

Asma Ghariani

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

Abdelmonem Ghorbel

Service ORL CHU Habib Bourguiba, Faculté de Médecine Sfax, Université de Sfax Tunisie

Aida Guebsi

Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital La

Rabta, Tunis, Tunisie

Amani Hachicha

Service d'ORL, Hôpital des FSI, La Marsa, Tunis, Tunisie

Boutheina Hammami

Service ORL CHU Habib Bourguiba, Faculté de Médecine Sfax, Université de Sfax Tunisie

Besma Hamdi

Service de pneumologie, Hôpital Abderrahman Mami, Tunis, Tunisie

Faten Hammedi

Service d'Anatomie & Cytologie Pathologiques, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Hacen Hamoud

Service ORL et CCF Centre Hospitalier National, Nouakchott, Mauritanie

Agnes Hamzaoui

Service de pneumologie, Hôpital Abderrahman Mami, Tunis, Tunisie

Ines Hariga

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Mokhtar Hasbellaoui

Service ORL, Hôpital Bellaoua-CHU de Tizi-Ouzou, Algérie

Ali Jahidi

Equipe universitaire ORL, HMIMV, CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Maryam Kallel-Sellami

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

Safa Kedous

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Wassim Kermani

Service ORL CHU Farhat Hached, Faculté de médecine de Sousse, Tunisie

Mediha Khbou

Service des Maladies Contagieuses, Ecole Nationale de Médecine vétérinaire, Sidi Thabet, Tunisie

Mehdi Kissi

Equipe universitaire ORL, Hôpital des Spécialités, CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Jamel Koubaa

Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Lamia Laagueb

Service d'Anatomie & Cytologie Pathologiques, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Lilia Laadhar

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

Mohamed Mahtar

Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale, Hôpital du «20 août 1953», CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Ali Mardassi

Centre d'expertise de médecine aéronautique, Tunis, Tunisie

Emna Menif

CERU Radiologie, Tunis, Tunisie

Emna Mehiri-Zeghal

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

Malek Mnejja

Service ORL CHU Habib Bourguiba, Faculté de Médecine Sfax, Université de Sfax Tunisie

Adnene Moussa

Service d'Anatomie & Cytologie Pathologiques, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Ali Mrabet

Centre militaire d'hygiène et de protection de l'environnement, Tunis, Tunisie

Amina Mouzali

Service ORL, Hôpital Bellaoua-CHU de Tizi-Ouzou, Algérie

Ines Nacef

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Sophia Nitassi

Equipe universitaire ORL, Hôpital des Spécialités, CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Imen Ouertani

Service des Maladies Contagieuses, Ecole Nationale de Médecine vétérinaire, Sidi Thabet, Tunisie

Abdelilah Oujjal

Equipe universitaire ORL, Hôpital des Spécialités, CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Seloua Ouraini

Equipe universitaire ORL, HMIMV, CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Abdelaziz Raji

Services ORL Universitaires civil et militaire, CHU de

Marrakech, Maroc

Ines Riahi

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale Hôpital Menzel Bourguiba Tunisie

Nadia Romdhane

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Sami Rouadi

Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale, Hôpital du « 20 août 1953 », CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Mohamed Roubal

Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale, Hôpital du «20 août 1953», CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Anissa Setthom

Centre d'expertise de médecine aéronautique, Tunis, Tunisie

Cheikh Sidi Hanena

Service ORL, Hôpital Cheikh Zaed, Nouakchott, Mauritanie

ritanie

Leila Slim-Saidi

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

Mliha Mohamed Touati

Services ORL Universitaires civil et militaire, CHU de Marrakech, Maroc

Senda Turki

Service d'ORL, Hôpital des FSI, La Marsa, Tunis, Tunisie

Abdelfatteh Zakhama

Service d'Anatomie & Cytologie Pathologiques, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Mohamed Zalagh

Equipe universitaire ORL, HMIMV, CHIS, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Equipes participantes au recueil et à la saisie des dossiers étude multicentrique Tunisie:

- Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

Chahed Houda, Jihene Marrakchi, Ibtissem El Beji, Hela Hachicha, Aida Gabsi, Azza Mediouni, Rim Bachraoui, Mohamed Ben Amor, Najeh Beltaief, Ghazi Besbes

- Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie

Ines Hariga, Nadia Romdhane, Safa Kedous, Khalil Cheikh, Wafa Abid, Faten Bel Hadj Younes, Olfa Ben Gamra, Chiraz Mbarek Chaouch

- Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Rym Lahyani, Hajer Mbarek, Nour Ben Moussa, Naoual Hlila, Ayoub Ben Yahya, Khaoula Ouirtni, Khaoula Tarhouni, Meriem Bahlouli, Sana Mahfoudhi, Khaled khammassi, M. Ben Salah

- Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Militaire de Tunis

Samah Mezri, Hadhemi Belaid, Farah Hethili, Rania Ben Mhamed, Sonia Benzarti

- Service ORL et chirurgie cervico faciale FSI, La Marsa, Tunisie

Senda Turki, Amani Hachicha

- Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Menzel Bourguiba. Bizerte, Tunisie

Ines Riahi, Najwa Sayeh, Aymen Ben Youssef, Malek Ben Said, Makram Tbini, Zeineb Ayadhi

- Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Tahar Maamouri. Nabeul, Tunisie

Rim Fdhila, Ghada Kharrat, Amira Farhati

- Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Farhat Hached. Sousse, Tunisie

Wassim Kermani, Meherzi Abir, Amira Cheniti, Mohamed Abdelkéfi

- **Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Fattouma Bourguiba Monastir, Tunisie**
Rachida Bouatay, Amel El Korbi, Raweh Bouzguenda, Ezer Chebil, Khaled Harrathi, Jamel Koubaa
- **Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Taher Sfar. Mahdia, Tunisie**
Nouha Ben Hamida, Ayoub Trabelsi, Jihene Houas, Nabil Driss
- **Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie**
Boutheina Hammami, Syrine Ayedi, Amine Khbou, Malek Mnejja, Ilham Charfeddine, Abdelmonam Ghorbel
- **Service des maladies infectieuses. Hôpital La Rabta. Tunis, Tunisie**
Rim Abdelmalek, Souheil Zayet, Ameni Bellaaj, Hejer Harrabi, Aida Berriche, Hanene Tiouiri
- **Service de pneumologie Pavillon B. Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana, Tunisie**
Besma Hamdi, Anissa Berraies, Hana Blibech, Jamel Ammar, Leila Slim, Agnes Hamzaoui.
- **Service de pneumologie Pavillon C. Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana, Tunisie**
Hafaoua Daghfous, Fatma Cherif Tritar
- **Service de pneumologie Pavillon D. Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana, Tunisie**
Aouadi Samira, Gharsalli Houda, Maalej Sonia, Douik El Gharbi Leila.
- **Service pneumologie Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie**
Rahma Gargouri, Wajdi Karim Rekik, Hajer Ayedi, Samy Kammoun.
- **Centre d'hygiène Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie**
Salma Smaoui, Ferial Akrouf
- **Dispensaire Farhat Hached Sfax, Tunisie**
Neila Zalila

Abréviations

AAO-HNS: American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery

ADN: Acide désoxyribonucléique

ADP: Adénopathie

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ARN: Acide ribonucléique

BAAR : Bacille Acido Alcoolo-Résistant

BCG : Bacille de Calmette-Guérin

B.K: Bacille de Koch

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV: Cytomegalovirus

CPAF : Cytoponction à l'aiguille fine

DO: Maladie à déclaration obligatoire

DSSB: Direction des soins de santé de base

E: Ethambutol

EBV: Epstein Barr Virus

ETB: Ethambutol

H: Isoniazide

IDR: Intradermoréaction à la tuberculine

INNTI: Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

INH: Isoniazide

IRIS: Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IST: Infections sexuellement transmissibles

ITL: Infection tuberculeuse latente

LED: Light Emitting Diode

LMNH: Lymphome malin non hodgkinien

MAFOS: Maghrebien Federation Oto-Rhino-Laryngological Societies

M: Mycobacterium

MB: Mycobacterium Bovis

MGG: May Grünwald Giemsa

MH: Mycobacterium Hominis

MNT: Mycobactéries non tuberculeuses

MTB: Mycobactérium tuberculosis

NFS: Numération formule sanguine

NORB: Névrite optique rétro-bulbaire

OMD: Objectifs du millénaire pour le développement

OMS: Organisation mondiale de la santé

PAS: Acide p-aminosalicylique

PCR: Polymerase Chain Reaction

PNLT: Programme national de lutte contre la tuberculose

PVVIH: Personnes vivant avec le VIH

PZA: Pyrazinamide

PZN: Pyrazinamide

R: Rifampicine

RMP: Rifampicine

RFP: Rifampicine

Se: Sensibilité

SIDA: Syndrome de l'immunodéficience acquise

Sp: spécificité

TDM: Tomodensitométrie

TDO: Traitement directement observé

TARV: Traitement antirétroviral

TBC: Tuberculose

TB-MR: Tuberculose multirésistante

TDO: Traitement directement observé

TEP: Tuberculose extrapulmonaire

VADS: Voie Aéro-digestives Supérieures

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

VPN: Valeur prédictive négative

VPP: Valeur prédictive positive

VS: Vitesse de Sédimentation

Z: Pyrazinamide

Table des matières

Auteurs	III
Abréviations.....	VIII
Table des matières.....	IX
Avant propos	XI
Introduction	XIII
Chapitre 1 : Généralités	1
Epidémiologie	3
Physiopathologie	5
Transmission du <i>Mycobacterium bovis</i> à l'homme	10
Chapitre 2 : Diagnostic	15
Etude Clinique	17
Examens para cliniques	23
• Imagerie.....	24
• Cytoponction à l'aiguille fine	29
• Diagnostic Anatomo-pathologique	33
• Diagnostic bactériologique	36
• Bilan Biologique	40
• IDR et tests de quantification de la libération d'interféron gamma	42
• Cervicotomie diagnostique	44
Démarche diagnostique	46
Diagnostic différentiel.....	48
Chapitre 3 : Forme Clinique	53
Forme de l'enfant	55
Co-infection tuberculose ganglionnaire et VIH.....	60
Localisations associées	66
Chapitre 4 : Traitement	69
Bilan pré-thérapeutique	71
Traitement médical	
• Moyens Thérapeutiques et effets secondaires	73

• Schémas thérapeutiques	81
Traitement chirurgical.....	87
Evolution et surveillance	
• Modalités de surveillance et Critères de guérison.....	91
• Réaction Paradoxe.....	94
• Récidives.....	98
• Tuberculose multirésistante	102
Prévention	
• Mesures prophylactiques.....	106
• Déclaration obligatoire	112
• Stratégie nationale de lutte contre la tuberculose au Maroc	115
• Stratégie nationale de lutte contre la tuberculose en Tunisie	118
Chapitre 5 : Etude multicentrique maghrébine.....	121
Tuberculose extra pulmonaire en Algérie: profil épidémiologique	123
Etude multicentrique au Maroc	127
Etude multicentrique en Mauritanie	131
Etude multicentrique en Tunisie	134

Avant propos

Après deux congrès ayant réuni les ORL maghrébins, sous la houlette de la SOMA (société maghrébine d'ORL), tous les efforts menés depuis n'ont pas pu réunir de nouveau la famille maghrébine d'ORL.

Et c'est grâce au dynamisme et à la persévérance d'un groupe d'ORL qu'a vu le jour une nouvelle société maghrébine : la MAFOS (Maghrebian Federation Oto-Rhino-Laryngological Societies); je profite de cette occasion pour rendre un grand hommage à notre frère et ami le Pr. Abdelhamid Benghalem.

Cette société a pu lever les défis et nous réunir de nouveau.

La fondation de la MAFOS a vu le jour en novembre 2008 en marge du 11^{ème} congrès de la SIFORL à Marrekech.

L'objectif est atteint : le 1^{er} congrès organisé à Marrakech en 2010, le 2^{ème} à Alger en 2013 et le 3^{ème} à Hammamet 2015; une opportunité pour les ORL maghrébins pour qu'ils puissent se réunir, échanger leurs expériences et consolider leurs relations de fraternité.

Après le premier rapport réalisé au 2^{ème} congrès à Alger, le deuxième est consacré à la tuberculose ganglionnaire cervicale.

Ce rapport corrobore les efforts des différents collègues et frères maghrébins et les différents experts en ORL, pneumologie, infectiologie, anatomie-pathologique imagerie, médecine vétérinaire et immunologie.

Ainsi ce rapport traite des différents aspects de la tuberculose ganglionnaire, de l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostic, la prise en charge et le suivi.

Une opportunité est offerte aux praticiens pour en tirer profit et mettre à jour leurs connaissances.

Nabil DRISS

Past président de la STORL

Introduction

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. Le Maghreb est une région d'endémicité intermédiaire.

Si l'atteinte pulmonaire reste la plus fréquente, la prévalence de la forme extra-pulmonaire ne cesse d'augmenter. La localisation ganglionnaire, particulièrement cervicale constitue la première localisation extra-pulmonaire 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 pauci-bacillaire 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* 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.

Les grandes similitudes d'ordre géographique, ethnique, culturel et épidémiologique qui caractérisent les différents pays du Maghreb ont rendu nécessaire l'élaboration d'un rapport Maghrébin biennal dans l'espoir d'unifier nos pratiques.

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 choisir ce thème.

Les objectifs de notre travail sont de:

- Décrire les particularités épidémiologiques de la tuberculose ganglionnaire cervicale au Maghreb à travers une étude multicentrique menée dans chaque pays.
- Evaluer les approches diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie.
- Etudier les éléments du diagnostic positif en insistant sur l'apport des techniques nouvelles de biologie moléculaire et de cytoponction.
- Etablir des recommandations de prise en charge de la tuberculose ganglionnaire cervicale à adopter dans le Maghreb.
- Dégager les mesures prophylactiques spécifiques à la tuberculose ganglionnaire.

Chiraz Mbarek Chaouch
Présidente de la STORL
Coordinatrice du rapport

Chapitre

1

Généralités

Epidémiologie

Ahmed El Bousaadani, Sami Rouadi, Reda Abada, Mohamed Roubal, Mohamed Mahtar
Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale, Hôpital du « 20 août 1953 », CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse due au «Mycobacterium Tuberculosis». Elle pose un problème majeur de santé publique dans le monde surtout en Asie et en Afrique dont le Maghreb fait partie [1,2].

Incidence mondiale

L'incidence annuelle de nouveaux cas est de 9 millions avec une mortalité estimée à 1,7 millions.

Environ un tiers de la population mondiale est infecté par le bacille tuberculeux et plus de neuf millions de nouveaux cas de tuberculose apparaissent dans le monde chaque année [1,2].

Incidence au Maghreb

• Au Maroc

L'incidence annuelle de toute forme de tuberculose est entre 26000 et 27000 nouveaux cas. La tuberculose extra-pulmonaire représente 46% des cas de tuberculose et elle est dominée par l'atteinte ganglionnaire et pleurale qui représente 70% des formes extra-pulmonaires [3].

• En Tunisie

La Tunisie est également un pays à endémicité intermédiaire avec une incidence enregistrée de 30/100.000 habitants en 2012. L'atteinte ganglionnaire constitue, en Tunisie, la première localisation tuberculeuse extra-pulmonaire avec un taux estimé à 45,2% de ces localisations [5].

Il existe une variabilité selon les régions, pour l'année 2012, les gouvernorats de Tataouine, Tunis et Manouba ont enregistré les taux d'incidence les plus élevés respectivement 66, 55 et 50/100.000 [4,5].

• En Algérie

L'incidence de la tuberculose ganglionnaire a rejoint depuis le début des années 1980 le groupe des pays à prévalence modérée, où l'incidence annuelle de la tuberculose toutes formes se situe entre 20 et 99 cas pour 100.000 habitants.

En 2010, 21 839 nouveaux cas de tuberculose ont été déclaré soit 62,8 pour 100.000 habitants. La forme extra-pulmonaire représente 33,8 pour 100.000 habitants [6].

• En Mauritanie

L'incidence de la tuberculose en Mauritanie demeure élevée. Le taux d'infection est estimé à 149 pour 100.000 habitants. Elle présente un taux d'incidence parmi les plus élevés du Maghreb [7].

Facteurs prédisposants

L'incidence de la tuberculose ganglionnaire a augmenté depuis l'invasion de l'épidémie du Syndrome d'immunodéficience acquise, l'accroissement démographique, la pauvreté, la promiscuité et la migration des populations [1].

La fréquence de la tuberculose et les facteurs de risque sont peu connus dans notre contexte maghrébin et le développement de résistance aux anti-bacillaires commence à apparaître.

Une étude comparative dans une série de cas de tuberculose ganglionnaire réalisée en France au cours de l'année 2002 a toujours noté les facteurs de risque suivants [8]:

- La précarité et le bas niveau socioéconomique
- Des antécédents personnels ou familiaux de tuberculose
- L'immigration
- La toxicomanie intraveineuse
- La sérologie VIH positive

La prévention de ces facteurs de risque contribuerait très probablement à la réduction de l'incidence actuelle de la tuberculose.

Nos résultats comparatifs avec d'autres séries:

Nous avons mené une étude transversale descriptive au cours de l'année 2014 sur la tuberculose ganglionnaire cervicale histologiquement confirmée. Nous avons colligé 420 cas au service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale de l'hôpital 20 août du CHU Ibn Rochd de Casablanca au Maroc [9]. (tableau I)

- L'âge moyen était de 24,5 ans avec des extrêmes entre 2 et 61 ans.
- La prédominance masculine est notée avec un sex-ratio de quatre.
- Le contage tuberculeux est retrouvé dans 13,5% des cas.
- Le bas niveau socioéconomique est noté dans 90% des cas
- L'altération de l'état général est retrouvée dans 45% des cas.
- L'intradermoréaction à la tuberculine était positive

Tableau I : Comparaison des caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose ganglionnaire cervicale

Caractéristiques épidémiologiques	Elbousaadani et al [9]	Hamzaoui et al [10]	El Bied B et al [11]	Kermani W et al [12]	Rebbat A et al [13]	Muluye et al [14]
Nombre de cas	420	357	240	361	101	2392
Moyenne d'âge (ans)	24,5	29,1	26	29	37	-
Sexe (femmes %)	26	62,5	60,41	30	64	54,1
Contage tuberculeux (%)	13,5	14,6	8,75	1,1	11	-

dans la moitié des cas.

- Les adénopathies cervicales étaient présentes dans tous les cas. Elles étaient bilatérales dans 50%. La fistulisation cutanée est notée dans 34% des cas.

Conclusion

La tuberculose ganglionnaire est une forme extra-pulmonaire de la tuberculose. Son incidence est encore endémique au Maghreb. Son incidence a augmenté davantage depuis l'invasion du Syndrome d'immu-

nodéficience acquise. Le programme national de lutte contre la tuberculose vise à réduire les nouveaux cas. Les auteurs insistent sur la concertation pluridisciplinaire dans le dépistage, le diagnostic positif et la prise en charge des malades. La prévention des facteurs de risque reste une perspective actuelle et d'avenir afin de réduire le taux d'incidence de la tuberculose toute forme confondue.

Références

1. Chouaid C. Actualités de la tuberculose. *Rev Mal Respir* 2006; 23:80-5
2. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2008.
3. Royaume du Maroc Ministère de la Santé. Direction de l'Epidémiologie et de lutte contre les maladies. Programme national de lutte anti tuberculeuse - Edition Avril 2011.
4. Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie. République Tunisienne. Ministère De La Santé. Direction des soins de santé de base. Éditions 2014
5. Direction des soins de santé de base. Ministère de la Santé publique tunisienne. Évolution du taux d'incidence de la tuberculose ganglionnaire en Tunisie entre 1993 et 2005. *Bull Epidemiol.* 2006, 7-8.
6. Manuel de la lutte antituberculeuse. République Algérienne Démocratique et Populaire. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction de la Prévention. Programme National de Lutte Contre la Tuberculose. 2011 : 39-41.
7. Mauritanie: la tuberculose est un problème de santé publique (Ministère). Publié le Dimanche 25 mars 2012 Adresse: <http://www.afriquinfos.com/articles/2012/3/25/mauritanie-tuberculose-probleme-sante-publique-%28ministre%29-199256.asp>. Consulté 26 octobre 2015.
8. P Hochedeza, V Zeller, C Truffot. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH. *Pathologie Biologie* 51 ; 2003 : 496-502.
9. El Bousaadani A., M. Benbakh, A. Zouak, L. Eljahd, A. Abada Reda, S. Rouadi, M. Roubal, M. Mahtar. Diagnostic et prise en charge médico-chirurgicale de la tuberculose ganglionnaire cervicale au Maroc. Série de 420 cas. *Médecine du Maghreb* 2015 ; 226 : 9-14.
10. Hamzaoui G, L Amro, H Sajjai, H Serhane, N Moumen, A Ennezari, A Alaoui Yazidi. Tuberculose ganglionnaire: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. *Pan Afr Med J.* 2014; 19: 157.
11. El Bied B, Afif H, Mokahli S, Aichane A, Bouayad Z, Bellekhal N. La tuberculose ganglionnaire : à propos de 240 cas. *Rev Mal Respir.* 2007; 24:27.
12. W. Kermani, R. Bouattay, M. Ghammem, M. Belakhder, M. Ben Ali, M. Abdelkafi, M. Belcadhi, K. Bouzouita. Le traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale : A propos de 361 cas. *Journal ORL* 2013 ; 28 : 46.
13. Rebbat A, Aliouane A, Ait Bachir H. Tuberculose ganglionnaire à propos de 101 cas. *Rev Mal Respir.* 2013; 30: 166.
14. Muluye Dagnachew, Biadgo Belete, W/Gerima Eden, Ambachew Andebet. Prevalence of tuberculous lymphadenitis in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Public Health.* 2013; 13:435.

Physiopathologie de la Tuberculose ganglionnaire

SendaTurki¹, Maher Abouda², Amani Hachicha¹

¹Service d'ORL, ²Service de pneumologie, Hôpital des FSI, Tunis, Tunisie

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse et potentiellement mortelle. Elle représente un problème majeur de santé publique et continue chaque année, à tuer, de part le monde et y compris en Tunisie (1,3), plusieurs millions de personnes. Elle connaît une recrudescence dans les pays occidentaux depuis l'émergence du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)(4). Elle peut atteindre tous les organes, mais sa localisation préférentielle reste le poumon. Elle est due à la pénétration et à la multiplication dans l'organisme, de mycobactérium tuberculosis ou Bacille de Koch (B.K) qui traverse la barrière muqueuse respiratoire (1). Ses manifestations cliniques sont majoritairement l'expression de l'interaction entre le micro-organisme pathogène et la réponse immunitaire.

Historique

René Théophile Hyacinthe Laennec (1781-1826), médecin français, inventeur du stéthoscope, fut le premier à décrire les lésions pulmonaires de la tuberculose et ainsi, à initier l'approche clinico-pathologique de cette maladie (5).

Plus tard, et grâce aux travaux de Jean-Antoine Villemin, médecin épidémiologiste militaire Français, on a pu établir la notion de contagiosité de la tuberculose (6). Ce n'est qu'en 1882 qu'on a pu identifier l'agent pathogène de la tuberculose humaine: on l'appela bacille de Koch (B.K.), du nom du savant allemand qui l'a découvert (7).

Physiopathologie

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

L'infection pulmonaire

. Agent Pathogène

Sur le plan taxonomique, les mycobactéries appartiennent à l'ordre des Actinomycétales, et en particulier à la famille des Mycobacteriaceae qui ne comprend qu'un seul genre: le genre *Mycobacterium*. Celui-ci regroupe plus de 70 espèces, parmi lesquelles l'agent responsable de la tuberculose : le *Mycobacterium* du

complexe Tuberculosis qui regroupe plusieurs souches:

- *Mycobacterium Tuberculosis hominis* (MH)
- *Mycobacterium Bovis* (MB)
- *Mycobacterium Africanum*
- *Mycobacterium Microti*

L'homme ou l'animal infecté, en sont le réservoir naturel. Ces bacilles, aérobies stricts sont à multiplication lente. Leurs parois cellulaires sont riches en lipides, ce qui les rend imperméables à la coloration de Gram d'où la notion d'acidorésistance (1).

MH est très sensible à la chaleur (121°C pendant au moins 15 minutes), à la lumière et aux rayons X et UV. Il peut rester virulent un mois dans des crachats desséchés et plusieurs mois dans la terre. Il est résistant au froid et à la dessiccation. Il est détruit par l'alcool à 70° mais résiste à de nombreux antiseptiques, aux bases et aux acides dilués (H₂SO₄, NaOH). Cette propriété est utilisée dans les procédés de décontamination pour isoler les mycobactéries dans les produits pathologiques contaminés.

MH représente l'agent pathogène humain le plus important dans le complexe *M. tuberculosis*. On le trouve partout dans le monde et sa transmission se fait de façon inter-humaine. 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 MB, est utilisé dans de nombreuses régions du monde comme vaccin préventif de la tuberculose (3).

. Contamination

La principale voie de contamination de la tuberculose 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 MH, 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. La lumière du soleil détruit rapidement les bacilles, alors que le confinement dans un milieu obscur leur permet de rester vivants durant plusieurs heures.

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'épu-

ration mucociliaire, que ce soit au niveau rhinopharyngé ou trachéobronchique. Par contre, les particules d'un diamètre inférieur à quelques microns, échappant aux défenses du tapis mucociliaire bronchique, vont se loger dans les alvéoles. Les bacilles tuberculeux vont se multiplier dans les macrophages pour former un foyer pneumonique appelé chancre d'inoculation. Le mécanisme à l'origine de la multiplication des mycobactéries à l'intérieur des macrophages de l'hôte, est l'inhibition de la fusion phago-lysosomiale, due à la richesse en lipides de la paroi du bacille (les lysosomes ne pouvant plus déverser leur contenu bactéricide dans la vacuole de phagocytose) (1).

. Dissémination locale

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

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

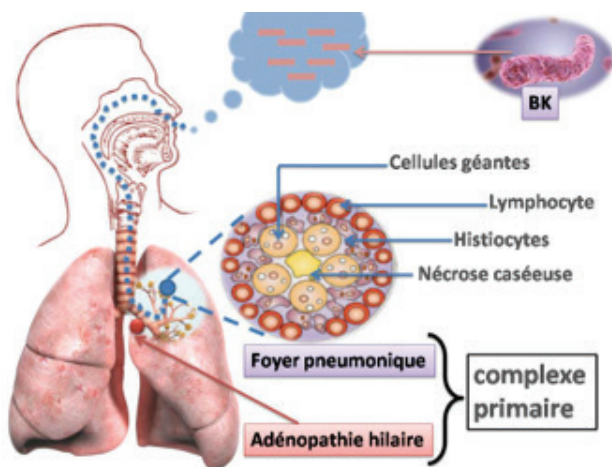


Figure 1

Formation du complexe primaire

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 (1,8). D'autres cellules immunitaires (macrophages, monocytes), véhiculées sur le lieu de l'infection vont participer au processus de défense et former le foyer initial. Les macrophages 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 de *M. tuberculosis* 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 essayer 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.

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 dissémination de l'infection en cours, mais elle n'est ni définitive, ni absolue.

Deux réactions importantes se produisent :

1. 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 BK dans les lésions ini-

tiales, 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 intra-dermique 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 1er 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)

2. 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 15ème 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 BK 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 BK, 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 BK dans un organisme préalablement tuberculisé, 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 BK.

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, ses antigènes sont présentés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II avec activation des cellules T CD4+. Par contre, les antigènes ne passant pas dans le cytoplasme, ne sont pas présentés au CMH de classe I et il n'y a donc pas d'activation des cellules T CD8+.

- Les lymphocytes T CD4+, qui sécrètent des cytokines TH1 (IFN_γ)

- Les lymphocytes T CD8+, qui sécrètent de l'IFN_γ et peuvent lyser les macrophages infectés.

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 BK vont persister. Ces foyers peuvent se réactiver à tout moment, à l'occasion d'une baisse de cette immunité, quelqu'en soit la cause, locale ou générale.

De l'infection à la maladie

L'infection par *Mycobacterium Tuberculosis* 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)

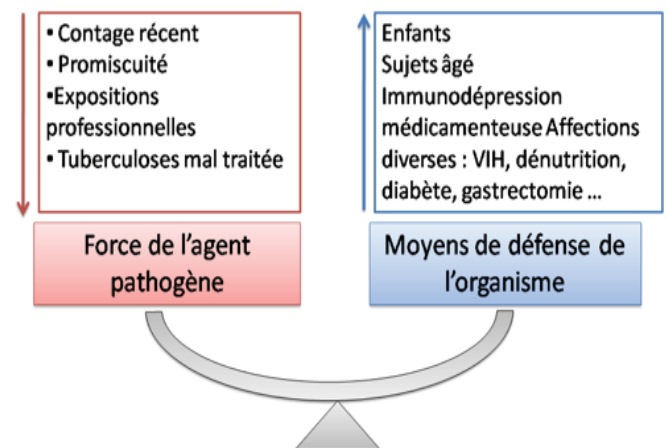


Figure 2

Facteurs favorisant la tuberculose maladie.

L'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 (9).

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 (10) ont suggéré que la propagation des BK aux ganglions cervicaux peut se faire par continuité à partir du ganglion sus-claviculaire droit. Les macrophages se trouvant au niveau des ganglions satellites du foyer parenchymateux initial, et infectés par le BK, 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, et 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 (9). Pour les adénopathies abdominales, la contamination suite à l'ingestion de crachats ou de lait infecté par *Mycobacterium tuberculosis* ou *M. bovis* a été suggérée (11).

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 BK, 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.

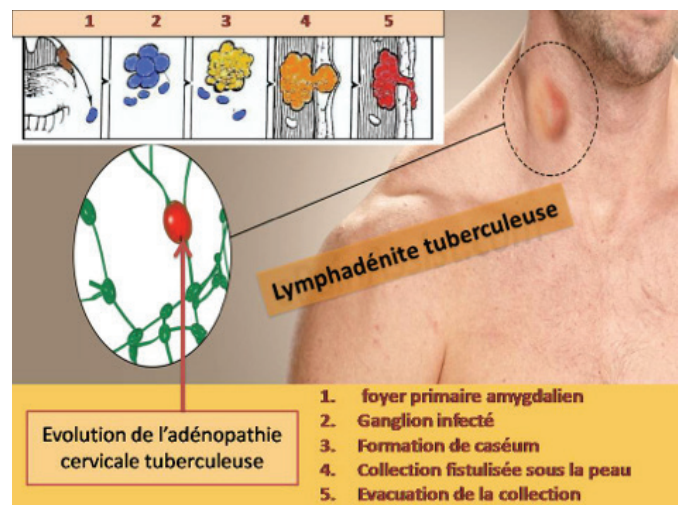


Figure 3

Progression des lésions observées lors d'une tuberculose ganglionnaire.

Conclusion

La compréhension de la physiopathologie de la tuberculose au cours des deux derniers siècles a fortement contribué au développement du traitement curatif et surtout préventif de cette maladie afin d'en diminuer la dissémination.

L'atteinte ganglionnaire est très fréquente et fait généralement suite à une infection respiratoire, qu'elle soit patente ou latente. Elle est dominée par la lymphadénite cervicale qui survient suite à la dissémination lymphatique du BK à partir d'un foyer pulmonaire ou d'un ganglion lymphatique qui draine une zone des voies aériennes supérieures tel que les amygdales.

Cependant, avec l'augmentation de l'incidence des maladies immunodéprimantes et l'apparition de souches multirésistantes, on remarque un regain d'intérêt pour cette pathologie à multifacette.

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, Charfi 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 *Mycobacterium tuberculosis* by Robert Koch, 1882. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Mar;20(3):196-201.
8. Huchon G. Tuberculose : infection et maladie. *EMC - Pneumol*. 2012 Oct;9(4):1-22.
9. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries*. 2012 Jan;6(1):6-12.
10. 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.
11. Pemartín B, Portolés Morales M, Elena Carazo M, Marco Macián A, Isabel Piqueras A. *Mycobacterium Bovis* Abdominal Tuberculosis in a Young Child. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(10):1133-5.

Transmission du *Mycobacterium bovis* à l'homme

M'hammed Benzarti, Imen Ouertani, Mediha Khbou

Service des Maladies Contagieuses, Ecole Nationale de Médecine vétérinaire, Sidi Thabet, Tunisie

Introduction

Mycobacterium (M) bovis agent habituel de tuberculose bovine, zoonose majeure et véritable frein au développement de l'élevage bovin, est de plus en plus incriminé comme cause de tuberculose humaine, en particulier dans les formes ganglionnaires, en Tunisie. (14,10). Par ailleurs la situation en matière de tuberculose bovine conforte ce constat puisque la prévalence de l'infection tuberculeuse bovine est élevée d'après les informations disponibles. (6). La transmission de *M bovis* par le lait a été bien étudiée dans les pays développés depuis le début du vingtième siècle notamment lorsque l'infection bovine était répandue.

En Tunisie, le peu de travaux qui ont été réalisés montrent que les risques de contamination du lait et des produits dérivés, principaux véhicules de l'infection humaine, sont très élevés sur le terrain tunisien. (5,4). La mise en place d'une stratégie de lutte contre la tuberculose zoonose repose sur une bonne connaissance des risques de transmission de *M. bovis* à l'homme. Dans l'étude de cette chaîne de transmission, nous allons volontairement nous placer surtout du côté des sources animales sans détailler les facteurs intrinsèques de réceptivité de l'homme.

Transmission de *M bovis* à l'homme

Sources d'émission de *M. bovis* et prévalence de l'infection bovine en Tunisie

Les sources de matières virulentes et d'infection sont tout d'abord les bovins malades par leurs excréments, notamment celles des bovins atteints de formes dites ouvertes de tuberculose qui sont les plus dangereuses (formes : respiratoires, digestives, génitales et surtout pour l'homme la forme mammaire) (figures 1 et 2).



Figure 1 :

Vache atteinte de mammite tuberculeuse
Pr. M.S. Ben Said . (E.N.M.V Sidi Thabet)



Figure 2 :

Lésion de tuberculose du parenchyme mammaire
Pr A. Rejeb. (E.N.M.V Sidi Thabet)

Les bovins infectés sans symptômes sont aussi à redouter car ils sont de loin les plus fréquents, et plus difficilement détectables dans les troupeaux. L'infection étant la règle et la maladie étant l'exception.

Le traitement des informations disponibles en Tunisie (6), nous révèle deux contextes épidémiologiques distincts qui correspondent à deux modes d'élevage différents.

Un premier contexte d'élevage dit organisé intensif de relative grande taille en majeure partie appartenant au secteur étatique ou para étatique mais une composante non négligeable appartient au secteur privé augmentant en nombre progressivement au rythme de la privatisation. Dans le secteur privé la prévalence de l'infection est relativement élevée. Deux à trois élevages sur quatre, sont infectés. Environ 20% des élevages privés, toutes tailles confondues, sont infectés. La prévalence d'infection des animaux se situe entre 10 et 40% selon la taille des élevages. (6)

La composante d'élevages appartenant au secteur étatique a un statut moins alarmant en terme de prévalence (autour de 20%) mais non moins inquiétant en terme de risque de résurgence ou de réintroduction d'infection, en raison de la grande difficulté de préservation de leur statut favorable actuel compte tenu de la forte pression de contagion de voisinage.

Un second contexte qui caractérise 60 à 70% des élevages tunisiens dits non organisés, généralement de relative petite taille (<10 bovins), extensifs ou semi extensifs.

Le taux d'infection des animaux dans ces élevages est moins élevé, (autour de 5%) mais l'infection est dispersée en terme de troupeaux.

Environ 3% des carcasses de bovins abattus à l'abat-

toir sont saisies (6).

Si toutes les formes de tuberculose bovine et toutes les excréctions et sécrétions constituent un danger pour l'homme, de loin la matière virulente la plus importante est le lait et ses dérivés. C'est pourquoi nous allons détailler la transmission par ces denrées avant de présenter les autres modalités possibles.

Transmission de *M. bovis* à l'homme par le lait et les produits dérivés

Nous allons évoquer successivement les risques, les modalités et les facteurs d'exposition extrinsèques de l'homme en écartant volontairement les facteurs intrinsèques qui sortent un peu de notre propos.

Le lait de vaches tuberculeuses constitue la matière virulente la plus incriminée dans la transmission de *M. bovis* à l'homme (11).

L'étude de l'excrétion de *Mycobacterium bovis* dans le lait revêt donc une importance particulière.

Il y a encore des gens qui prennent plaisir et liberté à consommer le lait cru, et il y a d'autres qui ne savent pas bouillir comme il faut leur lait. A cela s'ajoute le risque de consommation des dérivés du lait notamment le lait fermenté caillé ou « Raïeb ou Rayeb en arabe » et le babeurre ou petit-lait fermenté ou « Lben en arabe » ainsi que les fromages crus.

. Risques d'excrétion de *M. bovis* dans le lait de vache

L'évaluation du risque de contamination du lait se fait essentiellement à l'échelle d'une vache et à l'échelle d'un élevage.

- Pour une vache

Il y a un gradient de risque qui dépend du statut d'infection de la vache. Le risque est maximal quand elle exprime une atteinte mammaire tuberculeuse.

D'après Nocard, cité par (12) 5,5%, des vaches atteintes présentent une forme mammaire. Les quartiers postérieurs seraient d'après cet auteur, plus exposés au risque que les quartiers antérieurs. Ce risque de départ diminue quand la vache est atteinte dans les quatre quartiers parce qu'elle ne donne plus de lait et ce statut est incompatible avec son maintien à l'étable. L'atteinte des trois quartiers présente plus de risque puisque cette vache continue à donner du lait contaminé même pour une courte période par le seul quartier non atteint.

Les vaches qui présentent une atteinte des deux quartiers ou d'un quartier ont plus de chance d'être gardées à l'étable et présentent donc plus de risque pour la contamination du lait.

La rareté relative de la forme mammaire est trompeuse comme critère pour évaluer les risques de contamination du lait puisque le lait est mélangé lors de sa collecte.

En effet le lait d'une seule vache suffit pour rendre tout un tank de lait infecté (13). Or la probabilité pour qu'il y ait par exploitation infectée, au moins une vache de cette catégorie, est loin d'être négligeable dans un pays fortement infecté.

Ce risque diminue tout en restant élevé si la vache est infectée, mais qu'elle exprime une symptomatologie autre que l'atteinte mammaire.

Enfin, le risque diminue d'une façon évidente quand la vache est infectée mais qu'elle n'exprime aucune symptomatologie. (8,9).

- Pour un élevage bovin :

La présence de symptômes et notamment de mammites tuberculeuses et de lésions dans un élevage, ainsi que la grande fréquence d'animaux réagissant à l'intradermo tuberculination (IDR+), sont des critères qui augmentent le risque de contamination de lait dans un élevage, dans une localité, dans une région...etc.

Plusieurs auteurs travaillant parfois sur un nombre de vaches assez important n'ont pu détecter *M. bovis* dans le lait de vaches n'ayant pas d'atteinte mammaire (13) ce qui montre en fait, la rareté de l'infection des laits de telles vaches.

Beaucoup d'auteurs ont démontré l'infectiosité des laits de vaches infectées IDR+ en l'absence de toute altération macroscopique et microscopique de la mamelle. (13)

Cependant, même ces auteurs s'accordent pour dire que ces bacilles se retrouvent en petite quantité et avec une fréquence faible qui ne dépasse pas 4%.

Si on raisonne sur un mélange de lait de plusieurs exploitations, le risque de contamination des laits vendus et des laits fournis à l'industrie devient très élevé. Le danger de ces laits pour l'homme reste tributaire de la fréquence des animaux infectés latents mais aussi et surtout de la fréquence des animaux présentant une atteinte mammaire.

. Survie de *M. bovis* dans le lait, modalités de transmission et facteurs d'exposition

Il fut un temps où l'on disait couramment «tuberculose infantile égale tuberculose bovine». En effet, la consommation de lait contaminé par *M. bovis* a été longtemps considérée comme le principal mode de transmission de la tuberculose (1). Le lait est un véhicule idéal pour les mycobactéries.

Les bacilles se comportent individuellement, ils se mettent en émulsion dans la graisse et leur migration à travers le mucus et le tissu lymphoïde de l'intestin, est facilitée par la digestion simultanée des aliments.

Plusieurs études réalisées tel que celle de Roblake et al (13) montrent la corrélation entre la notion d'absorption du lait et de la maladie.

Par ailleurs, la prévalence de la tuberculose humaine à *M. bovis* est corrélée à l'importance de la contamination du lait. De plus, l'infection d'origine bovine est surtout à redouter pour les jeunes enfants, plus exposés à la contagion par la consommation du lait et plus sensibles à l'infection d'origine digestive en raison de la grande perméabilité de leur tube digestif, la fréquence est beaucoup plus élevée dans la catégorie des bébés allaités au biberons. Les méningites et les adénites cervicales de l'enfant à *M. bovis* sont toujours corrélées à une consommation de lait cru.

La discordance entre la fréquence de contamination des laits de mélange et le nombre relativement faible de tuberculose humaine à *M. bovis* a été expliquée par les difficultés d'infection intestinale et non par une moindre sensibilité de l'homme à *M. bovis* (12).

La façon dont certains groupes humains consomment le lait peut les exposer à l'infection. Dans certains pays, l'habitude anti-hygiénique de boire le lait non bouilli persiste encore. En Afrique australe, on conserve le lait dans desalebasses et le phénomène d'acidification détruit *M. bovis*. En Tunisie nous pensons qu'une grande partie du lait consommé par les citoyens ruraux n'est pas pasteurisée. Dans plusieurs régions les citoyens ruraux possèdent des animaux de rente et prennent plaisir en consommant le lait cru de vaches ou de chèvres «frechk» disent ils. Le lait cru est parfois consommé sur place à la mamelle.

Le commerce du lait n'est pas toujours centralisé et contrôlé. Le lait est parfois écoulé par ces familles aux voisins, aux nombreux cafés du village, aux multiples points de vente non contrôlés de lait et de produits laitiers.

. Risques de transmission par les produits dérivés du lait

Le lben frais et le raïeb doux accompagnent traditionnellement le couscous, repas le plus consommé par nos concitoyens. Une grande partie des mycobactéries passe dans le beurre laissant le lben appauvrie en bacilles. L'addition du beurre par la suite peut l'enrichir de nouveau. Le Raïeb constitue un milieu plus propice à la survie des mycobactéries (5, 8, 9).

La fermentation lactique et le développement des moisissures habituelles des fromages n'ont pas une action

destructive nette. Un camembert fabriqué avec un lait infecté contient encore des germes vivants après 3 mois (2, In 8,9).

Selon le mode de préparation, la persistance du bacille tuberculeux est variable. Certains auteurs croient qu'une auto stérilisation peut survenir au cours de la fermentation du fromage (13).

Le chauffage du caillé dans la fabrication des fromages à pâte cuite, à une température de 53 à 56°C pendant 30 à 40 minutes est insuffisant pour détruire totalement le bacille tuberculeux, mais un affinage de plusieurs mois parachève la destruction. Ainsi, les fromages du type gruyère et emmental n'en contiennent jamais lorsqu'ils sont commercialisés.

Dans les fromages à pâte molle, la majorité des germes pathogènes inoculés au lait avant caillage passe dans le lait caillé. L'élimination par le lactosérum est minime (2, In 8).

Le beurre est un excellent milieu pour la conservation de la virulence du bacille tuberculeux naturellement ou artificiellement infecté. La vitalité du bacille tuberculeux dans le beurre n'est modifiée ni par la salaison ni par la conservation frigorifique (13).

Autres modalités de transmission de *M. bovis* à l'homme et facteurs d'exposition . Transmission par voie respiratoire

Jetage, salive et expectorations donnent aux aérosols une importance considérable dans la transmission de la tuberculose bovine à l'homme. La transmission par la voie respiratoire est souvent négligée parce qu'on a tendance à penser que la tuberculose humaine à *M. bovis* est surtout une forme extra pulmonaire. En Nouvelle Zélande, des travaux ont montré que plusieurs cas de tuberculose pulmonaire surviennent parmi les habitants des fermes où se trouvent du bétail tuberculeux et sont dus au type bovin (7,13). Dans ce cadre le facteur profession intervient et ce sont surtout les éleveurs, les ouvriers d'élevage, les bergers, les ouvriers d'abattage et les vétérinaires médecins et techniciens qui sont les plus exposés au risque.

La virulence des muscles et la viande bovine est conditionnée par:

- la proximité du foyer tuberculeux : la découverte de lésions ganglionnaires doit imposer, la saisie d'organe ou de la partie de la carcasse correspondante.

- la virulence du sang : les formes évolutives de tuberculose (Correspondant à un risque élevé de bactériémie) imposent la saisie totale des carcasses.

La transmission à l'homme se fait par voie respiratoire ou digestive. Le personnel ouvrier de l'abattoir et les inspecteurs vétérinaires sont dans ce cas les plus ex-

posés.

. Transmission par contact direct

Les vétérinaires inspecteurs et leurs agents ainsi que les ouvriers d'abattoir sont aussi fortement exposés à la transmission de *M. bovis* par la voie cutanée par contact et blessures lors de la manipulation de carcasses. Le rôle des diverses autres excréments dépend de la localisation du processus tuberculeux (Urine, excréments, lésions cutanées, sperme, sécrétions utérines) et peuvent contribuer à la contamination de l'agent.

. Transmission de *M. bovis* par d'autres espèces animales

La transmission de *M. bovis* à l'homme peut se faire, selon les mêmes modalités, par d'autres espèces animales, plus victimes que réservoirs, comme les carnivores domestiques ou autres mammifères surtout des ruminants domestiques ou sauvages.

Références

1. Acha P.N., Szyfres B. Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux, 2ème édition, Office International des Epizooties, 1989 : 693.
2. Alais C.: Science du lait : principe des techniques laitières 4èmes éditions. SEPAIC ed, 1984.
3. Aranaz A., Liebana E., Mateos A. and al: Spacer oligonucleotide typing of *Mycobacterium bovis* strains from cattle and other animals: a tool for studying epidemiology of tuberculosis. J. Clin. Microbiol. 1996;34: 2734-40.
4. Ben Kahla I., Souissi F, Cherif N., Benzarti M., Boschioli M., Boukadida J., Hammami S. Isolation and molecular characterization of *mycobacterium bovis* from raw milk samples. African Health Sciences 2011:11.
5. Benzarti M., Dellagi D., Bouzghaia H., Belhadj A., Béjaoui S., Haddad NE: Excrétion des mycobactéries dans le lait de vache IDS+, 1993, 11ème congrès vétérinaire maghrébin Tunis (11-13 novembre 1993).
6. Benzarti. M.: Tuberculose bovine en Tunisie, 2015, Journée mondiale de lutte contre la tuberculose, Tunis.
7. Cosivi O., Grange L.M., Daborn C.J. et al. Infectious diseases. Atlante, G.A www.edisan.fimone.univ.mus.fr 1998;4:1
8. Dhouib .M. : Contribution à l'étude de l'excrétion des mycobactéries dans le lait des vaches laitières dans un contexte d'infection de tuberculose dans la région de la Soukra. 2001, Thèse Doct. Méd. Vét. ENMV Sidi Thabet Tunisie.
9. El Amri A: Contribution à l'étude de l'intervention de *M. bovis* et *M. tuberculosis* et leur excrétion dans le lait dans les atteintes mammaires, 2005, Thèse Doct. Méd. Vét., ENMV, Sidi Thabet.
10. Gamara D. : Situation épidémiologique de la tuberculose dans le monde et en Tunisie, 2015, Journée mondiale de la lutte contre la Tuberculose. Tunis.
11. Kleeberg H.H.: Human tuberculosis of bovine origin in relation to public health. Rev. Sci. Tech. Int. Epiz. 1984;3: 11-32.
12. Leforte. R. Contribution à l'étude de l'infection tuberculeuse du lait. 1938. Thèse, Lille,
13. Roblake E., Hudson A., Gresey P. Risk profile *Mycobacterium bovis* in milk, 2002, www.maf.govt.nz.
14. Skhiri H., Messadi F. : Présentation des résultats de l'étude sur l'incidence de la tuberculose extra pulmonaire, 2014, Journée mondiale de la lutte contre la Tuberculose. Tunis.

Chapitre

2

Diagnostic

Etude clinique

Ali Mardassi¹, Houda Chahed², Chiraz Mbarek Chaouch³

¹ Centre d'expertise de médecine aéronautique, Tunis, Tunisie

² Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital La Rabta, ³ Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur, Faculté de médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunisie

Introduction

La démarche clinique est une étape indispensable dans le bilan diagnostique de la tuberculose ganglionnaire. Les éléments anamnestiques et les données de l'examen cervical en précisant les caractéristiques des adénopathies font suspecter fortement le diagnostic et orientent le bilan paraclinique de confirmation.

Interrogatoire

Il précisera les :

Antécédents personnels

. Statut vaccinal

Le taux de vaccination contre la tuberculose (TBC) avoisine les 90% dans la littérature. Néanmoins, des cas de tuberculose ganglionnaire sont survenus malgré la vaccination par le BCG dans des proportions allant de 60 à 80% [1,2]. En effet, il semble que la vaccination BCG ne protège pas parfaitement contre la tuberculose ganglionnaire. Elle protégerait plutôt contre les formes graves de la maladie notamment chez l'enfant. Sa valeur protectrice dans la tuberculose chez l'adulte reste variable [3]. Actuellement, le développement des techniques d'analyse génétique et de séquençage génomique du *Mycobacterium tuberculosis* a ouvert les portes pour l'avènement de nouveaux vaccins [4,5].

. Ingestion de lait cru

La consommation de lait non pasteurisé et de ses dérivés constitue un facteur de risque de TBC à *Mycobacterium Bovis*. Ce dernier serait responsable de 0,1 à 5% des cas de TBC humaine [6]. La TBC bovine est endémique en Tunisie malgré les mesures de lutte qui ont été adoptées depuis 1985 et le taux de consommation de lait cru chez ces patients varie entre 60 à 85% [7,8].

. Antécédents personnels de Tuberculose

Ils représentent un facteur de risque non négligeable pour le développement de la TBC ganglionnaire. Il s'agirait d'une réactivation, des années après une primo-infection [9]. Dans ce cadre, la résistance au traitement antituberculeux doit être évoquée incitant à la réalisation systématique d'un prélèvement bactériolo-

gique et d'un antibiogramme [10]. Dans la littérature, les antécédents personnels de TBC varient de 2 à 30% [11].

. Autres antécédents

- Immunodépression

La TBC ganglionnaire est plus fréquente chez les sujets immunodéprimés tels les diabétiques, les insuffisants rénaux chroniques, les cancéreux et les patients sous traitements immunosuppresseurs ou corticothérapie au long cours [12]. Chez l'hémodialysé, la TBC est caractérisée par la fréquence des localisations extra-pulmonaires [13,14].

- Tabagisme chronique

Peu d'études ont soulevé la possibilité d'un lien direct entre le développement de la TBC ganglionnaire et le tabagisme [15,16]. En 2007, une méta-analyse Américaine [16] a constaté qu'il y a une relation positive entre le tabagisme actif et la TBC ganglionnaire. Underner [17] a noté que 32,4% des patients présentant une TBC ganglionnaire étaient tabagiques. Le tabagisme actif et passif semble favoriser les récurrences des formes extra-pulmonaires [18]. La lutte contre la dissémination extra-pulmonaire de la TBC va de pair avec la lutte anti-tabac [15,16].

- Co-infection par le VIH

La TBC constitue l'infection opportuniste la plus fréquente et la première cause de mortalité des patients atteints par le VIH/SIDA. Selon le rapport de L'OMS 2013 [4], le VIH est la cause majeure de recrudescence de l'épidémie de TBC dans le monde. Selon Fanny, 35% des 131 enfants atteints de tuberculose ganglionnaire, étaient séropositifs [19]. Pour Muyanja [20], la TBC ganglionnaire chez les patients séropositifs au VIH, se caractérisait par des formes disséminées. Parmi les localisations ganglionnaires superficielles, le siège cervical est le plus fréquent. L'association d'adénopathies profondes est plus fréquente sur ce terrain d'immunodépression, en particulier les adénopathies intra-abdominales. La sérologie VIH reste toutefois indiquée particulièrement dans les formes multifocales et dans les formes récidivantes [21].

Antécédents familiaux de tuberculose

La plupart des études [19,22] ont montré que le contage tuberculeux et la promiscuité sont intimement liés. Ainsi, les antécédents familiaux de TBC peuvent constituer un indicateur de contage tuberculeux. Dans la littérature, la notion de contage tuberculeux varie entre 12 et 53 % des cas [23].

Délai de consultation

Il est variable et relativement long, pouvant s'expliquer par le début souvent insidieux de la TBC ganglionnaire [24]. Pour Mouba [1], le délai de consultation variait de trois à six mois. Mani et al ont rapporté une durée moyenne de neuf mois [25]. Selon Lanoix [26], le délai moyen de diagnostic était de 6,7 mois.

Circonstances de découverte

. Tuméfaction cervicale

Elle constitue le principal motif de consultation dans la plupart des études. Dans l'étude de Muyanja [20], tous les patients non infectés par le VIH avaient des adénopathies superficielles, de localisation cervicale dans 74% des cas (Figure 1).



Figure 1 :

Tuméfaction jugulo-carotidienne moyenne gauche

. Signes d'imprégnation tuberculeuse

Ils comportent l'amaigrissement, l'asthénie, l'anorexie, les sueurs nocturnes et la fièvre. La fièvre était le signe le plus fréquemment rapporté (74 à 92% des cas) suivie par l'amaigrissement (65 à 88% des cas) [27,28]. Dans l'étude de Muyanja [20] incluant une population de patients infectés par le VIH, tous les patients étaient fébriles à l'admission. Les signes généraux semblent être prédominants en cas de séropositivité [29].

. Syndrome de Sweet

Le syndrome de Sweet ou dermatose aigue fébrile

neutrophilique, est une maladie inflammatoire rare à expression cutanée prédominante. Souvent d'origine idiopathique, il peut, toutefois, s'associer à des pathologies auto-immunes, néoplasiques, inflammatoires et rarement infectieuses tel que la TBC [30]. Dans l'étude de Bennacef [31], à propos de 17 cas de syndrome de Sweet, une TBC ganglionnaire était associée dans 2 cas. Selon Chelly [32], le syndrome de Sweet était associé à la TBC dans 3 cas (6,3%).

A retenir

- La vaccination BCG ne confère pas d'immunité parfaite contre la tuberculose ganglionnaire mais prévient plutôt les formes graves.
- La consommation de lait cru constitue le principal facteur de risque de TBC à *Mycobacterium Bovis*.
- La TBC ganglionnaire peut résulter d'une réactivation plusieurs années après une primo-infection.
- Les conditions d'immunodépression préudent à l'infection tuberculeuse: tabagisme chronique, maladies chroniques fragilisantes et séropositivité au VIH.
- Il faut rechercher systématiquement un contage tuberculeux familial ou professionnel.
- L'évolution de la TBC ganglionnaire est insidieuse expliquant le retard diagnostique.
- Bien que le signe révélateur le plus important soit ganglionnaire, la maladie peut être découverte à l'occasion d'une fièvre, d'un amaigrissement ou d'un syndrome de Sweet.

Examen physique

En dehors des signes généraux et ceux d'imprégnation tuberculeuse, l'examen physique du patient s'intéresse essentiellement à l'adénopathie cervicale : nombre, côté, latéralité, siège, taille, consistance, sensibilité et aspect cutané en regard. Les adénopathies tuberculeuses ont plus volontiers un début insidieux, augmentant progressivement de volume. L'évolution se fait souvent vers l'induration et l'adhérence aux tissus profonds et aux téguments.

Examen des aires ganglionnaires du cou

On reconnaît dans le cou plusieurs groupes ganglionnaires. La nomenclature internationale proposée par la conférence de l'American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery (AAO-HNS) de 1991, précise ces groupes qui correspondent à des territoires de drainage précis (Figure 2).

On reconnaît six groupes ganglionnaires :

- Groupe I ou groupe sous mento-mandibulaire
- Groupe II : territoire sous digastrique ou jugulo-carotidien supérieur et spinal haut
- Groupe III ou groupe sus omohyoïdien ou jugulo-carotidien moyen
- Groupe IV ou groupe jugulo-carotidien inférieur
- Groupe V ou groupe cervical transverse et spinal
- Groupe VI ou groupe pré-viscéral

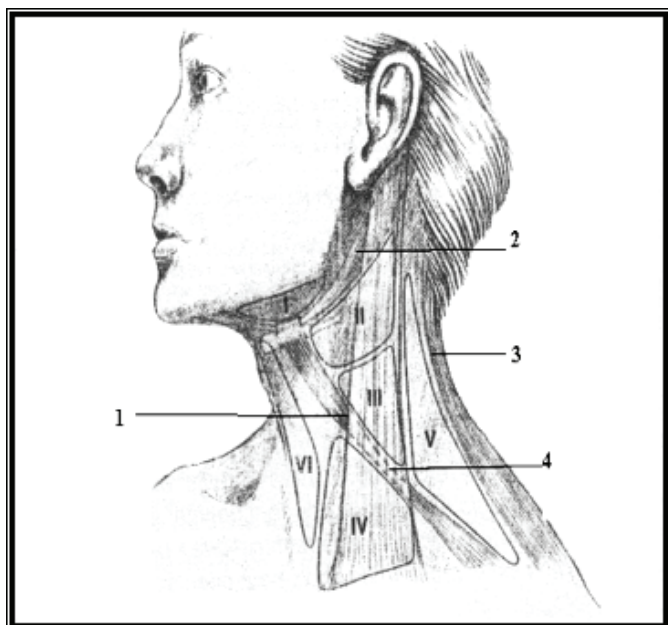


Figure 2 :

Groupes ganglionnaires cervicaux [33]

- 1 : Bord antérieur du muscle sterno cleido mastoïdien.
- 2 : Ventre postérieur du muscle digastrique.
- 3 : Bord antérieur du muscle trapèze.
- 4 : Tendon du muscle omohyoïdien.

. Caractéristiques des adénopathies

- Siège

Toutes les aires ganglionnaires cervicales peuvent être touchées par la TBC. La prédominance de l'atteinte de la chaîne jugulo-carotidienne a été notée dans plusieurs études [8,34,35,36]. Selon Mouzali [34], les adénopathies étaient de siège jugulo-carotidien dans 85% des cas, spinal (10% des cas) et sus claviculaire dans 5% des cas. Zaatari [37] a montré, par contre, que les ADP sus-claviculaires sont les plus touchées (44%). Schaeffer relève une atteinte plus importante de la chaîne spinale (40,7%) [38]. La prédominance de l'atteinte jugulo-carotidienne peut être expliquée par le fait que la porte d'entrée du BK serait habituellement bucco-pharyngée. L'adénopathie représente un ganglion satellite du chancre d'inoculation [39].

- Latéralité et nombre

L'adénopathie tuberculeuse peut être unique, multiple, unilatérale ou bilatérale. En dehors de Kinde-Gazard et al [36], la plupart des études a conclu que l'unilatéralité est prédominante [27,35,37]. Pour Zaatari [37], dans une série de 30 cas de TBC ganglionnaire cervicale, les adénopathies étaient unilatérales dans 83,3% des cas. Dans la série de Gabsi [40], l'atteinte ganglionnaire était unilatérale dans 86% des cas. Le côté droit était atteint dans 52,5% des cas. Muzaffer stipule que les adénopathies multiples et bilatérales sont généralement en faveur du Mycobacterium Tuberculosis ; par contre l'atteinte unilatérale est en faveur de tuberculose ganglionnaire due aux mycobactéries atypiques [41]. L'atteinte ganglionnaire à mycobactéries atypiques suggère la tuberculose en cas d'adénopathies sub-mandibulaires ou spinales fluctuantes ou pré-fistulaires.

- Taille

Dans la littérature, la taille moyenne des adénopathies varie entre 2 et 4 cm [27,37,42]. Selon Zaatari [37], elle était de 3 cm (1,5 à 6,5 cm). Abid [43] a retrouvé, dans une étude de 75 malades, que dans 50% des cas, les adénopathies étaient de taille inférieure ou égale à 2 cm. Dans la série de Gabsi, la taille des adénopathies variait de 1 à 10cm avec une moyenne de 3,5cm [40].

- Consistance

Au début de la maladie, les ADP périphériques d'origine tuberculeuse sont de consistance ferme pour se ramollir progressivement jusqu'à la fistulisation [44] (Figure 3). La consistance ferme initiale était notée dans la plupart des séries. Pour Mejrri [45], les adénopathies étaient de consistance ferme dans 69,7% des cas, molle dans 21,2% des cas et dure dans 9,1% des cas.



Figure 3 :

Adénopathie jugulo-carotidienne moyenne gauche en pré-fistulisation.

- Mobilité

Les adénopathies tuberculeuses sont le plus souvent mobiles par rapport aux deux plans superficiel et profond [36,46,47]. Elles peuvent évoluer vers la fixité par adhérence au plan musculaire et/ou cutané [40].

- Aspect de la peau en regard

Avec la progression de l'infection, l'adénopathie, ferme au départ, se ramollit, s'abcède puis se fistulise spontanément à la peau. Dans la littérature, la prévalence des adénopathies fistulisées à la peau varie entre 1 et 10% [48]. Dans les séries tunisiennes, elle varie entre 6 et 35% [25,40,46]. La fréquence de la fistulisation semble régresser progressivement aux fils des années en Tunisie en raison d'un diagnostic et d'une prise en charge thérapeutique plus précoces (Figure 4). Parfois, l'examen retrouve des écrouelles cervicales stigmates de fistulisations spontanées antérieures d'adénopathies tuberculeuses ramollies (Figure 5).



Figure 4 :

Adénopathie latéro-cervicale droite fistulisée



Figure 5 :

Cicatrice d'écrouelle latéro-cervicale gauche.

- Sensibilité

La majorité des auteurs s'accordent sur le fait qu'en dehors des poussées inflammatoires, pré-suppuratives et pré-fistulisation, les adénopathies tuberculeuses sont

habituellement indolores (85,4%) [25,27,42].

A retenir

Les adénopathies tuberculeuses :

- Sont caractérisées par une atteinte le plus souvent unilatérale de la chaîne jugulo-carotidienne.
- Sont de consistance ferme au début mais évoluent progressivement vers l'adhérence aux tissus profonds et aux téguments puis vers le ramollissement, l'abcédation et la fistulisation.

. Reste de l'examen ORL

L'association d'une TBC ganglionnaire cervicale à une TBC de la sphère ORL est possible et l'inoculation peut se faire par voie hématogène, lymphatique, canalaire ou par voie directe [40].

Un examen endoscopique des voies aérodigestives supérieures, en particulier du cavum est obligatoire dans ce contexte d'adénopathies cervicales chroniques pour éliminer une néoformation et rechercher une tuberculose associée. Une biopsie des lésions suspectes accessibles devra toujours être réalisée [49]. L'examen de l'oropharynx est systématique afin de rechercher une atteinte amygdalienne associée bien qu'elle soit rare [50]. La palpation cervico-faciale recherchera des masses thyroïdiennes ou parotidiennes concomitantes qui peuvent révéler exceptionnellement des atteintes tuberculeuses associées [45,50].

. Examen général

La tuberculose ganglionnaire peut s'associer à d'autres localisations viscérales et l'atteinte pulmonaire constitue la localisation tuberculeuse concomitante la plus fréquente dans la littérature [20,28] ce qui incite à la rechercher systématiquement par l'interrogatoire, l'auscultation pulmonaire, la radiographie du thorax et les bacilloscopies.

L'examen général et des aires ganglionnaires extra-cervicales doit être complet afin d'éliminer une atteinte hépatosplénique, cutanée ou neuro-méningée [45,51].

A retenir

- Un examen endoscopique des voies aérodigestives supérieures, en particulier du cavum est obligatoire devant toute adénopathie cervicale chronique pour éliminer une néoformation et rechercher une tuberculose associée.
- L'examen clinique doit être complet et minutieux afin de rechercher des atteintes tuberculeuses synchrones ORL et extra ORL.

Références

1. Mouba JF, Miloundja J, Mimbila-Mayi M, Tchouansi Ndjenkam F et al. Tuberculose ganglionnaire cervicale à Libreville : aspects épidémiologiques, diagnostiques. *Sante* 2011 ; 21 : 165-168.
2. Luterotti S, Kordi TV, Letoja IZ, Dodig S. Contribution to diagnostics/prognostics of tuberculosis in children. II. Indicative value of metal ions and biochemical parameters in serum. *Acta Pharm.* 2015;65(3):321-9.
3. El Harim Roudies L, El Matar A, Jorio M, El Malki Tazi A. Aspects de la tuberculose de l'enfant à propos de 465 cas. *Maroc Médical*, 2007; 29, 228-235.
4. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2013.
5. Tameris MD. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*. 2013. 381: 1021-8.
6. Han PS, Orta P, Kwon DI, Inman JC. Mycobacterium bovis cervical lymphadenitis: A representative case and review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(11):1798-801.
7. Soudani A, Hadjfredj S, Zribi M, Messaadi F, Messaoud T, Masmoudi A et al. Genotypic and phenotypic characteristics of tunisian isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *J Microbiol*. 2011;49(3):413-7.
8. Hemdani N. La tuberculose ganglionnaire. *Th D Méd, Tunis* ; 2010.
9. Roubaud-Baudron C, Godard M, Greffard S, Boddaert J, Verny M. Tuberculose ganglionnaire et réaction paradoxale. *Rev Med Interne* 2009;30:403.
10. Slim-saidi L, Gamara D, Messadi F, Ghariani A, Fourati R, Hili K, et al. A nationwide survey of multidrug resistance among tuberculosis patients in Tunisia, 2011-2012. 43 rd union world conference on lung Health. 13-17 Kuala Lumpur Malaysia.
11. Gupta A, Kaul A, Tsolaki AG, Kishore U, Bhakta S. Mycobacterium tuberculosis: Immune evasion, latency and reactivation. *Immunobiology*. 2012;217(3):363-74.
12. Ilgazli A, Boyaci H, Basyigit I, Yildiz F. Extra pulmonary tuberculosis: clinical and epidemiologic spectrum of 636 cases. *Arch Med Res* 2004; 35: 435 - 41.
13. Anibarro L, Trigo M, Feijoó D, Ríos M, Palomares L, Pena A et al. Value of the tuberculin skin testing and of an interferon-gamma release assay in haemodialysis patients after exposure to M. tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2012 Aug 20;12:195.
14. Direction des soins de santé de base. Ministère de la santé publique, République Tunisienne. Programme National de lutte contre la Tuberculose. Guide de prise en charge de la tuberculose PNL 2014.
15. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Ouedreaogo G, Gerbaud L, Meurice JC. Tabac et tuberculose maladie. *Rev Mal Respir* 2012;29:978-93.
16. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Ouedreaogo G, Trosini-Desert V, Meurice JC et al. Tabagisme et infection tuberculeuse latente. *Rev Mal Respir* 2012;29:1007-16.
17. Underner M, Perriot J. Tabac et tuberculose. *Presse Med* 2012;41:1171-80.
18. Gegia M, Magee MJ, Kempker RR, Kalandadze I, Chakhaia T, Golub JE et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. *Bull World Health Organ*. 2015;1;93(6):390-9.
19. Fanny ML, Beyam N, Gody JC, Zandanga G, Yango F, Manirakiza A et al. Fine-needle aspiration for diagnosis of tuberculous lymphadenitis in children in Bangui, Central African Republic. *BMC Pediatrics* 2012 ; 12:191
20. 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. *Afr Health Sci.* 2015;15(1):107-16.
21. Trinh QM, Nguyen HL, Nguyen VN, Nguyen TVA, Sintchenko V, Marais BJ. Tuberculosis and HIV co-infection-focus on the Asia-Pacific region. *International Journal of Infectious Diseases.* 2015;32:170-8.
22. Maharjan M, Hirachan S, Kaffle PK, Bista M, Shrestha S, Toran KC Incidence of tuberculosis in enlarged neck nodes, our experience. *Kathmandu University Med J* : 2009; 7 :54-58.
23. Berraies A, Bouhaouel W, Snen H, Hedhli A, Ammar J, Hamzaoui A. Résultats du dépistage de la tuberculose après contage tuberculeux chez 83 enfants dans un service de pneumo-pédiatrie en Tunisie. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2014 ;31(Supp 1) : 169.
24. Wei YF, Liaw YS, Ku SC, Chang YL, Yang PC. Clinical Features and Predictors of a Complicated Treatment Course in Peripheral Tuberculous Lymphadenitis. *J Formos Med Assoc* 2008; 107:225-231.
25. Mani R, Belcadhi M, Harrathi K et al. Adénopathies cervicales tuberculeuses: place de la chirurgie. *Rev Laryng Oto Rhinol.* 2005 ;126 :99-103.
26. Lanoix J P, Douadi Y, Borel A, Andrejak C, El Samada Y, Ducroix J P et al. Traitement de la tuberculose ganglionnaire: des recommandations à la pratique. *Med Mal infect* 2011 ; 41 :87-91.
27. Meddeb R. Tuberculose ganglionnaire cervicale à propos de 103 cas. *Th Méd, Tunis*; 2004.
28. Berriche A, Abid R, Loussaief C, Hachfi W et al. La tuberculose ganglionnaire : étude multicentrique Tunisienne *Méd et mal infect* 2012 ; 42 :47.
29. Clevenbergh P, Maitrepierre I, Simoneau G, Raskine L, Magnier JD et al. Lymph node tuberculosis in patients from regions with varying burdens of tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Presse Med* 2010;39:223-30
30. Soto R, Levy Y, Krause JR. Sweet syndrome and its association with hematopoietic neoplasms. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(1): 62-4.
31. Bennacef I, Mebazaa A, Cheikhrouhou, Chelly I, Trojjet S, Zribi H et al. Associations pathologiques au cours du syndrome de Sweet. *Rév méd interne* 2010 ;31 :171.
32. Chelly I, Zehani A, Mbazaa A, Nfoussi H, Azouz H, Haouet S et al. Vascularite au cours du syndrome de Sweet. *La Tunisie Médicale* 2012 ;90 :636-640.
33. Lang S, Kansy B. Cervical lymph node diseases in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 13: 8.
34. Mouzali A, Ouennoughi K, Saheb A, Kanoun K, Haraoubia M, Zemirli O. Tuberculose ganglionnaire cervicale: profil épidémiologique et prise en charge chirurgicale. *Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale* 2012 ;129 : A133.
35. Kermani W, Bouattay R, Ghammem M, Belakhdher M, Ben Ali M, Abdelkafi M et al. Le traitement de la tuberculose ganglionnaire: A propos de 361 cas. *J Tun ORL* 2012 ; 28: 46-50.
36. Ben Rejeb H. Apport de la cytoponction ganglionnaire dans le diagnostic de tuberculose. *Th D Méd, Tunis* 2012.
37. Zaatari R, Biet A, Smail A, Strunski V, Page C. Tuberculose lymphonodale cervicale: prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2009 ; 126 : 250-255.
38. Schaeffer ML, Khoo KH, Besra GS, Chatterjee D, Brennan PJ, Belisle JT et al. The pimB gene of *Mycobacterium tuberculosis* encodes a mannosyltransferase involved in lipoarabinomannan biosynthesis. *J Biol Chem.* 1999;274(44):31625-31.
39. Brodey MV, Zeglin KM, Nayyar S, Degilio M et al. Tuberculous Cervical Lymphadenitis , *Clinical Microbiology Newsletter* 2010 ;52 :19-32.
40. Gabsi A. Tuberculose ganglionnaire cervicale: étude clinique et évaluation des résultats thérapeutiques à propos de 501 cas. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Monastir 2014.
41. Muzaffar TM, Shaifuzain AR, Imran Y, Haslina MN. Hematological changes in tuberculous spondylitis patients at the Hospital University Saint Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008;39(4):686-9.
42. Ouelhazi M. Tuberculose ganglionnaire cervicale. A propos de 100 cas. *Th D Méd, Tunis*; 2001.
43. Abid S. La tuberculose ganglionnaire cervicale : à propos de 75 cas. *Th D Méd, Sfax* ; 2002.
44. Bruzgielewicz A, Rzepakowska A, Osuch-Wójcikiewicz E, Niemczyk K, Chmielewski R. Tuberculosis of the head and neck - epidemiological and clinical presentation. *Arch Med Sci.* 2014; 22;10(6):1160-6.
45. Mejrri Y. Apport de l'échographie dans le diagnostic et le suivi de la tuberculose ganglionnaire cervicale. *Th D Méd, Tunis* ; 2013.
46. Bellakhdher M. Tuberculose ganglionnaire cervicale à propos de 311 cas. *Th D Méd, Sousse* ; 2008.
47. Song JY, Cheong HJ, Kee SY, Lee J, Sohn JW, Kim MJ et al. Disease spectrum of cervical lymphadenitis: Analysis based on ultrasound-guided core-needle gun biopsy. *J Infect* 2007;55:310-6.
48. Khan R, Harris SH, Verma AK, Syed A. Cervical Lymphadenopathy: Scrofula revisited. *J Laryngol Otol* 2008;123:764-7.
49. Daoudi A, Bouchair A, Farhi A, Zitouni S, Djerad N, Saidia A. Corrélation entre tuberculose rhinopharyngée et tuberculose ganglionnaire. *Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale.* 2013 ; 130 : 123-4.
50. Gassab E, Kedous S, Berkaoui A, Sayeh N, Harrathi K, Koubaa J et al. Tuberculose extraganglionnaire de la tête et de cou. *J. TUN ORL.* 2010 ;24:26-30.
51. Boumendil D, Batouche DD, Khamliche B, Boudjahfa S. Tuberculose neuroméningée chez l'enfant. *Réanimation.* 2011; 20 :201-3.

Examens paracliniques

Houda Chahed

Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital La Rabta, Faculté de médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunisie

Le diagnostic clinique de la tuberculose ganglionnaire est souvent difficile.

Une anamnèse rigoureuse et un examen physique complet peuvent certes orienter le diagnostic particulièrement dans un pays endémique de tuberculose. Toutefois, un bilan para-clinique s'impose afin de confirmer le diagnostic, éliminer les diagnostics différentiels et de rechercher d'autres localisations tuberculeuses associées.

Certains examens paracliniques doivent être réalisés systématiquement et de première intention devant une adénopathie cervicale chronique, d'autres seront pratiqués en fonction de l'aboutissement de la démarche diagnostique.

Outre, la présomption clinique et échographique, le diagnostic de tuberculose ganglionnaire reste essentiellement cyto-histologique. Une étude bactériologique avec culture doit toujours être effectuée sur le matériel prélevé afin d'obtenir la confirmation de la maladie.

Imagerie de la tuberculose ganglionnaire

Emna Menif
CERU Radiologie, Tunis, Tunisie

Introduction

La tuberculose de la sphère ORL représente 15% des localisations extra pulmonaires, dominées par les localisations ganglionnaires [1, 2, 3], qui représentent jusqu'à 43% des adénopathies cervicales dans les pays en voie de développement [4].

Son diagnostic clinique et bactériologique est difficile [5]. 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 tomodensitométrique.

Les adénopathies d'origine tuberculeuse sont volontiers bilatérales, localisées dans le triangle cervical postérieur, les groupes Va et Vb, et la chaîne jugulaire interne intéressant les groupes II, III et IV [3, 5, 6].

La tuberculose ganglionnaire se présente sous 3 formes évolutives, qui peuvent s'observer séparément ou coexister, et qui correspondent au granulome tuberculeux, la nécrose caséuse et la fibrose calcifiée qui peut également être mise en évidence après traitement [1, 7, 8].

Quel que soit le stade évolutif de la tuberculose ganglionnaire, elle pose le problème du diagnostic différentiel des adénopathies isolées périphériques qui est extensif et inclut les pathologies tumorales: lymphomes (Hodgkin et non hodgkiniens) et tumeurs d'origine ORL, les autres mycobactéries, la maladie des griffes du chat, l'infection fongique (actinomycose), la sarcoïdose, l'adénite bactérienne, le CMV, la maladie de Lyme, l'EBV, la tularémie, la maladie de Kikuchi [4, 5, 6, 9].

Echographie

L'échographie est l'examen de 1ère intention dans l'exploration d'une masse cervicale et la caractérisation des adénopathies [10, 11, 12, 13, 14]. Elle permet de poser le diagnostic d'adénopathie, 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 [14].

Au stade de granulome tuberculeux, l'échographie peut montrer un aspect similaire à une adénopathie réactionnelle bénigne avec la conservation d'une vascularisation hilare normale (Fig. 1) ou une adénopathie hypoéchogène souvent homogène, pouvant être

arrondie (Fig. 2), peu évocateurs de l'origine tuberculeuse [10].

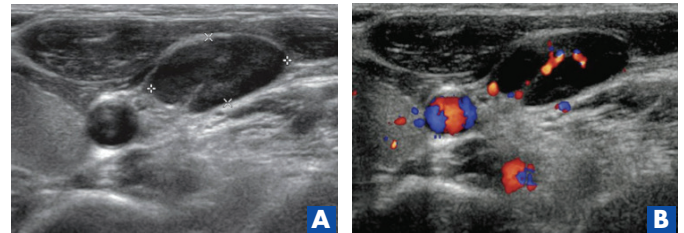


Figure 1 :

Echographie :

(A) : Coupe longitudinale montrant une adénopathie hypoéchogène homogène.

(B) : au Doppler, elle conserve une vascularisation hilare normale.

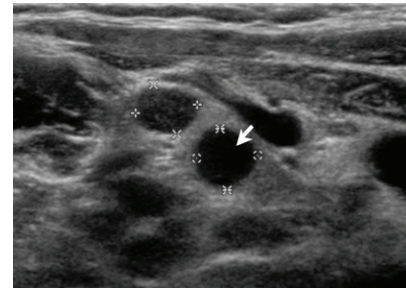


Figure 2 :

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'adénopathie hypoéchogène, de structure hétérogène avec la présence de nécrose intra lésionnelle qui apparaît au stade de nécrose caséuse (Fig. 3) [10].

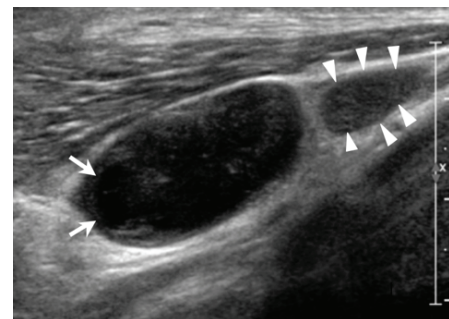


Figure 3 :

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

Les adénopathies tuberculeuses peuvent avoir des 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 (Fig. 4) [10, 14, 15].

Une plage mal limitée hypoéchogène péri ganglionnaire correspondant à un œdème des tissus graisseux peut être observée, avec ou sans l'association à une collection abcédée à centre anéchogène et à paroi épaisse et irrégulière, et à des trajets fistuleux hypoéchogènes (Fig. 5) [14].

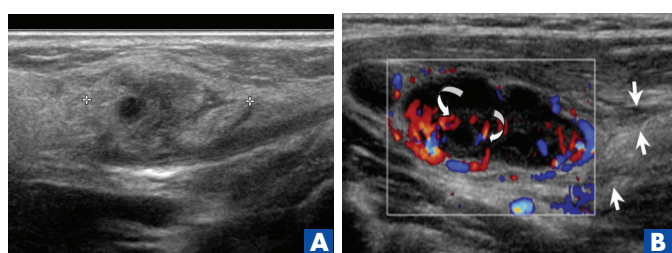


Figure 4 :

(A) Coupe longitudinale échographique : adénopathie du groupe II hétérogène nodulaire à contours flous.

(B) coupe longitudinale écho-Doppler : adénopathie du groupe IV hypoéchogène hétérogène comportant de multiples zones nécrotiques, avec des contours flous, un œdème des tissus graisseux (flèche) et une déorganisation de sa vascularisation avec refoulement des vaisseaux au contact de la nécrose (flèches courbes).

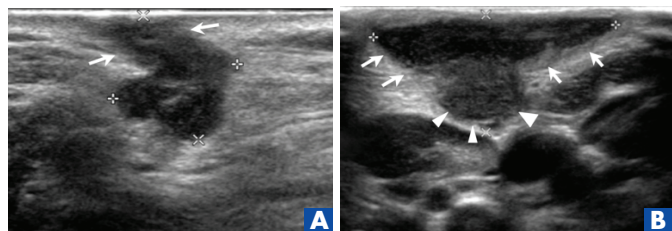
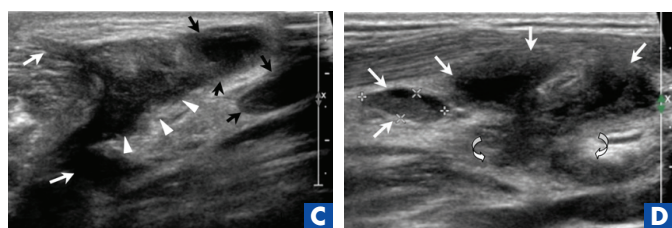


Figure 5 :

(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, des calcifications nodulaires intra ganglionnaires sont mises en évidence [3].

Au cours du traitement, une réaction paradoxale peut s'observer et de nouvelles adénopathies peuvent apparaître dans 24 à 37% des cas.

A la fin du traitement, des adénopathies résiduelles peuvent être observées dans 7 à 11% des cas. Un contrôle échographique à la fin du traitement et une surveillance plus prolongée est utile pour étayer l'évolution morphologique des ganglions [4].

Tomodensitométrie

L'examen tomodensitométrique est indiqué pour l'exploration des groupes ganglionnaires profonds et des étages cervico thoracique et abdomino pelvien, qui peut apporter des éléments d'orientation étiologique supplémentaires en cas de doute diagnostique persistant ou lorsque les adénopathies sont volumineuses pour étudier les rapports avec l'axe vasculaire avant chirurgie. Les aspects tomodensitométriques reflètent l'évolution de la tuberculose ganglionnaire, depuis l'hyperplasie ganglionnaire modérée jusqu'à l'apparition de la nécrose caséeuse [16].

Au stade initial, l'adénopathie tuberculeuse est spontanément hypodense à rehaussement homogène, correspondant au granulome tuberculeux avec ou sans nécrose minimale. Les tissus périganglionnaires ne présentent pas d'anomalie et les fascias sont respectés (Fig. 6) [1, 3, 5, 6, 8, 16]. Cet aspect isolé n'est pas spécifique de la tuberculose et peut s'observer au cours d'une granulomatose, d'adénopathies inflammatoires ou néoplasiques, secondaires ou lymphomateuses [6, 8, 16]. 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 [16]. Cet aspect isolé n'est pas spécifique de la tuberculose et peut s'observer au cours des adénopathies métastatiques [8, 16].



Figure 6 :

Coupe transversale tomodensitométrique après injection de produit de contraste : adénopathies à rehaussement discret du groupe II (étoiles).

Imagerie de la tuberculose ganglionnaire

Au cours de l'évolution, l'apparition de la nécrose caséuse se traduit par une adénopathie à centre hypodense liquéfié avec un rehaussement annulaire [1, 3, 5, 6, 16]. Le diagnostic différentiel avec une adénopathie métastatique nécrosée ou un kyste de la 2ème-fente, dans les localisations du groupe II, peut être posé [3, 9]. Cependant, au cours de la tuberculose, la paroi est nodulaire, plus épaisse qu'au cours des métastases nécrosées ou kystiques [16]. 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 (Fig. 7 et 8) [8, 16]. La destruction capsulaire et la coalescence des adénopathies 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 [8, 16].



Figure 7 :

Coupe transversale tomographique 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)

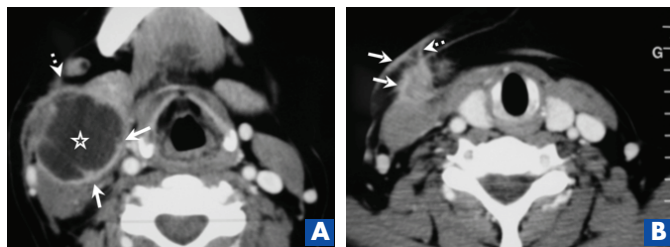


Figure 8 :

(A) coupe transversale tomographique 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 présente une haute valeur d'orientation diagnostique [16].

A un stade plus avancé, ou après traitement, une

fibrose se forme donnant aux adénopathies un aspect homogène, comportant parfois des calcifications nodulaires [1, 7, 8].

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, 5, 6, 17].

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

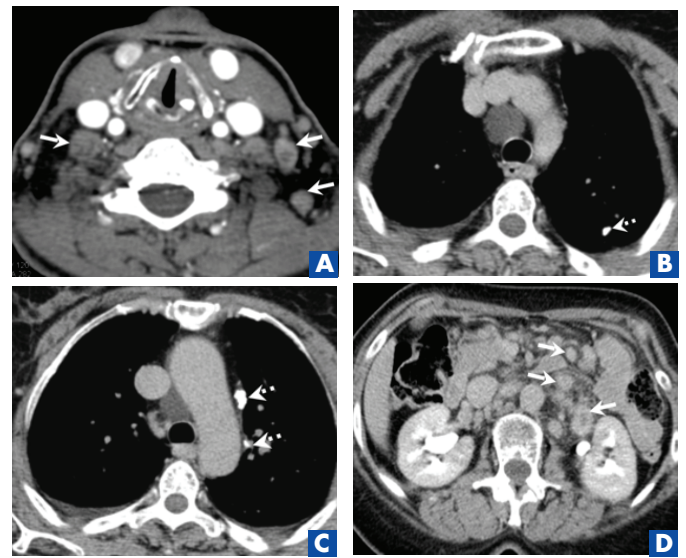


Figure 9 :

Coupes transversales tomographiques après injection de produit de contraste :

(A) Cervicale : adénopathies nécrosées des groupes II et adénopathie homogène du groupe Va gauche (flèches).

(B-C) 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) Abdominale : adénopathies nécrosées et homogènes mésentériques et rétropéritonéales (flèches) avec une infiltration de la graisse intra et rétro péritonéale.

Cytoponction - biopsie

Aucun des aspects échographiques rencontrés au cours de la tuberculose ganglionnaire ne présente à la fois une sensibilité et une spécificité élevées [10, 18, 14]. 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 tomographiques 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 [10, 14]. L'utilisation combinée de l'échographie et de la cytoponction a montré sa faisabilité et son efficacité [13, 19].

Sa performance diagnostique au cours des adénopathies métastatiques est élevée avec une sensibilité qui varie de 77 à 98% et une spécificité de 97 à 100% chez les opérateurs expérimentés [10, 13, 20]. 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 caséuse avec des débris cellulaires, lymphocytes, cellules épithélioïdes en amas et parfois cellules géantes de Langerhans [4, 21, 22, 23]. Plus fine est l'aiguille utilisée (25-27G), meilleure est la performance diagnostique [24]. En effet, les aiguilles de gros calibre sont responsables d'adéno-grammes hémorragiques, d'interprétation difficile, à l'origine d'une augmentation des faux négatifs [24].

En cas de nécrose, la ponction-aspiration à l'aiguille fine doit être effectuée dans le même temps, et le matériel prélevé adressé pour un examen bactériologique à la recherche de mycobactéries. La sensibilité est de 77% et la spécificité de 93% [4]. La valeur diagnostique de la PCR combinée à la cytoponction est supérieure [4, 14]. Ainsi, dans l'étude de Kim et al [25] alors que la sensibilité, spécificité, VPP, VPN et valeur diagnostique de l'échographie sont respectivement de 93,5%-76,5%-70,7%- 95,1% et 82,9%, elles sont de 64,5% -98,0% - 95,2% - 82,0% 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.

En cas de négativité de la cytoponction, la ponction-biopsie percutanée sous guidage échographique peut être proposée. Le matériel prélevé sera fixé et destiné à l'étude histologique et à la PCR.

L'adénectomie reste le dernier recours en l'absence de

diagnostic de certitude.

Conclusion

Les adénopathies cervicales tuberculeuses ont une présentation polymorphe qui pose le problème de diagnostics différentiels avec les adénopathies réactionnelles, les adénites infectieuses non spécifiques, les autres granulomatoses et les adénopathies tumorales, métastatiques ou lymphomateuses.

En l'absence d'éléments de certitude cliniques, biologiques et bactériologiques, l'imagerie, essentiellement l'échographie et la tomodensitométrie, s'attachent à apporter des éléments à haute valeur d'orientation diagnostique.

L'association d'adénopathies à différents stades évolutifs et les formes liquidiennes cloisonnées avec la présence d'œdème des tissus avoisinants et de trajets fistuleux orientent vers l'origine tuberculeuse.

Néanmoins, le diagnostic de certitude passe souvent par la cytoponction à l'aiguille fine, éventuellement couplée à la ponction-aspiration et à la PCR, et peut nécessiter le recours à la biopsie percutanée.

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 - Guinchard AC, Pasche P. Lymphadénite tuberculeuse cervicale et réaction paradoxale : diagnostic et traitement. *Rev Med Suisse* 2012 ; 8 : 1860-5
- 5 - 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
- 6 - Nwawka OK, Nadgir R, Fujita A, Sakai O. Granulomatous disease in the head and neck: developing a differential diagnosis. *Radiographics* 2014; 34:1240–56
- 7 - Lee Y, Park KS, Chung SY. Cervical tuberculous lymphadenitis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 8:370-5.
- 8 - 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
- 9 - Steinkamp HJ, Hosten N, Richter C, Schedel H, Felix R. Enlarged Cervical Lymph Nodes at Helical CT. *Radiology* 1994; 191:795-798
- 10 - 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
- 11 - Ahuja A, Ying M, King W, Metreweli C. A practical approach to ultrasound of cervical lymph nodes. *J LaryngolOtol* 1997; 111:245–256, A
- 12 - 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
- 13 - Monnet O, Cohen F, Lecorreller T, Vidal V, Jacquier A, Gaubert JY, Bartoli JM, Moulin G. Adénopathies cervicales. *J Radiol* 2008 ;89 : 1020-36
- 14 - Park JH, Kim DW. Sonographic Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis in the Neck. *J Ultrasound Med* 2014; 33:1619–26
- 15 - 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. *ClinRadiol* 1995;50:391–5
- 16 - Reede DL, Bergeron. Cervical Tuberculous Adenitis: CT manifestations. *Radiology* 1985; 154: 701-4
- 17 - 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
- 18 - 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
- 19 - 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
- 20 - Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ, Verwoerd CD, van Overhagen H, Lameris JS, Knegt P. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of neck nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:402–404
- 21 - Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis : Epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:350-62
- 22 - 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
- 23 - 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
- 24 - 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
- 25 - 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.

Cytoponction à l'aiguille fine

Adnene Moussa¹, Faten Hammedi¹, Sarra Fouli¹, Lamia Laagueb¹, Jamel Koubaa², Nabil Driss³, Abdelfatteh Zakhama¹

¹ Service d'Anatomie & Cytologie Pathologiques, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

² Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

³ Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, Hôpital Tahar Sfar, Mahdia, Tunisie

Introduction

Un accroissement a été noté dans l'incidence de la tuberculose extrapulmonaire (TEP) dans les pays en voie de développement mais aussi dans les pays développés depuis le milieu des années 80. Ceci a été concomitant avec l'avènement de l'infection au VIH. La tuberculose ganglionnaire constitue la manifestation la plus fréquente de la TEP avec un taux moyen de 35%. (1, 2) De nombreux moyens de diagnostic ont été préconisés pour la confirmation de la lymphadénite tuberculeuse comme la culture, l'examen histopathologique des ganglions excisés, la cytoponction à l'aiguille fine (CPAF) et la réaction de polymérisation en chaîne (PCR).

Les ganglions atteints sont souvent superficiels et par conséquent facilement accessibles à une cytoponction qui 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. (3) La culture représente le gold standard mais elle est chronophage et nécessite une technique rigoureuse. La PCR est très sensible mais onéreuse et exige un plateau technique et un personnel qualifié. (2)

Comme en histologie, le diagnostic cytologique de la tuberculose ganglionnaire repose sur la reconnaissance des granulomes épithélioïdes et de la nécrose caséeuse. (1)

Le but de notre travail est d'évaluer la rentabilité de la CPAF et de la valider comme moyen diagnostique de première ligne dans les pays en voie de développement comme le notre.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive dans laquelle nous avons inclus les dossiers de tous les patients qui présentaient des adénopathies cervicales chroniques et qui ont bénéficié de cytoponction ganglionnaire confirmant ou suspectant le diagnostic de tuberculose ganglionnaire, durant une période de 8 ans allant du 1er janvier 2005 au 31 Décembre 2012. La cervicotomie dans un but diagnostique, avec prélè-

vement ganglionnaire, a été réalisée dans les cas où la cytoponction n'était pas concluante et en l'absence de preuve bactériologique.

Les patients étaient régulièrement suivis pendant une durée minimale de 7 mois.

N'étaient pas inclus dans cette étude les malades qui avaient une tuberculose ganglionnaire confirmée mais qui :

- Étaient perdus de vue précocement.
- N'ont pas eu une cytoponction au cours de la démarche diagnostique.

Nous avons utilisé des aiguilles de 25 gauges (0,5 mm de diamètre) et 15 mm de longueur. La cytoponction a été faite sans aspiration avec un à trois passage(s) par ganglion ponctionné. Les étalements réalisés ont été séchés à l'air et colorés par le May Grünwald Giemsa (MGG).

Pour les patients qui ont eu une biopsie, une adénectomie ou un «curage» ganglionnaire nous avons confronté les données de la cytologie à l'histologie définitive permettant ainsi d'évaluer les taux de concordances, discordance et de juger de l'efficacité diagnostique de la CPAF.

Résultats

Durant la période d'étude, ont été colligés 199 cas qui répondaient aux critères d'inclusion avec une incidence moyenne de 28,7 cas par an (extrêmes : 21-39 cas/an). L'âge moyen de nos patients était de 34 ans (extrêmes : 2-88 ans).

Il y avait une prédominance féminine avec 136 femmes et 63 hommes et un sex-ratio de 0,46. La tranche d'âge 20 - 40 ans était la plus touchée dans les deux sexes. Les adénopathies étaient cervicales dans 94% des cas, souvent uniques (60%), avec une prédominance de la localisation jugulo-carotidienne (46%). Leur taille moyenne était de 3 cm (extrêmes : 2,5 - 10 cm).

Un diagnostic cytologique de tuberculose a été posé dans 183 cas (92%). Un diagnostic de lymphadénite réactionnelle a été rendu dans les autres cas (16 cas : 8%).

Ces derniers cas non représentatifs ainsi que les cytoponctions non contributives ont été exclus de l'évaluation de la rentabilité de la CPAF.

Les résultats de la cytoponction ont été subdivisés selon

leur aspect cytologique en 3 catégories :

- Type I : Granulomes épithélioïdes avec ou non des cellules géantes multinuclées sans nécrose caséuse : 46 cas (25%) (Fig. 1)
- Type II : Nécrose caséuse avec granulomes épithélioïdes : 72 cas (39%) (Fig. 2a, 2b)
- Type III : Nécrose d'allure caséuse avec parfois des éléments inflammatoires divers sans granulomes épithélioïdes : 65 cas (36 %). (Fig. 3)

Le type II permet de rendre un diagnostic de certitude alors que les autres types incitent à éliminer une tuberculose probable par de nouvelles cytoponctions et/ou la confrontation aux données cliniques, bactériologiques et évolutives.

Dans notre expérience, le recours à la coloration de Ziehl sur les étalements cytologiques n'a pas été contributif.

Une étude histologique a été réalisée dans 82 cas (41,2%) soit dans un but diagnostique sur prélèvement ganglionnaire (64 cas) ou dans un but thérapeutique dans les cas résistants au traitement médical (18 cas). L'examen histologique avait confirmé la tuberculose dans 74 cas (90,3%). Dans les 8 cas restants (9,7%), le diagnostic était une toxoplasmose dans 3 cas, une sarcoïdose dans 2 cas, un adénophlegmon dans 2 cas et une mycobactériose atypique dans un cas. Tous nos cas faux positifs appartenaient aux cas de type I et III. Le groupe des cas de type II ne comportait aucun faux positif.

Ainsi, La confrontation des réponses de la cytologie

avec l'histologie donne les résultats suivants :

- Une sensibilité de 98% (qui serait de 100% si on tient compte seulement des cas du type II)
- Une valeur prédictive positive de 96%.

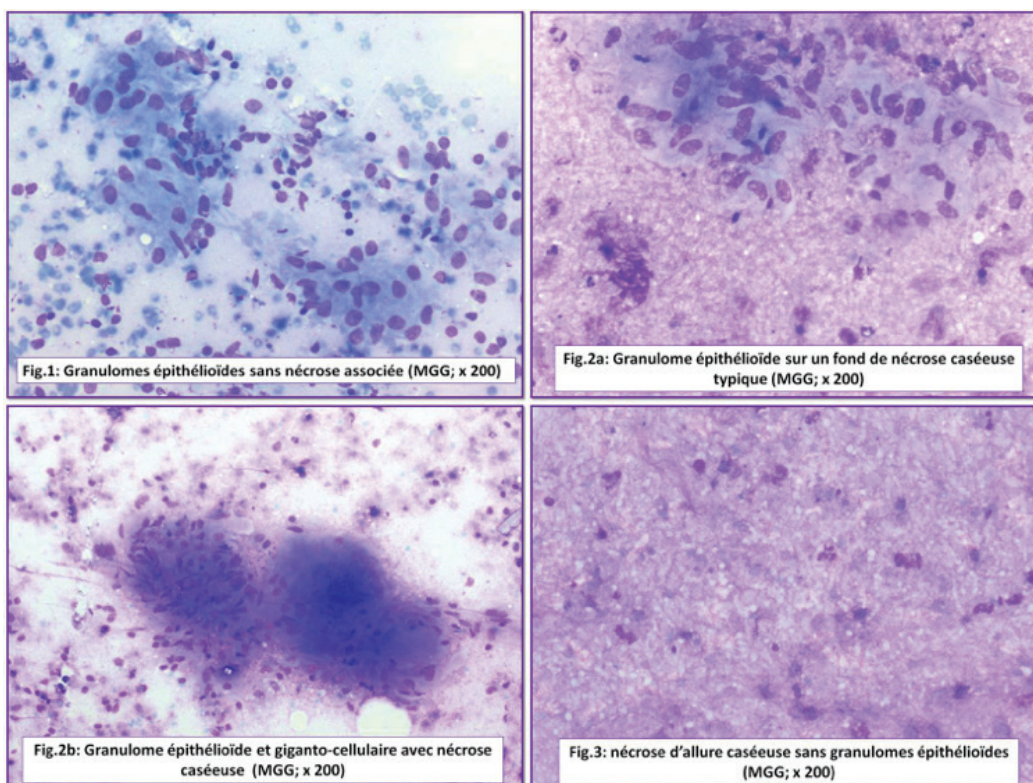
Discussion

La tuberculose représente l'étiologie la plus fréquente des adénopathies périphériques, en particulier cervicales, dans les pays endémiques atteignant 60% des cas en Inde (3, 4). En Tunisie, cette fréquence varie entre 35% dans notre recrutement et 67% dans la série de Ben Rejeb et al. (5). La démarche diagnostique devant ces adénopathies, en particulier dans les pays à faibles ressources et endémiques de tuberculose, a vu la CPAF s'imposer comme la première technique d'investigation en raison de sa simplicité, son faible coût et sa fiabilité (1).

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 notre pratique :

- **Type I:** Granulome épithélioïde sans nécrose (figure 1)
- **Type II:** Nécrose et granulome épithélioïde (figure 2a,2b)
- **Type III:** Nécrose sans granulome épithélioïde (figure 3)

D'autres auteurs rajoutent une quatrième catégorie de



cellules épithélioïdes isolées (7) ou de nécrose «atypique» riche en polynucléaires ou en macrophages spumeux (3).

Un cytodagnostic certain de tuberculose, comme en histologie, repose sur la présence de granulomes épithélioïdes associés à de la nécrose caséuse 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% (1, 6).

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, (8) les taux de faux positifs varient entre 1% et 15% (9,7 % dans notre série). Les granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséuse 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 caséuse 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 (3) 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 % (1, 3, 6).

Dans notre expérience, nous étions frustrés par un rendu quasi nul de cette coloration sur nos étalements cytologiques (s'agit-il d'un problème technique ou de véritables formes pauci-bacillaires?).

La biologie moléculaire constitue actuellement une alternative diagnostique dans les cas difficiles.

Portillo-Gomez (9), dans une étude portant sur 286 malades, a montré que la PCR est hautement spécifique pour l'identification de *Mycobacterium tuberculosis* à partir d'une grande variété d'échantillons. La spécificité était de 100% et la sensibilité était de plus de 90% dépassant largement la spécificité et la sensibilité des méthodes conventionnelles.

La PCR peut être réalisée sur des produits de cytoponction.

Toutefois, la sensibilité était plus importante lorsque la PCR a été réalisée sur des prélèvements biopsiques (68%) que sur les prélèvements cytologiques (55%) (10).

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.

Dans ce cas, la ponction peut intéresser la zone saine du parenchyme ganglionnaire et ne pas ramener de cellules épithélioïdes ni de nécrose caséuse. On peut aussi avoir un faux négatif lorsqu'on ponctionne un ganglion réactionnel non atteint chez un patient tuberculeux (tels les cas étiquetés « lymphadénite réactionnelle » dans notre série (8%)). La ponction de différents ganglions chez un patient présentant une polyadénoopathie pourrait diminuer aussi le nombre de faux négatifs. La négativité peut aussi être expliquée par la présence de fibrose dans les lésions caséo-fibreuses ou fibreuses séquellaires.

Dans ces cas, le matériel ramené par cytoponction peut être insuffisant et de ce fait non contributif. 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.

Conclusion

Un diagnostic rapide et fiable de tuberculose ganglionnaire peut être fait sur un matériel de CPAF. Ceci permet dans les pays à ressources limitées comme le notre, de réduire la morbidité et de diminuer le coût de la prise en charge.

Références

1. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries*. 2012;12(1):6-12.
2. Hemalatha A, Shruti P, Kumar MU, Bhaskaran A. Cytomorphological patterns of tubercular lymphadenitis revisited. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(3):393-6.
3. 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.
4. Khajuria R, Goswami KC, Singh K, Dubey VK. Pattern of Lymphadenopathy on Fine Needle Aspiration Cytology In Jammu. *JK Science*. 2006;8(3):158-60.
5. Ben Rejeb H, Rammeh, S, Aloui S, Hergli I, Znaidi N, Zidi YSH, Kourda N, Farah F, Ferjaoui M, Zermani R. Évaluation de la rentabilité de la cytoponction à l'aiguille fine dans le diagnostic de tuberculose ganglionnaire sur une série de 250 cas. *Ann Pathol*. 2012;32(5 Suppl):S162.
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. Abdissa K, Tadesse M, Bezabih M, Bekele A, Apers L, Rigouts L, Abebe G. Bacteriological methods as add on tests to fine-needle aspiration cytology in diagnosis of tuberculous lymphadenitis: can they reduce the diagnostic dilemma? *BMC Infect Dis*. 2014;31,14:720.
9. Portillo-Gomez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and efficient detection of extra-pulmonary Mycobacterium tuberculosis by PCR analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(4):361-70.
10. Singh KK, Muralidhar M, Kumar A, Chattopadhyaya TK, Kapila K, Singh MK et al. Comparison of in house polymerase chain reaction with conventional techniques for the detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in granulomatous lymphadenopathy. *J Clin Pathol* 2000; 53:355-61.

Diagnostic anatomopathologique

Ehsen Ben Brahim, Aschraf Chadli

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Habib Thameur, Faculté de médecine de Tunis, Université Tunis El Manar.

Introduction

La tuberculose ganglionnaire pose un véritable challenge diagnostique pour le pathologiste.

En effet, malgré la rentabilité diagnostique de la cytologie, cette méthode reste opérateur dépendant, avec recours dans 58 à 93% des cas à l'examen anatomopathologique du ganglion qui constitue le « Gold Standard » du diagnostic histologique (1, 2).

Le diagnostic anatomopathologique met en évidence des lésions dues aux réactions d'immunité cellulaire induites par la présence du bacille de Koch (BK) humain (*Mycobacterium Tuberculosis*) (3). 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 (4).

L'objectif de ce travail est de présenter les moyens diagnostiques anatomopathologiques de la tuberculose ganglionnaire.

Données étiopathogéniques

Les mycobactéries sont des bacilles aérobie, non mobiles, avec une paroi cireuse lui permettant de conserver une teinte rouge après traitement à l'acide. Ce bacille est constitué de trois fractions :

- polysaccharidique, responsable de la réaction inflammatoire initiale à polynucléaires,
- protéique, qui agit comme antigène et donne la nécrose caséuse
- lipidique, qui déterminent surtout les réactions épithélioïdes et géantocellulaires.

La lyse du BK libère ces fractions et donnent des lésions spécifiques, mais son pouvoir à échapper à l'élimination par les macrophages, ainsi que sa capacité d'induire une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire explique son potentiel de destruction tissulaire (5).

Prélèvement ganglionnaire

L'analyse anatomopathologique doit porter sur une pièce d'adénectomie totale permettant d'explorer la quasitotalité du ganglion (6). Elle est indispensable au diagnostic si le résultat cytologique est douteux et/ou l'examen bactériologique est négatif. Une biopsie partielle est proscrite, 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 sans séquelles.

La pièce opératoire doit être mise dans du formol mais pas dans du liquide de Bouin qui altère l'alcool-acido-résistance du BK (1).

Données macroscopiques

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

Cette nécrose peut se dessécher, se calcifier ou au contraire se ramollir, prenant l'aspect d'un pus grumeleux. Elle peut cependant manquer et la surface de section montre alors plusieurs petits nodules transparents au sein du parenchyme ganglionnaire (5).

Données histopathologiques

Différentes variétés histopathologiques peuvent être individualisées. On distingue principalement la lymphadénite tuberculeuse caséuse et la lymphadénite tuberculeuse granulomateuse épithélioïde et géantocellulaire (7).

La forme caséuse se caractérise par la présence de larges plages de nécrose souvent confluentes, pouvant occuper et détruire tout un ganglion. Cette nécrose apparaît comme une masse homogène, acellulaire, sans structure reconnaissable, très éosinophile (figure 1).

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 caséuse, adoptant une disposition palissadique et réalisant la forme caséofolliculaire. Des cellules géantes multinucléées de type Langhans s'associent aux cellules épithélioïdes. Des lymphocytes essentiellement T s'insinuent entre les cellules épithélioïdes (figure 2).

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

Quant à la forme granulomateuse, appelée encore

«folliculaire» épithélioïde et gigantocellulaire, elle se caractérise par la présence de multiples granulomes de taille variable, arrondis, faits de cellules épithélioïdes avec des cellules géantes de type Langhans. Certains granulomes sont occupés par une ébauche de nécrose caséuse, réalisant ainsi une tuberculose avec caséification minimale (6).

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-Neelson, faisable sur coupes histologiques, permet la mise en évidence du BK dans 21,5 à 53,9% des cas (7, 8).

Cette coloration est utile pour des germes ayant une paroi épaisse, à composante lipidique résistante aux colorants aqueux (Gram) et à la décoloration par l'acide alcoolique.

Ces germes sont colorés par la carbofuchisine qui est un mélange de fuchisine (chlorure de pararosaniline comprenant au minimum 88% de substance colorante) et de phénol basique mais résistent à l'action décolorante de l'alcool acide (éthanol additionné d'acide chlorhydrique ou lactique): ils sont dits acido-alcool-résistants (bacilles: BAAR) et prennent une teinte rouge dans un fond bleu à vert pâle (figure 3) (8).

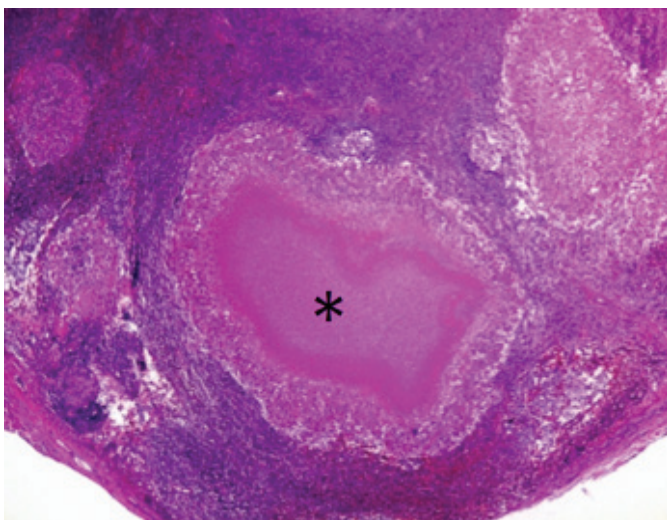


Figure 1 :

Tuberculose caséofolliculaire : le follicule est centré par une nécrose caséuse
(*): (hématoxyline-éosine x 200)

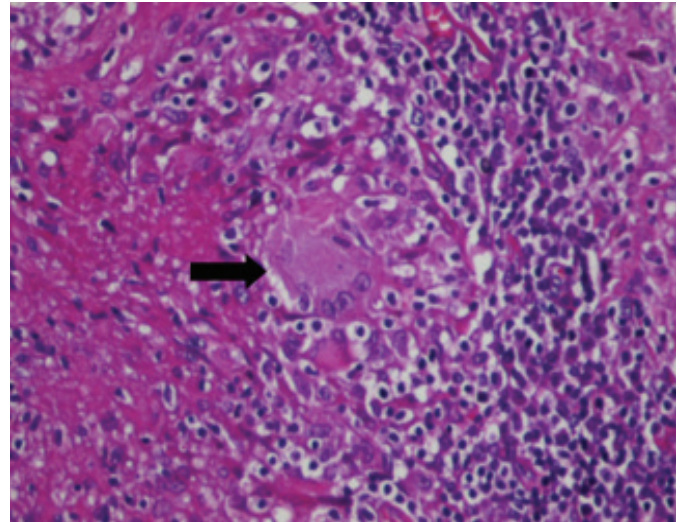


Figure 2 :

Au fort grossissement : couronne de cellules épithélioïdes avec une cellule géante (flèche) agencées autour de la nécrose caséuse (hématoxyline-éosine x 400)

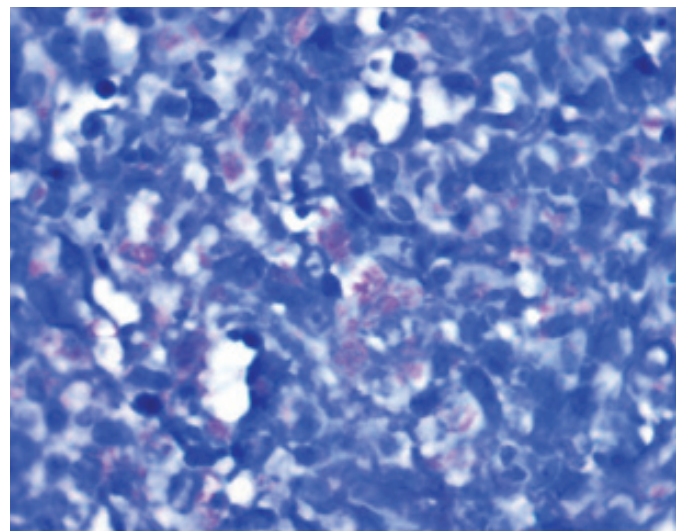


Figure 3 :

Coloration de Ziehl-Neelsen: le bacille, intrahistiocytaire prend une teinte rouge dans un fond bleu (x 1000)

Selon la variété histopathologique, la probabilité de mettre en évidence des BAAR est plus élevée dans les formes caséo-folliculaires (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 le type folliculaire (8).

Conclusion

L'adénectomie constitue le prélèvement le plus rentable pour le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire. En l'absence de la nécrose caséuse, caractéristique de la tuberculose, ou dans les formes folliculaires avec nécrose minime, le recours à la coloration spéciale de Ziehl-Neelsen peut être contributif.

Cependant, cette technique, peu spécifique et peu sensible, est souvent difficile à réussir (1).

Actuellement, l'amplification génétique par polymérisation en chaîne (PCR) peut être réalisée sur des coupes histologiques fixées et incluses en paraffine avec une sensibilité de 63,4%, et une spécificité de 96,9% (9). Cette technique pourrait être très bénéfique dans les cas litigieux où les lésions peuvent simuler morphologiquement un granulome tuberculoïde telles la sarcoïdose, la maladie de griffure de chat, les mycoses, les mycobactérioses atypiques... (10).

Références

1. Groupe de Travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose Rev Mal Respir 2003 ;20 :7S37-40.
2. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, Magnussen H, Detlef K. Assessment of lymph node tuberculosis in Northern Germany : a clinical review. Chest. 2002;121:1177-82.
3. 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.
4. Marrakchi C, Maaloul I, Lahiani D, Hammami B et al. Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie. Med Mal Infect. 2010; 40:119-22.
5. Samuelson J. Maladies infectieuses. In : Cotran RS, Kumar V, Collins T, dir. Robbins Anatomie Pathologique. Bases morphologiques et physiopathologiques des maladies. Italie: PiccinNuova-Libraria S.p.A : 2000. p. 401-88.
6. Audouin J, Diebold J, Le Tourneau A, Molina T. Pathologie-ganglionnaire non tumorale. France: Elsevier Masson ; 2007.
7. Mfinanga SG, Sviland L, Chande H, Mustafa T, Morkve O. How does clinical diagnosis of mycobacterial adenitis correlate with histological findings? East Afr J Public Health. 2007;4:47-50.
8. Sando Z, Kamga GH, Fewou A, Kabeyene Okono A et al. Apport de la Coloration de Ziehl-Neelsen sur Coupes Histologiques dans le Diagnostic de Tuberculose Ganglionnaire. HealthSci. Dis: 2015 ;16 :1-4.
9. Linasmita P1, Srisangkaew S, Wongsuk T, Bhongmakapat T, Watcharananan SP Evaluation of real-time polymerase chain reaction for detection of the 16S ribosomal RNA gene of Mycobacterium tuberculosis and the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in a country with a high tuberculosis incidence. Clin Infect Dis. 2012;55:313-21.
10. Diebold J, Camilleri JP, Reynes M, Callard P. Anatomie pathologique générale. 2ème Ed. JB Baillière Les formes étiologiques de l'inflammation. Ed Médicales internationales, 198.

Diagnostic bactériologique

Leila Slim-Saidi, Asma Ghariani, Emna Mehiri-Zeghal

Laboratoire de microbiologie, Hôpital Abderrahmane Mami de Pneumologie. Ariana. Tunis. Faculté de Pharmacie de Monastir. Tunisie

Introduction

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose constitue le diagnostic de certitude de la maladie. Il repose sur la mise en évidence des bacilles directement à partir des prélèvements ou après mise en culture.

Le diagnostic bactériologique classique repose sur l'examen microscopique, la culture et l'identification phénotypique des bacilles.

Au cours des dix dernières années, de nouvelles techniques de diagnostic ont vu le jour et ont permis d'augmenter la sensibilité et la rapidité de ce diagnostic.

Parmi ces techniques, les outils de biologie moléculaire permettent d'identifier les cas de tuberculose pulmonaires essentiellement et surtout de détecter rapidement les résistances aux antituberculeux.

La tuberculose ganglionnaire reste difficile à diagnostiquer, du fait de deux principales raisons : la difficulté d'obtenir des échantillons cliniques représentatifs d'une part et du caractère paucibacillaire de ces prélèvements d'autre part.

Aussi les méthodes les plus sensibles sont les plus indiquées pour étayer le diagnostic. Les mycobactéries du complexe tuberculosis sont des bactéries à croissance lente, qui ne cultivent pas sur les milieux de bactériologie usuels nécessitant des milieux spécifiques tels que le milieu de Lowenstein Jensen, le milieu de Coletso ou des milieux liquides supplémentés en facteurs de croissance particuliers.

Les espèces impliquées dans la tuberculose ganglionnaire sont *M. tuberculosis* et *M. bovis*; toutefois d'autres mycobactéries dites atypiques ou non tuberculeuses (MNT) responsables de mycobactérioses sont décrites et posent le problème de diagnostic différentiel avec le complexe tuberculosis.

Les méthodes bactériologiques à mettre en œuvre dans le diagnostic de la tuberculose quelle que soit sa localisation, comprennent la recherche des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) par l'examen micros-

copique, l'amplification génique, la mise en culture sur milieux spécifiques, l'identification par les méthodes moléculaires ou phénotypiques des bacilles isolées et les tests de sensibilité aux antituberculeux.

Nature des prélèvements et conditions d'acheminement

Le prélèvement consiste en une biopsie et/ou une ponction ganglionnaire réalisées dans des conditions de stérilité rigoureuses.

En cas de biopsie, le prélèvement destiné à l'analyse bactériologique est placé dans un tube stérile sec et envoyé directement au laboratoire; quelques gouttes d'eau distillée stérile sont ajoutées pour éviter la dessiccation si le fragment est petit ou le transport différé. Il faut absolument éviter la contamination par l'eau de robinet ou d'autres liquides pouvant contenir des mycobactéries de l'environnement.

Il faut également éviter l'ajout de conservateur ou de liquide fixateur. Les échantillons sont gardés à +4°C en attendant leur manipulation.

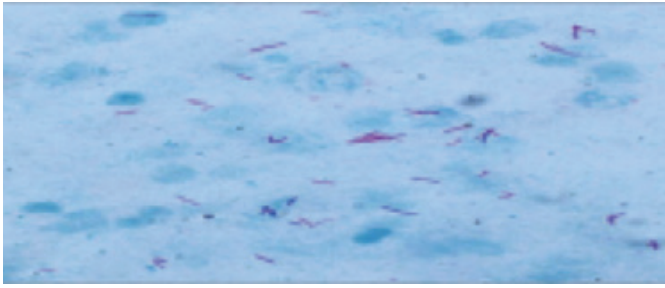
Diagnostic direct

Examen microscopique

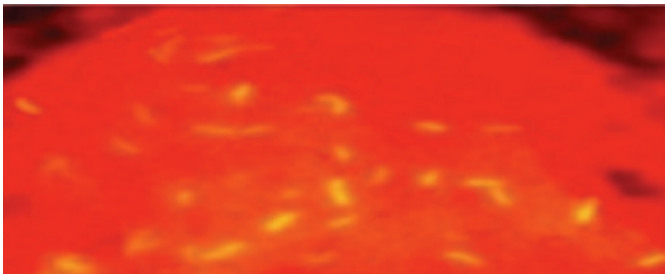
Il constitue la première étape du diagnostic de la tuberculose et est basé sur la classique coloration de Ziehl ou la coloration fluorescente à l'auramine mettant en évidence des bacilles acido-alcool-résistants ou « BAAR » (Figure 1).

Cette dernière technique est actuellement la plus indiquée, les microscopes à fluorescence ayant bénéficiés d'une nouvelle technologie, les lampes LED (light emitting diode) rendant l'examen plus sensible.

Toutefois, du fait du caractère paucibacillaire des prélèvements ganglionnaires la sensibilité de la microscopie dépasse rarement les 40%.



A. Coloration de Ziehl Neelsen. Microscope optique (x100)



B. Coloration à l'auramine. Microscope à immunofluorescence (x40)

Figure 1 :

Examen microscopique : bacilles acido-alcooloo résistants après coloration de Ziehl (A) et à l'auramine (B)

Tests de biologie moléculaire

Ils se font sur des ponctions ou broyats de ganglion ou de biopsie. Ils constituent un examen complémentaire dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire et peuvent être recommandés comme argument de diagnostic additionnel pouvant augmenter les chances de confirmer rapidement une tuberculose.

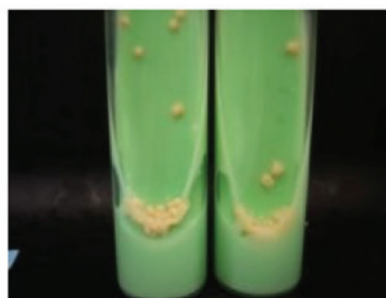
De nombreuses techniques d'amplification géniques manuelles ou automatisées sont décrites et ont pour principe d'augmenter le nombre de copies d'un segment d'acide nucleique (ADN ou ARN) spécifique de manière à rendre possible sa détection.

Parmi les méthodes actuellement validées par l'OMS, une technique de PCR en temps réel automatisée (Xpert MTB/RIF) permet de réaliser le diagnostic en 2 heures. Sur les prélèvements ganglionnaires comparativement à la culture sa sensibilité moyenne est de 84,9% et sa spécificité est de 99,2% [1,2]. Ces automates sont actuellement disponibles et fonctionnels en Tunisie dans 2 laboratoires. Dans une étude multicentrique tunisienne réalisée en 2013 chez 174 patients suspects de tuberculose ganglionnaire, la technique Gen Xpert MTB/RIF avait une sensibilité de 77% alors que la microscopie était positive dans seulement 23,6% des cas. [3] Cependant il faut souligner qu'un test moléculaire négatif quel que soit la technique utilisée n'exclut pas le diagnostic de tuberculose ; la présence d'inhibiteurs dans les ponctions ou biopsies ganglionnaire seraient à l'origine de ces résultats faux négatifs.

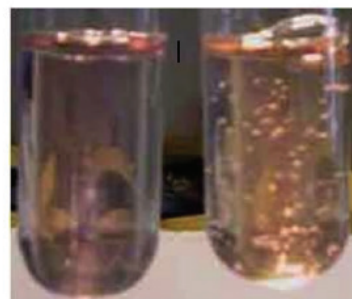
La culture

La culture reste la méthode de référence dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire. Elle permet de confirmer les cas, d'identifier la mycobactérie en cause et de déterminer la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées.

Cependant en raison de la croissance lente des mycobactéries, le résultat des cultures n'est obtenu qu'après plusieurs semaines. Sur milieux de Lowenstein Jensen, milieu le plus couramment utilisé, les colonies apparaissent en 4 à 8 semaines et plus sur ces prélèvements généralement pauvres en bacilles, et ont un aspect caractéristique (Figure 2). Les cultures en milieu liquide selon des méthodes manuelles (MGIT: Mycobacterium-growthindicator tube) ou automatisées (Bactec960 TB, BacT/Alert, Versa TREK) permettent de raccourcir les délais diagnostiques en moyenne à 14 jours et améliorent la sensibilité de la culture de 10 à 20% [4,5,6]



A-Culture sur milieu de Lowenstein Jensen



B-Culture sur milieu MGIT

Figure 2 :

Aspect des cultures en milieu solide et liquide

Une étude réalisée dans notre laboratoire en 2010 a permis de montrer que l'utilisation des milieux MGIT en manuel améliorait les résultats des cultures de 41% avec une diminution des délais de cultures de 13 jours passant d'une moyenne de 27 jours en milieu de Lowenstein Jensen à 11 jours en milieu liquide. [7]

Identification des espèces

L'implication des mycobactéries «atypiques» dans la tuberculose ganglionnaire rend nécessaire l'identification des espèces isolées et permet de les différencier des espèces du complexe tuberculosis ; cette identification permet aussi de caractériser *M. bovis* et de préciser sa place comparativement à *M. tuberculosis* dans les pays où la tuberculose bovine n'est pas encore maîtrisée.

Les techniques d'identification classiques s'appuient sur l'étude des caractères biochimiques ou culturels et nécessitent plusieurs semaines d'incubation. Actuellement, des tests antigéniques ou moléculaires (hybridation, amplification génique) beaucoup plus rapides permettent de réaliser cette identification.

En Tunisie, selon les données de deux laboratoires centraux (laboratoire de microbiologie de l'hôpital A. Mami de pneumologie de l'Ariana et laboratoire de l'hôpital Hédi Chaker Sfax), *M. bovis* serait responsable de 76% des cas de tuberculose ganglionnaire bactériologiquement documentée [3].

Les différentes étapes du diagnostic bactériologique sont schématisées dans la figure 3.

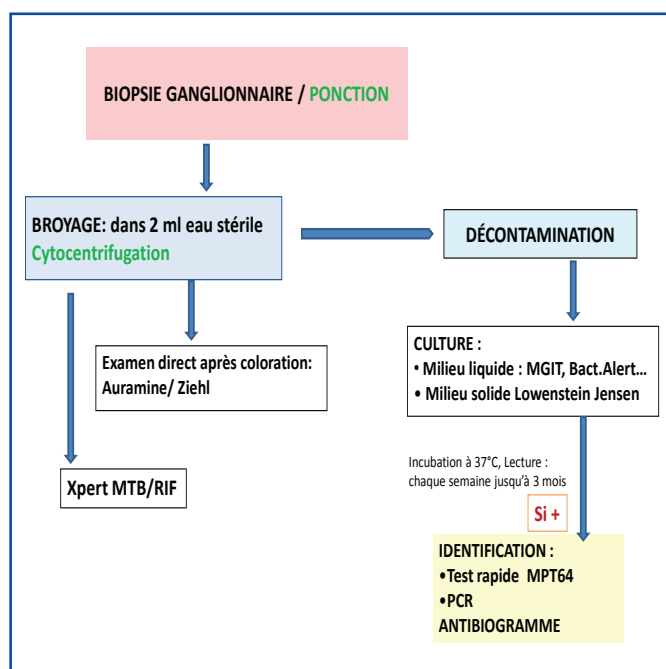


Figure 3 :

Différentes étapes du diagnostic bactériologique

Antibiogramme

L'étude de la sensibilité aux anti-tuberculeux, permet de détecter d'éventuelles résistances à la rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide. *M. bovis* est naturellement résistant au pyrazinamide. Cette étude se fait par la méthode des proportions en milieu de Lowenstein Jensen ou en milieu liquide automatisé et nécessite respectivement 4 semaines et 15 jours.

Le suivi épidémiologique de la résistance aux antituberculeux, ainsi que les enquêtes menées pour le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) en 2002 et 2011 montrent que les taux de souches multirésistantes chez les patients nouveaux cas étaient respectivement de 1,14% et 0,84% alors que chez les patients déjà traités ils étaient de 12% et 11,72% [8]. Concernant les localisations ganglionnaires de rares cas de résistance ou de multirésistances sont décrits.

Conclusion

Bien que le diagnostic bactériologique de la tuberculose ganglionnaire puisse être long et laborieux, il constitue le seul moyen de confirmer avec certitude la maladie et de suivre son évolution épidémiologique. L'association des différents tests diagnostiques permet d'améliorer la sensibilité du diagnostic et de raccourcir ses délais.

Références

- [1] - World Health Organisation- Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children- Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16. Geneva, Switzerland : WHO, 2013.
- [2] - Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Boehme C and Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol* 2011 ;49(4) :1202-1204
- [3] - A. Ghariani et al. Diagnosis of lymph node tuberculosis using the GeneXpert MTB/RIF in Tunisia. *Int.J.Mycobacteriol.*(2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.05.011>
- [4] - Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Métaanalyse of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 2004;42:2321-5
- [5] - World Health Organisation. The use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income setting. Geneva, Switzerland: WHO; 2007 www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index3.html
- [6] - D. Hilleman, E. Richter, S. Rüsç-Gerdes. Use of the BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube960 Automated System for Recovery of Mycobacteria from 9,558 Extrapulmonary Specimens, Including Urine Samples. *J Clin Microbiol* 2006;44:4014-4017
- [7] - A. Ghariani, L. Essalah, S. Mahdhi, E. Berrich, E. Mehiri-Zghal, NL. Slim-Saidi Improvement of extra-pulmonary tuberculosis diagnosis by liquid culture systems mycobacteria growth indicator tube (MGIT) in a developing country laboratory. Abstract- 42rd Union World Conference on Lung Health; Lille 26-30 Octobre 2011
- [8] - L. Slim-Saidi, D. Gamara, F. Messaadi, A. Ghariani, F. Fourati, K. Hili, E. Mehiri, L. Glenza, D. Falzon, A. Bassili, S. Baghdadi, DM. Cirillo, M. Hsairi .Tuberculosis drug resistance survey in tunisia - 2011-2012 Abstract - 43rd Union World Conference on Lung Health Kuala Lumpur Malaysia 13-17 Novembre 2012

Bilan biologique

Ines Riahi

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale Hôpital Menzel Bourguiba Tunisie

Introduction

Le bilan biologique a un intérêt à la fois pronostic 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.

Numération formule sanguine

L'atteinte des organes hématopoïétiques au cours de la tuberculose est rare, on cherche habituellement l'atteinte de 2 ou 3 lignées à type d'anémie, de leucopénie et/ou de thrombopénie (1).

L'atteinte la plus fréquente est l'anémie, 69% dans l'étude prospective tunisienne de Tritar et al (1). Sa prévalence peut varier de 32% à 96% selon les séries (2).

Il s'agit le plus souvent d'une anémie normochrome normocytaire : 35,5% des cas versus 30,4% d'anémie hypochrome microcytaire dans l'étude de Atomsa et al comparant les paramètres hématologiques de sujets tuberculeux, au moment du diagnostic, à ceux de sujets contrôles sains. Le taux moyens d'hémoglobine était significativement inférieur chez les tuberculeux que dans le groupe contrôle ($p=0,001$) (3).

L'anémie, présente au moment du diagnostic, est associée à un retard de stérilisation des expectorations sous traitement (4).

La thrombocytose est la deuxième anomalie observée sur l'hémogramme suivie de l'hyperleucocytose (1).

La thrombocytose est plus commune chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire. En effet au début du processus tuberculeux il existe une importante activité pro-inflammatoire des cytokines (IFN- γ & TNF- α) qui stimule la phase d'expression protéique et la thrombocytose (3).

La thrombocytose est significativement associée à la positivité des prélèvements à *M Tuberculosis*. Elle apparaît comme une information supplémentaire en faveur du diagnostic (5).

La thrombocytopénie est, elle, plus tardive et l'apanage des formes disséminées et miliaires (3).

Atomsa et al ont mis en évidence un taux significativement plus élevé de leucocytes et de granulocytes parmi les patients tuberculeux comparés à des contrôles sains

(3). Une neutrophilie élevée au moment du diagnostic semble prédire la lenteur de stérilisation des prélèvements biologiques (crachats) sous traitement.

La neutrophilie est plus commune chez les patients atteints d'une tuberculose active que chez les contacts sains d'après l'étude de M. Lowe et al ($p<0,001$). Elle est indépendamment associée à un risque accru de mortalité chez les tuberculeux, ceci peut être le témoin d'une charge bacillaire accrue (6).

Dans une autre étude comparant l'hémogramme de 50 sujets tuberculeux non traités à 50 sujets contrôles sains ajustés selon l'âge et le sexe, les auteurs ont mis en évidence un taux significatif de lymphopénie chez les sujets non traités (46% ; $p<0,0001$) versus une lymphocytose à 6%. La lymphopénie serait à considérer avant la lymphocytose dans l'évaluation des résultats sanguins de sujets suspects de tuberculose en particulier pulmonaire (7).

M Tuberculosis est un exemple classique de pathogène impliquant une réponse immunitaire à médiation cellulaire. La tuberculose s'associe à une baisse des taux de TCD4 et CD8 même chez les sujets non infectés par le VIH (3,8).

Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes est un test non spécifique réalisé de routine dans un large panel de pathologies. Dans la tuberculose, une VS modérément accélérée a été souvent considérée comme un argument en faveur de cette maladie cependant une VS normale n'élimine pas le diagnostic (9,10).

H. Belahssen et al ont comparé dans une étude prospective 300 tuberculeux et 150 témoins non tuberculeux afin d'évaluer l'utilité de la VS dans le diagnostic de la TBC. Il n'est apparu aucune différence significative entre les deux bras ce qui rend la VS peu contributive dans le diagnostic de tuberculose (10). Ceci est particulièrement valable chez l'enfant où la VS est normale dans un tiers des cas (11).

Certains auteurs suggèrent une élévation de la VS en réponse à l'anémie. Dans l'étude d'Oliveira et al l'élévation de la VS était le seul facteur indépendant lié à l'anémie après comparaison des paramètres cliniques et biologiques de sujet tuberculeux anémiques et non anémiques (2).

Bilan des comorbidités

La fréquence des comorbidités associées à la tuberculose n'est plus à prouver. La prise en charge de la tuberculose ne peut se faire sans le dépistage de ces facteurs de vulnérabilité supplémentaire.

Sérologie de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

Elle est proposée systématiquement, avec accord du patient pour la tuberculose pulmonaire.

En 2011 L'organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé à 8,7 million le nombre de nouveaux cas de tuberculose, parmi eux 1,4 million de décès dont 350000 ayant une coïnfection par le VIH.

L'infection par le VIH multiplie le risque de tuberculose 20 à 40 fois, de même la tuberculose est responsable de 25% des décès parmi les sujets atteints de SIDA, à travers le monde (12).

La sérologie demandée de principe dans la tuberculose pulmonaire est réservée dans la tuberculose ganglionnaire aux associations à d'autres localisations en particulier pulmonaire ou en cas de suspicion clinique.

Sérologies de dépistage des hépatites B et C

Elles sont proposées systématiquement compte tenu de leur fréquente coexistence avec la tuberculose.

L'OMS estime à 240 million le nombre d'infections chroniques par le virus de l'hépatite B de par le monde

et à 3% la proportion de la population mondiale infectée par le virus de l'hépatite C.

Une étude récente sur 429 nouveaux cas de tuberculose a mis en évidence 18,4% de coïnfection par les virus de l'hépatite B ou C. L'hépatite chronique B était associée de manière significative aux formes actives de tuberculose (13).

Dépistage du Diabète de type 2

Les patients diabétiques de type 2 ont deux fois plus de risque de développer une tuberculose que les sujets non diabétiques (12)

Dans une étude réalisée sur 5049 cas de tuberculose, le diabète de type 2 était la pathologie la plus fréquemment associée avec une prévalence dépassant celle de la population d'étude. Cette étude suggère que les tuberculeux diabétiques ont une charge bactérienne plus importante et seraient plus contagieux et pour plus longtemps que les non diabétiques (14).

Albuminémie et dépistage d'une malnutrition

Les sujets malnutris ou dénutris sont plus à risque de développer une tuberculose, de même l'état de dénutrition peut être impliqué dans les retards de guérison voire une mortalité accrue (12, 15).

L'hypoalbuminémie, l'anémie et la lymphopénie sont le reflet biologique de la malnutrition (15).

Références

- 1) Tritar F. Troubles hématologiques observés au cours de la tuberculose active. *Revue des maladies respiratoires*. 2005 ; 22 : 20.
- 2) Oliveira MG. Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2014;40(4):403-10
- 3) Dereji A. Immunological markers and hematological parameters among newly diagnosed tuberculosis patients at jimma university specialized hospital. *Ethiop J Health Sci*. 2014; 24(4):311-8
- 4) Nagu TJ. Anemia at the Initiation of Tuberculosis Therapy Is Associated with Delayed Sputum Conversion among Pulmonary Tuberculosis Patients in Dar-es-Salaam, Tanzania. *PLOS ONE* | www.plosone.org. 2014; 9 (3) : e91229.
- 5) Andrew A. Thrombocytosis Is Associated With Mycobacterium tuberculosis Infection and Positive Acid-Fast Stains in Granulomas. *Am J Clin Pathol* 2013;139:584-586
- 6) Lowe DM. Neutrophilia independently predicts death in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013; 42(6): 1752-7.
- 7) Akintunde EO. Leucocyte count, platelet count and erythrocyte sedimentation rate in pulmonary tuberculosis. *Afr J Med Med Sci*. 1995; 24(2): 131-4
- 8) Al-aska AI. CD4+ T-lymphopenia in HIV negative tuberculous patients at king khalid university hospital in riyadh, saudi Arabia. *Eur J Med Res*. 2011; 16: 285-8
- 9) Ukpe IS. Erythrocyte sedimentation rate values in active tuberculosis with and without HIV co-infection. *SAMJ*.2005. 95 (5): 427-28.
- 10) Belahsen H. Vitesse de sédimentation des érythrocytes et diagnostic de la tuberculose. *Revue des maladies respiratoires*. 2009 (26) : 140
- 11) Al-Marri MR. Erythrocyte sedimentation rate in childhood: is it still worthwhile? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(3):237-9
- 12) Marais BJ. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. *Lancet Infect Dis* 2013;13: 436-48
- 13) Nooredinwand HA. Viral hepatitis prevalence in patients with active and latent tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(29): 8920-26
- 14) Restrepo BI. Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiol. Infect.* (2007), 135, 483-91.
- 15) Okamura K. Hypoalbuminemia and Lymphocytopenia are Predictive Risk Factors for In-hospital Mortality in Patients with Tuberculosis. *Intern Med* 2013; 52: 439-44

Intradermoréaction à la tuberculine et tests de quantification de la libération d'interféron gamma

Lilia Laadhar, Maryam Kallel-Sellami

Laboratoire d'immunologie. Hôpital la Rabta. Tunis.

Introduction

La tuberculose (TBC) est l'une des maladies les plus anciennement connues et qui reste à présent, l'une des plus sérieuses menaces sanitaires mondiales. La TBC ganglionnaire représente la manifestation extrapulmonaire la plus fréquente en Tunisie (DSSB).

L'entrée en contact avec *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) n'entraîne pas automatiquement la TB maladie. En effet, cela ne survient que dans 10% des cas, une minorité éradique le pathogène et pour la plus grande majorité, l'infection demeure latente (infection tuberculeuse latente, ITL).

Intradermoréaction à la tuberculine

Le diagnostic immunologique de la TBC a longtemps reposé sur l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine mise au point par Mantoux en 1910, et qui continue à être couramment utilisée.

Cette technique consiste à injecter une mixture de protéines purifiées plus ou moins dénaturées dérivées de cultures de MTB (PPD : purified protein derivative) pour explorer l'hypersensibilité retardée induite par un contact antérieur avec MTB. Bien que ce test présente une sensibilité acceptable (60 à 75%) pour le diagnostic de la TBC ganglionnaire (Lee et al. 2013, Tatar et al. 2011), il présente cependant de multiples limites. En effet, il existe un manque de reproductibilité intra et interindividuelle ainsi qu'une très mauvaise standardisation que ce soit pour le mode opératoire ou pour l'interprétation des résultats dont le seuil de positivité diffère selon les pays et selon les individus testés.

En Tunisie, un pays considéré comme ayant une incidence intermédiaire de la TBC, une IDR est considérée comme positive lorsque l'induration au point d'injection a un diamètre supérieur à 10mm.

Le manque de spécificité représente également un inconvénient majeur de l'IDR puisque ce test ne distingue pas entre une infection à MTB et celle due à des mycobactéries environnementale y compris la souche du BCG, ce qui dans les pays où les populations sont majoritairement vaccinées, comme c'est le cas en Tunisie, cause un énorme problème. Ceci est à l'origine de réactions faussement positives.

Une baisse de la sensibilité de l'IDR est également observée quand il s'agit de sujets immunodéprimés (VIH,

cancer, traitements immunosuppresseurs...) entraînant des résultats faussement négatifs.

Tests de quantification de la libération d'interféron gamma

Au début des années 2000, et suite à la récente expansion de l'utilisation des immunosuppresseurs et des biothérapies, notamment des anti-TNF α , on a constaté un risque accru de réactivation de l'ITL au sein des malades suivant ce type de traitement. De nouvelles pistes ont été exploitées pour mettre en évidence de façon plus reproductible et surtout plus spécifique la réponse immunitaire vis-à-vis de MTB. De nouveaux tests, regroupés sous le terme générique de « tests de quantification de la libération d'interféron gamma (IFN- γ) par les lymphocytes T sensibilisés » (en anglais IGRAs ou TIGRAs : T cell-based IFN- γ Release Assays) ont été développés comme outils d'immunodiagnostic (ex-vivo) pour remplacer sinon suppléer l'IDR dans la détection de l'ITL.

Les anciennes versions de ces IGRAs utilisaient le PPD comme stimulateur antigénique. Grâce au séquençage de la totalité du génome de MTB et les travaux de génomiques comparatives, on a pu isoler une région de différenciation (RD1) qui est spécifique à MTB et absente des mycobactéries non tuberculeuses et même de la souche du BCG. Deux antigènes codés par RD1 : l'Early Secreted Antigenic Target (ESAT-6) et le Culture Filtrate Protein 10 (CFP-10) sont les nouveaux antigènes à la base de ces IGRAs.

D'ailleurs des travaux récents visant à améliorer la spécificité de l'IDR, utilisent ces mêmes antigènes à la place du PPD. Ces nouveaux tests sont en cours d'évaluation (Moradi et al. 2015, Malaghini et al. 2011).

Deux formes commerciales des IGRAs approuvées par la US Food and Drug Administration (FDA) sont disponibles, basées sur le même principe de stimulation des lymphocytes T sensibilisés mais qui diffèrent par le mode de détection et de quantification de la production d'IFN- γ . Le TSPOT.TB[®] est basé sur une technologie Elispot. Le QuantiFERON-Gold[®] dans sa plus récente version (2007) en tube (QFT-GIT), est basé sur une simple technique ELISA qui mesure la production d'IFN- γ dans le surnageant des tubes au sein desquels a eu lieu l'incubation du sang total (contenant les lymphocytes T du patient) au contact d'antigènes spécifique de MTB: ESAT-6, CFP-10 et TB7.7 (Rv2654).

Avec l'avènement de cette nouvelle famille de tests, de nombreuses études ont rapporté une supériorité du QFT-GIT par rapport à l'IDR notamment en termes de spécificité dans le cadre particulier de l'ITL.

Contrairement à l'ITL, l'intérêt de ces tests dans le cadre de la TBC maladie est controversé. En effet, ces tests ont une sensibilité de 69 à 83% et une spécificité faible de l'ordre de 52 à 61% pour la TBC pulmonaire (Metcalfe et al. 2011). Concernant la TBC ganglionnaire, peu d'étude ont évalué les performances de ces tests pour le diagnostic de cette forme de la TBC. La sensibilité variait entre 68% et 92% et la spécificité était de l'ordre de 80% (Kim et al. 2011, Lee et al. 2013). Tout comme l'IDR, ces performances dépendent du statut immunitaire du patient (immunosuppression, co-infection VIH,..) ainsi que de son statut vaccinal.

Très récemment, une 4ème génération du test QuantiFERON : «TB Gold Plus» (QFT-Plus) a vu le jour.

Ce test permettrait, en plus de l'exploration de l'hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes TCD4+, la détection de la réponse des lymphocytes T CD8+. Celle-ci serait corrélée à la TBC active et non à l'ITL. La valeur diagnostique de ce nouveau test est en cours d'évaluation.

En Tunisie, la performance du QFT par rapport à l'IDR dans le diagnostic de la TBC ganglionnaire n'a pas été étudiée. Des études comparant ces tests devraient être menées dans le contexte endémique particulier de notre pays. En pratique, la positivité de l'IDR et /ou du test QFT témoigne d'un contact avec le MTB et ne peut en aucun cas faire la part entre une TBC active et une ITL. Le diagnostic de certitude devra reposer sur des arguments cliniques, bactériologiques et anatomopathologiques.

Références

1. Direction des soins de santé de base. Ministère tunisien de la santé. Evolution du taux d'incidence de la tuberculose ganglionnaire en Tunisie entre 1993 et 2005. Bull Epidemiol 2006; 7-8.
2. Gideon HP, Flynn JL. Latent tuberculosis: what the host «sees»? Immunol Res. 2011; 50: 202-12.
3. Kim YK, Uh Y, Lee NS, Cho MY, Eom M, Kim HY. Whole-blood interferon gamma release assay for diagnosis of tuberculous lymphadenitis. Tohoku J Exp Med 2011; 244: 189-93.
4. Lee YM, Park KH, Kim SM, Park SJ, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH. Risk factors for false-negative results of T-SPOT.TB and tuberculin skin test in extrapulmonary tuberculosis. Infection 2013; 41:1089-95.
5. Liote H, Liote F. Role for interferon-gamma release assays in latent tuberculosis screening before TNF-alpha antagonist therapy. Joint Bone Spine. 2011;78:352-7.
6. Malaghini M, Thomaz-Socol V, Probst CM, Krieger MA, Preti H, Kritski A, Soccol CC. Recombinant antigen production for assays of intradermoreaction for diagnosis and surveillance of tuberculosis. J Biotechnology 2011; 156:56-8.
7. Moradi J, Mosavari N, Ebrahimi M, Arefpajohi R, Tebianian M. Evaluation of Mycobacterium tuberculosis Early Secreted Antigenic Target 6 Recombinant Protein as a Diagnostic Marker in Skin Test. Osong Public Health Res Perspect. 2015; 6:34-8.
8. Tatar D, Senol G, Alptekin S, Gunes E. Assessment of lymph node tuberculosis in two provinces in Turkey. Jpn J Infect Dis. 2011;64(4):316-21.

Cervicotomie diagnostique

Najeh Beltaief, Houda Chahed, Aida Guebsi, Ibtissem ElBeji

Service ORL et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital La Rabta, Faculté de médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

La place de la cervicotomie dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire reste un sujet de controverse [1]. Certains auteurs sont partisans de la cytoponction ganglionnaire la considéraient comme un outil fiable et peu invasif pour le diagnostic cytologique et bactériologique de la tuberculose ganglionnaire [2]. L'OMS recommandait la cytoponction ganglionnaire pour le diagnostic de la tuberculose dans les pays endémiques à ressources limitées [3].

Toutefois, plusieurs études s'accordaient sur la place prépondérante de la cervicotomie dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire avec une sensibilité nettement plus importante que celle de la cytologie pouvant atteindre 90 à 100% dans les cas cliniquement très suspects [4,5]. Selon Marrakchi, la sensibilité de la «biopsie ganglionnaire» était de 96% contre 46% pour la cytoponction [6].

Cependant, les attitudes divergent quant au timing et à l'étendue de cette chirurgie qui reste invasive pour une pathologie dont le traitement est essentiellement médical.

Selon Tritar et al, une adénectomie avec étude histologique et bactériologique serait indiquée secondairement en absence d'amélioration sous traitement médical, afin d'éliminer d'autres diagnostics différentiels [7]. Alors que Zaatar et al considéraient que cette approche diagnostique ne faisait que prolonger les délais diagnostiques et donc de la prise en charge thérapeutique, surtout les résultats de l'examen direct et de la culture sont le plus souvent positifs après biopsie qu'après ponction [8].

En effet, de nombreux auteurs ont conclu que l'étude bactériologique semble être plus rentable sur un prélèvement ganglionnaire que sur le matériel de cytoponction [8, 9, 10]. Le taux de positivité à l'examen direct du prélèvement ganglionnaire variait entre 11 et 30%. La rentabilité de la culture variait entre 11 et 85% (11). Ils ont conclu que l'exérèse chirurgicale serait préférable à la ponction [9]. Cette approche reste défendable d'autant plus que les erreurs diagnostiques avec la cytoponction ne sont pas exceptionnelles. En effet on ne compte plus les observations où les patients ont reçu un traitement antituberculeux d'épreuve devant une cytoponction ganglionnaire évocatrice de tuberculose dans des pays endémiques et où, devant l'inefficacité thérapeutique, la cervicotomie diagnostique décidée à plusieurs mois de retard conclurait à une maladie de Hodgkin, un lymphome malin non Hodgkinien ou une origine métastatique [12]. Dans une revue de la litté-

rature, Locked et al considéraient qu'une cervicotomie serait impérative chez tout enfant ou adulte jeune présentant de volumineuses adénopathies siégeant au niveau sus-claviculaire. Ils ont conclu que la cytoponction est loin d'être un outil diagnostique fiable pour éliminer formellement une origine maligne [13].

Nous pensons que, devant toute adénopathie cervicale chronique et même en présence de signes cliniques et cytologiques de présomption de tuberculose ganglionnaire, un examen somatique minutieux avec un examen ORL éventuellement complété par une pan endoscopie en cas de doute, s'imposent afin d'éliminer une autre cause intercurrente notamment néoplasique.

D'autre part, une cervicotomie initiale de nécessité serait de mise, en cas d'adénopathie pré-fistulisée, d'abcédation majeure ou d'érouelles. Cette approche permettra de confirmer le diagnostic de tuberculose et d'éviter des fistulisations spontanées et des cicatrices disgracieuses [9].

Qu'il s'agisse d'une chirurgie initiale ou différée, les attitudes divergent quant à l'étendu du geste opératoire entre maximalistes, qui opéreraient pour un curage d'emblée sous prétexte que cette approche permettrait à la fois de confirmer le diagnostic et d'abrèger la longueur du traitement médical, et minimalistes qui considéraient que la tuberculose ganglionnaire reste une pathologie médicale et que les complications neuro-vasculaires et esthétiques inhérentes de cette chirurgie ne sont pas négligeables.

Dans tous les cas l'exérèse chirurgicale doit être la plus radicale possible vis-à-vis du ganglion et la plus conservatrice vis-à-vis des éléments vasculo-nerveux du cou. L'adénectomie reste toujours préférable à une biopsie ganglionnaire pourvoyeuse de dissémination locale du processus infectieux.

De ce fait, on pense que cette chirurgie devrait être réalisée plutôt sous anesthésie générale devant l'importance des adhérences souvent retrouvées et la nécessité en cas d'infiltration dermique de résection avec une plastie cutanée.

L'anesthésie locale pourrait être discutée pour de petites adénopathies superficielles mobiles.

En conclusion, la chirurgie reste l'approche la plus invasive permettant de confirmer le diagnostic de

tuberculose ganglionnaire avec une sensibilité élevée. La cervicotomie initiale a une sensibilité diagnostique optimale et constitue un complément du traitement médical.

La biopsie écho-guidée peut constituer une alternative

moins invasive que la cervicotomie avec une sensibilité estimée à 95% selon l'étude de Mc Allister contre 91% pour la biopsie chirurgicale (14).

Références

- 1- Mani R, Belcadhi M, Harrathi K, Rejeb AB, Ben ali M, Abdelkefi M, Bouzouita K, Bouzouita H. Mycobacterial cervical lymphadenitis: role of surgery. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2005;126(2):99-103.
- 2- Chatterjee D1, Dey P. Tuberculosis revisited: cytological perspective. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(11):993-1001.
- 3- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent Recommandations à l'intention des pays de prévalence du VIH et disposant de ressources limitées. www.who.int/hq/2007/who_htm_tb_2007.379, consulté le 21 janvier 2014.
- 4- 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. *Path. Biol* 2003 ; 51 : 496-502.
- 5- El bied B, Afif H, Mokahli S, Aichane A, Bouayad Z, Bellekhal N. La tuberculose ganglionnaire à propos de 240 cas, *Rev Mal Resp*. 2007 ; 24 : 27.
- 6- Marrakchi C, Maâloul I, Lahiani D, Hammami B, Boudawara T, Zribi M et al. Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie. *Med Mal infect*. 2010 ; 40 : 119-22.
- 7- Tritar-Cherif F, Daghfous H. Lymph node tuberculosis management. *Tunis Med*. 2014;92(1):111-3.
- 8- Zaatar R1, Biet A, Smail A, Strunski V, Page C. Cervical lymph node tuberculosis: diagnosis and treatment. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2009;126(5-6):250-5.
- 9- Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: Epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine Baltimore* 2005;84:350-62.
- 10- Artenstein AW, Kim JH, Williams WJ, Chung RCY. Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: current clinical and diagnostic issues. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 876-82.
- 11- Clevenbergh P, Maitrepierre I, Simoneau G, Raskine L, Magnier JD et al. Lymph node tuberculosis in patients from regions with varying burdens of tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Presse Med* 2010;39:223-30
- 12- Sudipta Pandit, Sabyasachi Choudhury, Anirban Das, Sibes Kumar Das, Soumya Bhattacharya. Cervical Lymphadenopathy—Pitfalls of Blind Antitubercular Treatment. *J Health Popul Nutr*. 2014; 32(1): 155-59
- 13- Locke R, Comfort R, Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(3):393-401.
- 14- Mc Allister Ka, Mac gregoeer FB. Diagnosis of tuberculosis in the head and Neck. *J laryngol otol*. 2011 ; 125(6) : 603-7.

Démarche diagnostique

Olfa Ben Gamra, Nadia Romdhane, Ines Nacef, Chiraz Mbarek

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur, Faculté de médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

Malgré les progrès des moyens diagnostiques, la tuberculose ganglionnaire pose encore de nos jours un problème de stratégie diagnostique.

Les adénopathies cervicales tuberculeuses ont une présentation clinique polymorphe. Elles sont de consistance ferme au début puis évoluent progressivement vers le ramollissement, l'abcédation et la fistulisation.

L'imagerie, essentiellement l'échographie, apporte des éléments à haute valeur d'orientation diagnostique. Ainsi, la présence d'adénopathies à différents stades évolutifs avec des formes liquidiennes cloisonnées et la présence de trajets fistuleux orientent vers l'origine tuberculeuse.

De nombreux moyens ont été préconisés pour la confirmation de la lymphadénite tuberculeuse. La bactériologie permet la certitude diagnostique qui reste difficile à obtenir principalement à cause du caractère paucibacillaire du ganglion tuberculeux. Elle doit être systématiquement demandée sur le prélèvement de la ponction ganglionnaire mais aussi sur le tissu ganglionnaire réséqué.

La cytoponction constitue un moyen diagnostique simple, peu coûteux, et fiable. Le rendement satisfaisant de la cytologie, sa rapidité et son innocuité, l'imposent comme moyen diagnostique de choix.

La classique coloration de Ziehl ou la coloration fluorescente à l'auramine mettant en évidence des bacilles acido-alcoolo résistants ou « BAAR ».

La culture reste la méthode de référence dans le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire. Elle permet de confirmer les cas, d'identifier la mycobactérie en cause et de déterminer la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées. Cependant en raison de la croissance lente des mycobactéries, le résultat des cultures n'est obtenu qu'après plusieurs semaines.

L'OMS recommande la cytoponction ganglionnaire pour le diagnostic de la tuberculose dans les pays endémiques à ressources limitées [1,2,3,4]. La cervicotomie avec adénectomie, trouve sa place en cas de ponction négative ou non concluante. Plusieurs études s'accordent sur la place prépondérante de la cervicotomie dans le diagnostic de la tuberculose

ganglionnaire avec une sensibilité nettement plus importante que celle de la cytologie pouvant atteindre 90 à 100% dans les cas cliniquement très suspects [3,4,5,6].

Une cervicotomie initiale de nécessité serait de mise, en cas d'adénopathie pré-fistulisée, d'abcédation majeure ou d'écrouelles. Elle s'impose également chez tout enfant ou adulte jeune présentant de volumineuses adénopathies siégeant au niveau sus-claviculaire. En effet, la cytoponction est loin d'être un outil diagnostique suffisant pour éliminer formellement une origine maligne.

La PCR reste une méthode diagnostique très sensible mais onéreuse et qui exige un plateau technique et un personnel qualifié. Elle est hautement spécifique pour l'identification de *Mycobacterium tuberculosis* (7,8). La spécificité est de 100% et la sensibilité de plus de 90% dépassant largement la spécificité et la sensibilité des méthodes conventionnelles (9). La PCR peut être réalisée sur des produits de cytoponction. Toutefois, la sensibilité est plus importante lorsqu'elle est réalisée sur des prélèvements biopsiques (68%) que sur les prélèvements cytologiques (55%) (9,10).

Parmi les méthodes actuellement validées par l'OMS, une technique de PCR en temps réel automatisée (Xpert MTB/RIF) permet de réaliser le diagnostic en 2 heures avec une sensibilité moyenne de 84,9% et une spécificité de 99,2% sur les prélèvements ganglionnaires comparativement à la culture.

La technique de PCR trouve aussi sa place devant des lésions déjà traitées ou en cours de traitement. En effet, des modifications histologiques progressives sont notées par le traitement, mais avec une persistance de la nécrose caséeuse. Celle-ci s'entoure de fibrose et prend un aspect hyalin qui ne peut trancher quant à l'évolutivité des lésions (tuberculose présumée) [11]. La technique PCR permet ainsi la confirmation diagnostique.

A retenir :

Devant une adénopathie cervicale chronique

- Examen clinique :
 - Adénopathies suspectes de tuberculose : au début de consistance ferme puis évoluent progressivement vers l'adhérence aux tissus profonds et aux téguments, le ramollissement, l'abcédation et la fistulisation.
 - Examen ORL doit être complet avec examen endoscopique des VADS pour éliminer une néoformation ou une tuberculose associée.
 - Echographie cervicale : Examen systématique de première intention
 - Ponction cytologique : Moyen diagnostique de choix Permet une étude couplée cytologique et bactériologique (examen direct avec PCR et culture)
 - Adénectomie : En deuxième intention en l'absence de preuve cyto-bactériologique de tuberculose.
- Prélèvement adressé pour examen anatomopathologique et bactériologique (avec PCR)

A retenir :

Tuberculose ganglionnaire

Diagnostic de certitude:

- Bactériologique par examen direct, méthode moléculaire ou culture.
- Technique de PCR :
 - Se fait sur des prélèvements ganglionnaires (cytologique ou biopsique).
 - Confirme l'évolutivité des lésions (en cours ou après la fin du traitement)
 - Diagnostic rapide et hautement spécifique du M. Tuberculosis

Diagnostic de présomption:

Clinique / Radiologique/ Cyto-Histologique : Présence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires avec ou sans nécrose caséeuse.

Références

1. Marrakchi C, Maaloul I, Lahiani D, Hammami B, Boudawara T, Zribi M, Ben Jemaa M. Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie. *Med Mal Infect.* 2010; 40(2):119-22.
2. Erosoz C., Polat A., Serin MS., Soyly L., Demircan O. Fine needle aspiration (FNA) cytology in tuberculous lymphadenitis. *Cyto-pathology.* 1998; 9(3):201-7.
3. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2013. Tuberculosis epidemiology, Tuberculosis, Pulmonary prevention and control, Tuberculosis economics. Tuberculosis, Multi-drug-Resistant. Annual reports.
4. Bhattacharya S., Raghuveer CV., Adhikari P. FNAC diagnosis of tuberculosis: an eight years study at Mangalore. *Indian J Med Sci.* 1998;52(11):498-506.
5. Hirachand S., Lakhey M., Akhter J., Thapa B. Evaluation of fine needle aspiration cytology of lymph nodes in Kathmandu Medical College, Teaching hospital. *Kathmandu University Medical Journal.* 2009 ; 7 :139-42.
6. Pandey P., Dixit A., Mahajan NC. The diagnostic value of FNAC

- in assessment of superficial palpable lymph nodes: a study of 395 cases. *Al Ameen J Med Sc i* 2013; 6: 320-7.
7. Direction des soins de santé de base. Ministère de la santé publique, République Tunisienne. Programme National de lutte contre la Tuberculose. Guide de prise en charge de la tuberculose PNLT 2014.
8. World Health Organization (WHO). Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update.
9. Ben Rejeb H. Apport de la cytoponction ganglionnaire dans le diagnostic de tuberculose. Thèse de Médecine, Tunis 2012.
10. Hadj M. Les nouveaux tests de diagnostic de tuberculose. *Rev Mal Respir* 2006;23:10S85-7.
11. Audouin J., Diebold J., Le Tourneau A., Molina T. Pathologie ganglionnaire non tumorale. France: Elsevier Masson ; 2007

Diagnostic différentiel

S. Turki¹, S. Kedous³, M. Abouda², A. Hachicha¹, I. Hariga³

1 Service d'ORL

2 Service de Pneumologie - Hôpital des FSI - La Marsa

3 Service ORL et chirurgie cervico-faciale - Hôpital Habib Thameur - Faculté de médecine de Tunis
Université Tunis El Manar

Introduction

Les adénopathies tuberculeuses se présentent cliniquement comme des masses cervicales d'évolution subaiguë ou chronique, le plus souvent isolées. Elles peuvent siéger au niveau de toutes les régions du cou. Leur aspect clinique, le plus souvent évocateur peut être trompeur.

Un examen ORL complet et minutieux est donc nécessaire afin d'éliminer les autres diagnostics.

Dans un premier temps et en fonction de leur localisation, il faut éliminer toutes les causes non ganglionnaires.

Une fois la nature ganglionnaire affirmée, il faut éliminer les autres étiologies des adénopathies cervicales, principalement les causes tumorales, tout en gardant à l'esprit que l'association cancer/tuberculose reste possible [1].

Particularités anatomiques

Certaines particularités anatomiques sont à reconnaître car elles peuvent simuler des tuméfactions cervicales :

- Saillie de la grande corne de l'os hyoïde chez un sujet maigre,
- Hypertrophie de l'apophyse transverse de l'atlas,
- Saillie du tubercule de Chassaignac (C6),
- Saillie du cartilage thyroïde chez la femme,
- Volumineux bulbe carotidien athéromateux chez un sujet âgé,
- Ptose de la glande sous-maxillaire.

Diagnostic d'une tuméfaction cervicale

Tous sièges confondus

Il faut éliminer :

. **Un lipome** : formation molle et indolore dont l'échographie établit aisément le diagnostic.

. **Un lymphangiome kystique** : malformation congénitale du système lymphatique. Il se présente comme une masse molle ou rénitente, polylobée ou non, dépressible et indolore. Le diagnostic se pose surtout chez le grand enfant ou l'adulte jeune qui présentent des formes plus limités, uni- ou paucikystiques. L'imagerie (échographie et/ou TDM conforte le diagnostic) [2].

. Un kyste dermoïde

Région sous-maxillaire

Le diagnostic se pose avec une **sous-maxillite chronique lithiasique** ou une **tumeur de la glande salivaire**. Le diagnostic repose sur l'échographie cervicale.

Région parotidienne

Il peut s'agir :

D'un kyste de la première fente se présentant sous forme d'une masse kystique: avec une bride prémyringienne et un orifice fistuleux au niveau de l'aire de Poncet. D'une tumeur parotidienne dont le diagnostic est confirmé par l'IRM.

Région jugulo-carotidienne

Il faut éliminer :

. **Un kyste de la 2^{ème} fente** qui se présente sous forme d'une tuméfaction molle, rénitente ou élastique, située sous le bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien. L'échographie montre une formation à contenu liquidien dense et homogène [3].

. **Un paragangliome carotidien ou du vague** sous forme d'une tuméfaction en arrière de l'angle mandibulaire isolée, sensible à la palpation, de consistance non spécifique, ferme, parfois pulsatile et soufflante à l'auscultation. Sa mobilité horizontale contraste avec une fixité verticale. Le diagnostic repose sur l'angiIRM qui montre un aspect « poivre et sel » caractéristique et visualise les artères nourricières.

. **Une tumeur nerveuse** : schwannome ou neurofibrome isolé ou dans le cadre d'une forme multiple. L'imagerie, principalement l'IRM permet le diagnostic.

. **Une laryngocèle, un diverticule de Zenker**

Région sus-claviculaire

Il faut éliminer une **tumeur nerveuse du plexus brachial** ou un **cancer de l'apex pulmonaire**.

Diagnostic d'une adénopathie cervicale

Une tuméfaction cervicale est dans 80% des cas une adénopathie. Un interrogatoire détaillé, un examen ORL complet avec examen endoscopique des voies aérodigestives supérieures (au besoin sous anesthésie générale), ainsi qu'un examen général sont indispensables pour en préciser l'étiologie.

L'échographie est très performante pour préciser les caractéristiques des adénopathies et permet d'orienter le diagnostic. La ponction cytologie est d'un apport considérable puisqu'elle permet, d'une part une étude cytologique, et d'autre part une étude bactériologique [4].

Schématiquement, les étiologies des adénopathies cervicales sont infectieuses (bactériennes, parasitaires ou virales), inflammatoires ou malignes (hématologiques ou métastatiques).

Adénopathies infectieuses

. Causes bactériennes

- Adénopathies inflammatoires aiguës

Elles sont dues à une infection à germes pyogènes qui provoque l'apparition en quelques jours d'une tuméfaction douloureuse, le plus souvent unique et sous-angulo-maxillaire. Elle est d'abord ferme, puis fluctuante et rouge, et peut parfois se fistuliser. On retrouve le plus souvent une porte d'entrée: dentaire, oro ou rhinopharyngée (chez l'enfant), plus rarement cutanée. Le traitement repose sur une antibiothérapie probabiliste avec parfois drainage chirurgical en cas d'abcédation.

- Adénopathies à mycobactéries atypiques

Elles sont l'apanage des jeunes enfants et des sujets HIV + et réalisent des tableaux très voisins de la tuberculose ganglionnaire, avec des lésions plus fréquemment abcédées et fistulisées. L'examen bactériologique direct ne peut différencier ces mycobactéries du BK et ce sont les cultures systématiques qui permettent le diagnostic. A l'histologie on individualise des lésions granulomateuses épithéloïdes avec parfois même une nécrose d'aspect caséux.

En pratique, elles sont au départ traitées comme les tuberculoses ganglionnaires, avec secondairement une éventuelle adaptation de l'antibiothérapie en fonction de l'antibiogramme du fait de la présence de nombreuses résistances. Un traitement chirurgical complémentaire est souvent nécessaire [5].

- Maladie des griffes du chat ou Lymphogranulomatose bénigne d'inoculation (Bartonella Hensellae)

L'adénopathie est d'allure trainante, volumineuse, quelquefois suppurée. Le diagnostic repose sur la recherche d'une porte d'entrée (griffures faciales ou cervicales), l'existence d'une adénopathie axillaire associée, l'isolement du germe et la sérologie [6].

- Syphilis (Tréponème)

L'adénopathie satellite d'un chancre oropharyngé régresse assez rapidement. Par contre c'est au cours de la syphilis secondaire que l'on retrouve une polyadénopathie cervicale dans un tableau de généralisation muqueuse et ganglionnaire (roséole, papulose). Le diagnostic est sérologique.

- Lymphogranulomatose vénérienne ou Maladie de Nicolas Favre

- Tularémie

. Causes parasitaires

- Toxoplasmose : Parasite protozoaire (Toxoplasma gondii)

Les adénopathies cervicales sont multiples, postérieures parfois associées à des adénopathies axillaires. Les signes généraux sont peu spécifiques : éruption cutanée fugace, fébricule, asthénie. Le diagnostic est sérologique [7].

- Leishmaniose viscérale

. Causes virales

- Mononucléose infectieuse : Epstein Barr Virus

Le tableau clinique associe typiquement des adénopathies multiples, occipitales, une angine d'aspect clinique variable, une fièvre et une asthénie. Le diagnostic repose sur le MNI-test et la sérologie de Paul Bunnell et Davidsohn [8].

- Rubéole

Les adénopathies sont souvent multiples, occipitales (précédant en général l'érythème, lui même inconstant) et persistent 2 à 3 mois. Le diagnostic est sérologique (augmentation des IgG sur deux prélèvements à 15 jours d'intervalle).

- SIDA

Au stade lymphadénopathique, on retrouve des adénopathies de petit volume, indolores et mobiles siégeant préférentiellement au niveau cervical et axillaire. Le diagnostic est sérologique. La co-infection VIH-tuberculose est fréquente chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

- **CMV, Zona, Herpes**
- **Adénovirus, echovirus, coxsackie virus**

Des adénopathies plus ou moins volumineuses, principalement sous-digastriques accompagnent la plupart des infections rhinopharyngées.

Adénopathies inflammatoires

Des adénopathies cervicales peuvent se voir dans le cadre de certaines maladies inflammatoires. L'interrogatoire orienté et l'examen général sont d'une importance capitale pour le diagnostic de ces affections qu'il faut savoir évoquer.

. **Syndrome de Gougerot-Sjögren**

Risque de lymphome

. **Sarcoïdose**

Elle est exceptionnellement révélée par une adénopathie cervicale isolée. Il faut rechercher d'autres localisations : cutanées, pulmonaires, médiastinales, hépatospléniques. Le diagnostic est évoqué notamment sur la négativité de l'IDR et confirmé par l'histologie qui met en évidence un granulome épithélioïde gigantesque sans caséum, ni BK [9].

. **Lupus érythémateux systémique Polyarthrite rhumatoïde**

Risque de lymphome

. **Maladie de CASTELMAN**

Hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire

On distingue 2 formes: Monoadénopathique retrouvée chez l'adolescent, d'évolution bénigne après exérèse chirurgicale et Pluricentrique chez l'enfant de plus de 5 ans, marquée par les complications infectieuses et le risque de dégénérescence.

. **Maladie de ROSAI-DORFMAN**

Histiocytose sinusale cytophagique

Elle est très rare et survient surtout chez l'adolescent. Les adénopathies cervicales retrouvées dans 97% des cas, sont indolores, multiples et volumineuses. On retrouve une fièvre avec un amaigrissement [10-11].

. **Maladie de KIKUCHI**

lymphadénopathie nécrosante histiocytaire

Elle est rare mais sous-estimée, les adénopathies cervicales non suppurées deviennent douloureuses dans un contexte souvent fébrile. Le pronostic est habituellement favorable.

. **Maladie de KIMURA**

Lymphogranulome éosinophile

C'est une pathologie inflammatoire chronique très rare, endémique en Orient et sporadique dans le reste du monde. Elle associe une hypertrophie des glandes salivaires à des adénopathies locorégionales. Une atteinte rénale est retrouvée dans 50% des cas (protéinurie).

Adénopathies malignes

. **Hémopathies**

Les adénopathies sont habituellement fermes, élastiques, mobiles, indolores, de volume variable, parfois agglomérées en magma. Elles surviennent sur un mode subaigu, en dehors de toute symptomatologie infectieuse. Des signes généraux (fièvre, prurit, amaigrissement) sont de pronostic péjoratif. Il faut rechercher une localisation associée au niveau de l'anneau de Waldeyer [7].

- **Maladie de Hodgkin**

Elle touche principalement l'adulte jeune. Un début ganglionnaire cervical isolé est fréquent. Il peut s'agir d'une adénopathie unique, indolore rendant le diagnostic difficile, ou de polyadénopathies souvent unilatérales, parfois bilatérales mais asymétriques. Le reste de l'examen ORL est le plus souvent normal. Un prurit, une fièvre, une splénomégalie sont de pronostic péjoratif. L'IDR est négative. Le diagnostic est posé par la ponction cytologie qui retrouve des cellules de Sternberg et qui sera suivie d'une adénectomie pour typage [12-13].

- **Lymphome malin non hodgkinien**

Il se voit à tout âge, mais plus fréquemment entre 50 et 70 ans. L'envahissement ganglionnaire cervical accompagne souvent les atteintes de l'anneau de Waldeyer (amygdale, cavum, base de langue). Les adénopathies sont volumineuses, fermes, indolores parfois regroupées. Le diagnostic est apporté d'abord par la cytologie, puis l'histologie du ganglion avec étude des marqueurs du lymphome [7].

- **Leucémies**

La leucémie aigue se voit aux deux extrêmes de la vie. Les adénopathies sont surtout vues au cours des formes lymphoblastiques. Elles sont diffuses, symétriques, fermes, mobiles et indolores. Il faut rechercher des signes d'infiltration (gingivite hypertrophique) et des signes d'insuffisance médullaire (gingivorragie, stomatite).

La leucémie lymphoïde chronique touche l'adulte entre 50 et 70 ans. Les adénopathies sont d'apparition insidieuse, de volume important, bilatérales et symétriques. Elle peut atteindre tous les organes lymphoïdes. Le diagnostic est posé par la NFS et la ponction mé-

dullaire [7].

. Adénopathies métastatiques

L'aspect clinique est habituellement univoque : ganglion unique ou multiple, d'apparition progressive, dur, non inflammatoire, d'abord mobile, pouvant se fixer secondairement. Cependant, certaines formes peuvent être trompeuses. Il peut s'agir d'une adénopathie d'apparition brutale d'allure inflammatoire, d'une masse kystique fluctuante, d'une adénopathie nécrosée dont la surinfection donne un adénophlegmon rebelle aux antibiotiques.

Il est nécessaire d'évoquer la malignité devant toute adénopathie cervicale et de faire un examen ORL complet avec endoscopie des voies aérodigestives supérieures au besoin sous anesthésie générale.

L'imagerie permet de caractériser les ganglions et déterminer leur nature maligne sur un certain nombre de critères : importance de la taille, regroupement, forme arrondie, contours épaissis et irréguliers, disparition du hile, présence de microcalcifications.

La ponction cytologie est d'un apport considérable lorsque la tumeur primitive n'est pas retrouvée.

- Métastase ganglionnaire d'un carcinome épidermoïde

Le terrain oriente toujours vers le primitif (âge, origine, habitudes). L'endoscopie des voies aérodigestives supérieures sous anesthésie générale doit presque toujours compléter l'examen et s'accompagner de biopsies au niveau de toute zone douteuse. Les cancers ORL les plus lymphophiles sont le cavum, l'amygdale, la base de langue, le sinus piriforme.

En cas de bilan ORL négatif, il faut rechercher un primitif pulmonaire (adénopathie sus-claviculaire), digestif (Ganglion de Troisier), certaines localisations

exceptionnelles (testicule chez l'homme, ovaire chez la femme) [14-15].

- Métastase ganglionnaire d'un adénocarcinome

Le plus souvent, le primitif est thyroïdien, même si la palpation de la loge thyroïdienne est normale. L'échographie cervicale doit rechercher un nodule, même infracentimétrique. La ponction cytologie est d'un apport considérable. En cas de négativité du bilan thyroïdien, on recherchera un primitif rénal, prostatique chez l'homme, mammaire chez la femme.

- Adénopathie métastatique sans porte d'entrée

Dans 3% des cas d'adénopathies métastatique, le primitif n'est pas retrouvé malgré une panendoscopie avec des biopsies multiples. Le recours à l'imagerie (TDM, IRM, TEP TDM) peut aider à retrouver le primitif. Après bilan complet négatif, on peut avoir recours à une cervicotomie exploratrice avec examen extemporané qui sera au besoin complétée par un curage ganglionnaire réglé [16].

Conclusion

Le diagnostic d'adénopathie tuberculeuse ne peut être porté, qu'après avoir éliminé les autres causes de tuméfaction cervicale, par un examen clinique minutieux incluant obligatoirement un examen endoscopique pharyngolaryngé et des examens complémentaires adaptés.

L'imagerie a une importance capitale pour la caractérisation de ces masses. La ponction écho guidée est incontournable, permettant à la fois une étude cytologique ainsi qu'une étude bactériologique. Il faut toujours avoir à l'esprit que l'association cancer / tuberculose est possible et s'acharner à rechercher une lésion tumorale, principalement chez des sujets à risque.

Références

1. Caroppo D, Russo D, Merolla F, Del Basso M, Di Lorenzo P, Varricchio S. 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.
2. Rakotosamimanana J, Raharisolo CR. Le lymphangiome kystique cervico-médiastinal. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 2000 ; 66 : 61-4.
3. Agaton-Bonilla FC, Gay-Escoda C. Diagnosis and treatment of branchial cleft cysts and fistulae. A retrospective study of 183 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996 ; 25 : 449-52.
4. Ben Brahim H, Kooli I, Aouam A, Toumi A, Loussaief C, koubaa J. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire en Tunisie. *The Pan Afr Med J.* 2014;19:211.
5. Hauler BF, Cherpillod J, Waridel F, Monnier P. La lymphadénite à mycobactérie atypique. *Rev Med Suisse* 2008;2098-102.
6. Sander A, Berner R, Ruess M. Serodiagnosis of cat scratch disease: response to *Bartonella henselae* in children and a review of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20: 392-401.
7. Ndongo S, Ndiaye FS, Vickola JA, Sougou MS, Pouye A, Ka MM. Profil étiologique des adénopathies cervicales en médecine interne: étude de 66 observations à Dakar (Sénégal). *Med Trop* 2008; 68 : 523-27.
8. G. Cornu I. La mononucléose infectieuse alibi aux échecs scolaires? . *Louvain med.* 1998 ; 117: S315-s322.
9. Bouvry D, Uzunhan Y, Naccache JM, Nunes H, Brillet PY, Valeyre D. Sarcoïdose à présentation atypique Atypical sarcoidosis. *REV MED INT.*2008 ; 29 :46-53.
10. Soubeyrand J, Clerc M, Rain JD, Leleu JP, Niamkey E, Diallo D et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy or the Destombes-Rosai-Dorfman disease in the Ivory Coast. *Sem Hop* 1984; 60 : 1035-9.
11. Yu JB, Liu WP, Zuo Z, Tang Y, Liao DY, Ji H, et al. Rosai-Dorfman disease: clinico-pathologic, immunohistochemical and etiologic study of 16 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2007; 36 : 33-8.
12. Asai S, Miyachi H, Suzuki K, Shimamura K, Ando Y. Ultrasonographic differentiation between tuberculous lymphadenitis and malignant lymph nodes. *J Ultrasound Med* 2001; 20 : 533-8.
13. 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
14. Monnet O, Cohen F, Lecoroller T, Vidal V, Jacquier A, Gaubert JY. Adénopathies cervicales. *J Radiol* 2008 ;1020-36.
15. Badoual C, Péréb H, Crosa J, Roussela H. Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures : quoi de neuf en 2009. *Ann de Pathol.* 2009 ; 265-73
16. Lefebvre L, Coche-Dequeant B, Ton Van J, Buisset E, Adenis A. Cervical lymph nodes from an unknown primary tumor in 190 patients. *The American J of Surg.* 1990 ; 443-6.

Chapitre

3

Formes cliniques

La tuberculose ganglionnaire cervicale chez l'enfant

Besma Hamdi, Anissa Berraies, Hana Blibech, Jamel Ammar, Leila Slim, Agnes Hamzaoui

Service de pneumologie, Hôpital Abderrahman Mami, Ariana, Tunisie

Introduction

La tuberculose de l'enfant est un excellent indicateur de transmission de la maladie dans la population générale et son constat représente un échec de prise en charge et de prévention de la tuberculose de l'adulte, son incidence varie de 5% dans les pays non endémiques à 20-40% dans les pays à forte prévalence (2, 3). Au cours ces dernières années, la cytoponction à l'aiguille fine (FNAC) a émergé comme une procédure de diagnostic ambulatoire simple pour l'évaluation de la tuberculose ganglionnaire et a remplacé la biopsie ganglionnaire.

D'autres méthodes moléculaires ont également été introduites dans le diagnostic et qui ont grandement amélioré la précision diagnostique. Nous rapportons à travers cette revue de la littérature les données épidémiologiques, cliniques, et thérapeutiques ainsi que notre expérience personnelle en matière de tuberculose ganglionnaire chez l'enfant.

Pathogénie et épidémiologie

La tuberculose ganglionnaire est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte et ceci est en rapport avec le tropisme élevé de *M tuberculosis* pour les ganglions chez les enfants notamment ceux âgés de mois de 5 ans (8). L'atteinte ganglionnaire est souvent intra-thoracique intéressant les territoires médiastinaux, associée dans le tiers des cas environs à des atteintes extra-thoraciques notamment cervicales par migration du BK à travers la circulation lymphatique.

La tuberculose ganglionnaire cervicale chez l'enfant peut donc être l'expression d'une maladie générale ou le vestige d'une atteinte localisée au cou à partir d'une primo-infection des amygdales, sinusienne ou mandibulaire (10).

L'agent pathogène responsable, souvent non identifié, diffère selon l'âge, le statut immunitaire et l'endémicité de la maladie. Dans les pays développés, chez les enfants de moins de cinq ans, 75 à 80 % des adénopathies cervicales sont dues à des mycobactéries atypiques, essentiellement *M avium* et *M scrofulaceum*, alors que chez les enfants âgés de plus de douze ans, *M tuberculosis* est impliqué dans plus de 90 % des cas (8). L'implication de *M Bovis* dans la tuberculose ganglionnaire cervicale chez l'enfant est certaine mais son ampleur reste imprécise et varie d'un pays à un autre. La transmission de *M Bovis* se fait essentiellement par voie orale par l'ingestion de dérivés

laitiers non pasteurisés ce qui explique le faible taux d'incidence de la tuberculose bovine (moins de 2%) dans les pays industrialisés depuis la généralisation des procédures de pasteurisation (11, 12). L'incidence de la tuberculose bovine aux Etats Unis est similaire à celle de l'Europe (1,4%) sauf pour la Californie du sud où elle a atteint les 10%. Dans cette région, la population atteinte est essentiellement d'origine hispanique, les formes ganglionnaires sont prédominantes et les enfants de plus d'un an et de moins de 15 ans sont les plus atteints (13).

Dans les pays non industrialisés, les études concernant l'atteinte ganglionnaire cervicale chez l'enfant sont rares et la plupart des résultats concernent la population générale. Les taux de tuberculose bovine humaine rapportés varient de 1% en Ethiopie, à 12,5% en Ouganda et en Tanzanie et jusqu'à 28% au Mexique (14,15).

En Tunisie et selon le rapport de la direction des soins de santé de base de 2011, le *M Bovis* serait impliqué dans 30 à 50% des tuberculoses ganglionnaires essentiellement dans les gouvernorats du sud soulevant le problème d'endémicité de la tuberculose bovine et l'insuffisance des précautions prises lors de l'ingestion de dérivés laitiers (7).

Diagnostic positif

Il repose sur un bilan de base qui comprend un interrogatoire minutieux et détaillé et qui doit préciser : les antécédents du patient (notion de contag tuberculeux familial, la consommation de produits laitiers non pasteurisés ...). Habituellement, c'est une tuméfaction cervicale qui évolue depuis trois à six mois en moyenne [16]. Contrairement à l'adulte, chez l'enfant l'adénopathie cervicale peut être la seule manifestation de la maladie rarement associée à des signes fonctionnels généraux tels qu'anorexie, amaigrissement, asthénie, sueurs nocturnes et fièvre surtout le soir [17]. Dans la série d'enfants suivis pour tuberculose ganglionnaire dans notre service, nous avons constaté que l'adénopathie cervicale était présente dans tous les cas alors que les signes généraux ne sont présents que dans 30% des cas.

L'examen clinique permettra de préciser les caractères de cette tuméfaction. Généralement, il s'agit d'une ou plusieurs adénopathies cervicales isolées, unilatérales de consistance molle avec une taille moyenne de 3 cm dans 68% des cas [18], siégeant au niveau du cou ou de la région sus-claviculaire. Elle est bilatérale

dans 11% des cas. Elles peuvent prendre un aspect fluctuant, pré fistulaire. L'examen général devra rechercher d'autres ganglions au niveau des territoires axillaires et inguinaux, une hépato-splénomégalie ou des manifestations diverses orientant vers une autre localisation associée.

La réalisation d'un bilan inflammatoire (NFS, VS, CRP) peut aider au diagnostic de tuberculose ganglionnaire évolutive mais l'absence de syndrome inflammatoire biologique n'exclut pas l'hypothèse diagnostic [19]. De même une intradermoréaction négative n'élimine pas d'emblée une forme évolutive [19]. Mais, l'IDR à la tuberculine est un marqueur capital au diagnostic de la tuberculose ganglionnaire chez l'enfant. Son interprétation doit tenir compte de l'état vaccinal et immunitaire du patient [16]. Plus récemment, les tests de libération de l'interféron gamma (IGRA) ont été utilisés dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse notamment chez les enfants immunocompétents. Cependant et vu le coût élevé, ce test est déconseillé chez les enfants dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire indépendamment de leur statut VIH [20]. Dans notre série, l'IDR était positive dans un cas sur deux. Cependant un seul malade a bénéficié de dosage de quantiféron qui est revenu négatif.

En fonction des données de l'examen clinique et du bilan paraclinique minimum des sérologies (HIV, EBV, toxoplasmose, rubéole et maladie des griffes du chat) peuvent être demandé.

Dans le bilan d'exploration initial de la tuberculose ganglionnaire une échographie cervicale doit être réalisée qui représente un outil fiable pour faire le diagnostic différentiel [20, 21]. L'aspect échographique caractéristique est celui d'une adénopathie de forme ovalaire d'échostructure hypoéchogène à centre hyperéchogène [22]. La TDM cervicale permet de révéler un aspect évocateur de tuberculose ; ce sont des petites masses arrondies à centre nécrotique. Elle permet aussi de localiser les différents territoires ganglionnaires atteints. L'échographie cervicale et la TDM permettent de guider les différents gestes pour examen bactériologique [23]. Certains auteurs [23] ont étudié l'apport de la TDM dans le diagnostic de tuberculose ganglionnaire par rapport à l'échographie et il n'a pas montré de supériorité. Il reste un examen irradiant pour l'enfant, l'échographie couplée à examens bactériologiques peut suffire au diagnostic de tuberculose ganglionnaire chez l'enfant. L'échographie abdominale permet la recherche d'adénopathies superficielles et profondes, et la radiographie du thorax peut objectiver une localisation pulmonaire associée. Dans la série de notre service, 11 malades ont bénéficié d'une échographie cervicale montrant un aspect hypoéchogène dans 9 cas. La TDM cervico-thoracique a été

demandé dans deux cas devant le doute diagnostique et la recherche de localisations associés. La tuberculose ganglionnaire cervicale était isolée dans 9 cas et associée à d'autres localisations dans 4 cas.

La cytoponction à l'aiguille fine de l'adénopathie permet de préciser le caractère de la collection liquidienne et de faire un examen bactériologique et cytologique. C'est une technique simple, peu coûteuse, très bien tolérée par l'enfant [24] sans complication avec une excellente sensibilité (88%) et spécificité (96%) [10, 17, 25, 26]. Elle réduit le recours à des procédures plus invasives et coûteuses, surtout dans un pays d'endémicité [17]. Cependant, si les résultats sont négatifs le recours à la biopsie-exérèse chirurgicale permet généralement de faire le diagnostic dans 100% des cas. Le diagnostic de tuberculose ganglionnaire est confirmé par la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et de nécrose caséeuse avec ou sans cellules géantes. Rizwan A et al [17] dans une étude de série de 89 enfants âgés de moins de 12 ans montrent que l'association de l'examen histopathologique et de l'examen bactériologique (coloration de Ziehl-Neelsen (ZN) et culture sur milieu solide de Lowenstein, la cytoponction à l'aiguille fine permet le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire dans plus de 85% des cas.

A cause du caractère paucibacillaire de la tuberculose ganglionnaire, la rentabilité de l'examen bactériologique direct par la ponction simple à l'aiguille ne dépasse pas 30% des cas (10-40%) [27]. Les cultures ne sont positives que dans 10-69% des cas [25, 27]. Dans la série de notre service, 5 enfants ont eu une cytoponction à l'aiguille fine dont l'examen direct était positif dans un seul cas. Les cultures étaient positives dans deux cas permettant d'isoler un mycobactérium bovis dans un seul cas. Douze enfants ont eu une biopsie ganglionnaire qui confirmait le diagnostic dans 100% des cas. Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de raccourcir les délais diagnostics. Parmi ces méthodes : la polymérase chain réaction (PCR) qui permet de mettre en évidence des fragments du gène de la mycobactérie [28]. La PCR peut être appliquée sur les produits obtenus par cytoponction à l'aiguille fine ou une biopsie. Elle permet de réduire le recours à la biopsie surtout en cas de résultats négatifs à l'examen direct et les cultures. Sa sensibilité est comprise entre 43 et 84%, et sa spécificité entre 75 et 100% chez l'adulte et chez l'enfant. Elle permet aussi de la distinguer des autres mycobactéries non tuberculeuses (MNT). La PCR est d'introduction récente dans notre série, un seul enfant a eu une PCR qui est revenue négative.

Le GeneXpert permet la détection rapide des mycobactéries du complexe tuberculosis et du gène rpoB de la résistance à la rifampicine. La sensibilité et la

spécificité du test Xpert MTB/RIF pour la tuberculose ganglionnaire sont significativement plus importantes avec respectivement 81% et 99,1% comparativement aux résultats de culture [29]. En se basant sur cette revue de la littérature, l'OMS recommande l'utilisation du GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire et d'autres localisations tuberculeuses chez l'adulte et chez l'enfant [29, 30].

Diagnostic différentiel

Certains diagnostics différentiels particulièrement fréquents chez l'enfant doivent être éliminés en fonction du contexte clinique et des données des examens paracliniques tel que :

Suppurations ganglionnaires cervicales à mycobactéries atypiques

Peuvent donner des tableaux très voisins de la tuberculose ganglionnaire. Mais elles frappent surtout des enfants très jeunes (1 à 2 ans). L'examen bactériologique direct ne peut les différencier du BK. Seules les cultures systématiques nécessitant parfois de nombreuses semaines permettent d'en faire le diagnostic.

Adénites aiguës bactériennes

Ces adénites peuvent être d'origine virale. Sous traitement, la plupart des adénites vont disparaître mais certaines évoluent vers l'adénophlegmon.

Maladie des griffes du chat

Due à Bartonella henselae, bacille gram négatif, elle se caractérise par une adénopathie d'allure traînante, volumineuse, quelquefois suppurée. Le diagnostic repose sur la recherche d'une porte d'entrée : griffures faciales ou cervicales par chat, ronce, rosiers, l'existence d'une adénopathie axillaire. La confirmation est obtenue par l'isolement du germe, la PCR ou la sérologie.

Traitement

Selon l'OMS, le traitement de la tuberculose ganglionnaire périphérique est actuellement bien codifié chez l'adulte et chez l'enfant [1]. Il repose sur l'association d'antituberculeux. La place des autres traitements, à savoir la chirurgie. Chez l'enfant il existe quelques spécificités.

Antituberculeux

Chez l'enfant, l'OMS [30] et le PNL [7] recommandent un traitement triple durant la phase d'attaque associant HRZ pendant deux mois puis 4 mois de HR. Ce schéma thérapeutique s'applique aux enfants non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et provenant de pays à faible prévalence pour le VIH et les résistances pour l'isoniazide ce qui est le cas de la Tunisie. La durée du traitement de 6 mois est dans la majorité des cas suffisante. Un traitement de 9 mois n'est pas supérieur à un schéma de 6 mois en terme de succès [31,32] ou de récurrence [33].

Aux Etats Unis, le *Mycobacterium bovis* (MB) est responsable de moins de 2% des tuberculoses [34]. En Tunisie, on estime que le MB serait responsable de 30 à 50 % des tuberculoses ganglionnaires [7]. Ceci peut être problématique chez l'enfant vu que le traitement risque d'être insuffisant. En effet, le MB est naturellement résistant au pyrazinamide puisqu'il ne produit pas la pyrazinamidase. Il s'agit d'une enzyme nécessaire pour transformer le pyrazinamide en acide pyrazinoïque qui est la forme active de l'agent antimicrobien [35].

Compte tenu de l'importance de la tuberculose bovine dans notre pays, le schéma thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire chez l'enfant devrait être révisé pour être identique à celui de l'adulte mais avec des posologies adaptées [30]. Chez nos patients, le traitement était triple chez 3 enfants. Il n'y avait pas de complications avec ce schéma. Le patient avec une infection à *Mycobacterium Bovis* était traité initialement avec une quadrithérapie et n'a pas présenté de complications évolutives.

Chirurgie

La place du traitement chirurgical n'est pas claire. Elle est pratiquée de première intention dans un but diagnostique lorsqu'il existe un doute sur une pathologie néoplasique. L'exérèse ou drainage ne sont pas systématiques. Selon l'IDSA [34], l'exérèse est indiquée lorsque les adénopathies sont de grande taille ou lorsqu'elles sont fluctuantes avec un risque de fistulisation [34]. L'incision avec drainage donne de moins bons résultats avec une cicatrisation plus lente [36]. Chez l'enfant, le risque de persistance de cicatrices disgracieuses devrait faire discuter l'indication au cas par cas.

Corticothérapie

Les corticoïdes n'ont pas d'indication dans le traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale chez

l'enfant [37]

Surveillance et évolution

Un des aspects témoignant de l'efficacité du traitement antituberculeux est l'apparition de réactions paradoxales représentées par l'augmentation de taille, du nombre ou la fistulisation des adénopathies [38]. Ces réactions surviennent chez 20% à 23% des patients immunocompétents [39, 40], et apparaissent dans un délai de 1,5 à 3,5 mois [39,40] selon les études. Cette

réaction paradoxale s'améliore en 2 à 4 mois [39,40]. Des adénopathies persistantes après un traitement adéquat ont été rapportées dans 5 à 30% des cas [31, 41, 42, 43]. L'apparition de nouvelles adénopathies peut poser le problème d'adénopathies à mycobactéries résistantes ou non tuberculeuses. Une ponction ou une biopsie peut être nécessaire. Les études chez l'enfant et l'adulte ont montré que la culture de produits de cytoponction est négative en cas de réactions paradoxales alors que l'examen direct peut être positif en rapport avec des bacilles morts [44, 45].

Références

- 1 / Global tuberculosis report 2013. World Health Organisation. www.who.int/tb/data
- 2/ Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of routine surveillance data in a high burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:259–263.
- 3/ World Health Organization. A research agenda for childhood tuberculosis: improving the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes: research priorities based on a literature review. Geneva: World Health Organization, 2007.
- 4/ Uma Handa, Irneet Mundi, Sugandha Mohan. Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6(1):6-12.
- 5/ 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
- 6/ Fontanilla J-M, Barnes A, von Reyn F. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis* 2011;53:555–62.
- 7 / Direction des soins de santé de base. Epidémiologie de la tuberculose en Tunisie. Programme National de lutte contre la Tuberculose 2012. Ministère de la santé publique,
- 8 / Juan Carlos Palomino, Sylvia Cardoso Leão, Viviana Ritacco. Tuberculosis 2007 From basic science to patient care, www.TuberculosisTextbook.com
- 9/ Sloane MF. Mycobacterial lymphadenitis. In: Rom WN, Garay SM eds Tuberculosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004. 489-96.
- 10/ Prasanta Raghav Mohapatra, Ashok Kumar Janmeja : Tuberculous Lymphadenitis JAPI, Aout 2009, VOL. 57, 985-590
- 11/ Christof J. Majoor, Cecile Magis-Escurra, Jakko van Ingen, Martin J. Boeree, and Dick van Soolingen, Epidemiology of Mycobacterium bovis Disease in Humans, the Netherlands, 1993–2007, *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 17, No. 3, March 2011
- 12/ O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of Mycobacterium bovis infections in animals and man: a review. *Tuber Lung Dis* 1995; 76 (Suppl 1):S1–46.
- 13/ Mark Gallivan, Neha Shah, Jennifer Flood, Epidemiology of Human Mycobacterium bovis Disease, California, USA, 2003–2011 *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 21, No. 3, March 2015
- 14/ Stefan Berg, Esther Schelling, Elena Hailu, and al. Investigation of the high rates of extrapulmonary tuberculosis in Ethiopia reveals no single driving factor and minimal evidence for zoonotic transmission of Mycobacterium bovis infection, Berg et al. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:112.
- 15/ Portillo-Gomez L, Sosa-Iglesias EG. Molecular identification of Mycobacterium bovis and the importance of zoonotic tuberculosis in Mexican patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(10):1409–14.
- 16/ John Florent Moubal, Jérôme Miloundja, Mylène Mimbila-Mayi, Florent Tchouansi Ndjenkam, Leon N'Zouba. Tuberculose ganglionnaire cervicale à Libreville : aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. *Sante*, vol. 21, n83, juillet-aout-septembre 2011.
- 17/ Rizwan A. Khan, Shagufta Wahab, R. S. Chana, S. Naseem, S. Siddique. Children with significant cervical lymphadenopathy: clinicopathological analysis and role of fine-needle aspiration in Indian setup. *Jornal de Pediatria* - Vol. 84, No. 5, 2008.
- 18/ Vineet Chaudhary, M. Abbas Ali, Ravi Mathur. Tubercular

cervical lymphadenitis: experience over a four year period. *Int J Cur Res Rev*, March 2014/ Vol 06 (06). 93-99.

19/ D Braunel, E Hachulla, F Brevet I. La tuberculose ganglionnaire en France chez l'adulte non immunodéprimé : une pathologie qui reste d'actualité. *Rev Méd Interne* 1998;19:242.-6.

20/ Hamzaoui A, Yaalaoui S, Tritar Cherif F, Slim Saidi L and Berraies A. Childhood tuberculosis: a concern of the modern world. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 278-291 | DOI: 10.1183/09059180.00005314.

21/ Satomi Asai, Hayato Miyachi, Kaori Suzuki, MT, Kazuo Shimamura, Yasuhiko Ando. Ultrasonographic differentiation between tuberculous lymphadenitis and malignant lymph nodes.

22/ Chen-Han Chou, Tsung-Lin Yang, Cheng-Ping Wang. Ultrasonographic features of tuberculous cervical lymphadenitis. *Journal of medical ultrasound* (2014) 22, 158-163.

23/ K.B. Gupta, Ashok Kumar, Rajiv Sen, Jyotsna Sen and Manish Verma. Role of ultrasonography and computed tomography in complicated cases of tuberculous cervical lymphadenitis. *Indian Journal of Tuberculosis*. (Original version received on 25.4.2006; Revised on 18.12.2006; Accepted on 9.1.2007)./

24/ C. A. Wright, R. M. Warren, B. J. Marais. Fine needle aspiration biopsy: an undervalued diagnostic modality in paediatric mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 13 (12):1467-1475.

25/ Minime-Lingoupou Fanny¹, Narcisse Beyam¹, Jean Chrusostome Gody. Fine-needle aspiration for diagnosis of tuberculous lymphadenitis in children in Bangui, Central African Republic. *BMC Pediatrics* 2012, 12:191.

26/ Gunvanti b. rathod, Pragnesh Parmar: fine needle aspiration cytology of swellings of head and neck region. *indian journal of medical sciences*, vol. 66, no. 3 and 4, march and april 2012.

27/ C. Marrakchi, I. Maâloul, D. Lahiani, B. Hammamia, T. Boudawara, M. Zribi, M. Ben Jemaâ. Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie. *Médecine et maladies infectieuses* 2010; 40 : 119- 122.

28/ Hirokazu Taniguchi, Masahiko Nakamura, Kazuki Shimokawa. Diagnostic Challenges of Tuberculous Lymphadenitis Using Polymerase Chain Reaction Analysis: A Case Study. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Infectious Diseases*. Volume 2015, Article ID 723726, 4 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/723726>.

29/ Claudia M. Denking, Samuel G. Schumacher. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2014; 44: 435-446 | DOI: 10.1183/09031936.00007814.

30/ World health organization 2010. Rapid advice: Treatment of tuberculosis in children.

31/ Campbell IA, Ormerod LP, Friend JA, Jenkins PA, Prescott RJ. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of

lymph nodes: final results. *Respir Med*. 1993 Nov;87(8):621-3.

32/ Yuen AP, Wong SH, Tam CM, Chan SL, Wei WI, Lau SK. Prospective randomized study of thrice weekly six-month and nine-month chemotherapy for cervical tuberculous lymphadenopathy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Feb;116 (2):189-92.

33/ Van Loenhout-Rooyackers JH, Laheij RJ, Richter C, Verbeek AL. Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. *Eur Respir J*. 2000 Jan;15(1):192-5.

34/ Treatment of Tuberculosis: American Thoracic Society / Centers for Diseases Control / Infectious Diseases Society of America-Recommendations and Reports. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:1-77.

35/ A. S. Barouni, C. J. Augusto, M. T. P. Lopes, M. S. Zanini, and C. E. Salas, "A pncA polymorphism to differentiate between *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis*," *Molecular and Cellular Probes*, vol. 18, no. 3, pp. 167-170, 2004.

36/ Mandell DL, Wald ER, Michaels Mg, Dohar JE. Management of non tuberculous mycobacterial cervical lymphadenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck surg*. 2003;129:341-344.

37/ 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.

38/ Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2011 Sep;53(6):555-62.

39/ Cho OH, Park KH, Kim T et al. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect* 2009;59:56-61.

40/ Hawkey CR, Yap T, Pereira J, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1368-71

41/ Campbell IA. The treatment of superficial tuberculous lymphadenitis. *Tubercle*. 1990;71:1-3.

42/ Jawahar MS, Sivasubramanian S, Vijayan VK, Ramakrishnan CV, Paramasivan CN, Selvakumar V, Paul S, Tripathy SP, Prabhakar R. Short course chemotherapy for tuberculous lymphadenitis in children. *BMJ*. 1990;301:359-362

43/ Short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial. *British Thoracic Society Research Committee. Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290:1106-1108.

44/ A Polesky, W Grove, G Bhatia. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine* 2005 Nov;84(6):350-62.

45/ Hawkey CR, Yap T, Pereira J, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1368-71

Co-infection tuberculose ganglionnaire et VIH

Lamia Ammari, Aida Berriche, Sameh Aissa, Hanene Tiouiri Benaissa
Service de Maladies Infectieuses, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie

Introduction

La tuberculose (TBC) est la maladie opportuniste la plus fréquente chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle représente un critère de définition du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Les interactions entre la tuberculose et le VIH sont complexes et modifient l'épidémiologie, la présentation clinique et la prise en charge des patients co-infectés. La prophylaxie par l'isoniazide recommandée par l'OMS a permis la réduction considérable de l'incidence de la tuberculose chez les sujets infectés par le VIH. La trithérapie antirétrovirale joue un rôle important dans la réduction de l'incidence de la TBC et de la mortalité induite par cette co-infection. Cependant, la prise en charge de la co-infection TBC/VIH se heurte à plusieurs problèmes parmi lesquels, la survenue d'interactions entre certaines molécules antirétrovirales et antituberculeuses et du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS).

Epidémiologie

Sur les 8,8 millions de nouveaux cas annuels de toutes les formes de TBC dans le monde, l'OMS estime qu'entre 12 et 13% des cas sont co-infectés par le VIH [1]. La tuberculose est responsable de 35% de décès par le SIDA dans le monde. L'atteinte ganglionnaire constitue, la première localisation tuberculeuse extra pulmonaire [1].

La prévalence de la co-infection TBC/VIH varie selon les régions géographiques et est étroitement liée à celle de l'infection par le VIH. En effet, dans la plupart des pays asiatiques à faible prévalence pour l'infection à VIH et à forte endémicité pour la tuberculose, la coinfection VIH-TBC représente 5% des cas de TBC nouvellement diagnostiqués. Par contre, elle varie de 22% à 89% dans les pays de l'Afrique sub-saharienne où l'incidence de la TBC et la prévalence de l'infection à VIH sont élevées [2].

Dans les pays du Magreb, la séroprévalence du VIH parmi les nouveaux cas de tuberculose varie entre 0,08 et 0,14% [3]. En Tunisie, l'OMS rapporte une prévalence de la tuberculose de 0,2/100 000 sujets infectés par le VIH et une augmentation de l'incidence de 8,6% entre 2006 et 2007 [4].

Présentation clinique

La tuberculose ganglionnaire constitue la localisation extrapulmonaire la plus fréquente chez les patients infectés par le VIH, représentant plus de 50% de ces localisations dans la majorité des séries [5]. Les manifestations cliniques sont similaires à celles chez les sujets non infectés par le VIH. La symptomatologie est souvent à début insidieux dominée par la fièvre et l'altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) [6, 7, 8]. Parmi les localisations ganglionnaires superficielles, le siège cervical est le plus fréquent. L'association d'adénopathies profondes est plus fréquente sur ce terrain d'immunodépression, en particulier les adénopathies intra-abdominales [6, 8].

Diagnostic de la tuberculose

. Intradermoréaction à la tuberculine

L'IDR présente différents inconvénients. Outre les modalités techniques d'injection qui entraînent une variabilité des résultats et une lecture subjective opératoire dépendante, l'existence de réaction croisée positive chez les sujets vaccinés ou chez les sujets présentant des infections à mycobactéries non tuberculeuses représente l'inconvénient majeur de l'IDR aussi bien chez l'immunocompétent que l'immunodéprimé [7]. Chez les patients vivant avec le VIH, le seuil de positivité de l'IDR à la tuberculine est fixé à 5 mm [7]. Il est communément admis que la sensibilité de l'IDR à la tuberculine est diminuée chez les patients immunodéprimés, notamment infectés par le VIH. En effet, celle-ci est négative dans plus de 80% des cas [6,7]. Il s'agit très souvent d'une IDR faussement négative par anergie post-infectieuse virale, en cas de tuberculose maladie avec forte charge antigénique ou en cas d'immunosuppression sévère [7]. Pour certains auteurs, l'IDR n'a d'intérêt que lorsque le compte des lymphocytes CD4 était supérieur à 500 cellules/ μ 3 [in 7]. D'autres auteurs fixent ce chiffre à 200 cellules mais elle reste non contributive lorsqu'elle est négative [8]. Dans les séries de la littérature, la positivité de l'IDR varie de 63 à 71% des cas avant le stade SIDA et n'est plus que de l'ordre de 30% au stade SIDA [8]. Ainsi l'interprétation de l'IDR est délicate mais une IDR positive chez un sujet VIH doit faire évoquer fortement le diagnostic de tuberculose surtout au stade SIDA [8].

. Quantiféron

Les difficultés inhérentes au test cutané à la tuberculine ont suscité, depuis une dizaine d'années, un vif intérêt pour le développement de tests in vitro de l'exploration de l'immunité cellulaire. Chez les patients VIH positifs très immunodéprimés, le test Elispot (T-SPOT-TBC®, Oxford Immunotec), indépendant du taux de lymphocytes T-CD4 a une performance diagnostique meilleure que celle utilisant les techniques Elisa (Quantiféron-TBC®, Cellestis Limited) [7]. Comparés à l'IDR, les principaux avantages de ces tests sont la facilité de réalisation (simple ponction veineuse), l'objectivité de l'interprétation des résultats encadrés par des contrôles positif et négatif, les résultats en 24 heures, la non nécessité de seconde visite pour la lecture du test et bien sûr la spécificité du test. Par définition, et tout comme l'IDR, ces tests ne peuvent faire la différence entre tuberculose maladie et infection tuberculeuse latente [7].

. Etude Bactériologique

Le diagnostic peut être confirmé par aspiration biopsie ou exérèse complète d'un ganglion mettant en évidence la présence de BK dans 67 à 90% des cas [8]. Il est à noter que la bactériologie, essentiellement la culture, est plus souvent positive après biopsie qu'après ponction [6].

Le diagnostic de tuberculose par amplification de gène (PCR) de *Mycobacterium tuberculosis* est une technique d'avenir. Elle présente l'avantage d'une grande sensibilité et permet de porter le diagnostic en quelques jours. Sa spécificité est en cours d'évaluation chez les sujets VIH [8].

. Biopsie ganglionnaire

L'examen histologique est une aide précieuse au diagnostic lorsqu'il retrouve des lésions typiques de tuberculose avec un granulome et du caséum. Bien souvent, ces lésions sont moins caractéristiques. Ces malades ne semblent pas avoir toujours la capacité de développer des lésions caséuses et granulomateuses [8]. En effet, la nécrose caséuse n'est généralement pas retrouvée en cas d'immunodépression profonde [6, 4]. De même les lymphocytes sont rares [5]. Ainsi le diagnostic peut être retenu sur la présence, uniquement, d'un granulome épithéloïde et géantocellulaire.

. Autres

L'atteinte ganglionnaire représente souvent l'une des localisations d'une tuberculose disséminée. Ainsi, la mise en culture de prélèvements provenant d'autres sites tels que les crachats, les urines ou des liquides de ponctions peut permettre de confirmer le diagnostic

sans recours à la biopsie [4].

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de la co-infection VIH/TB pose plusieurs problèmes parmi lesquels, le choix du moment optimal pour initier un traitement antirétroviral chez un patient sous traitement antituberculeux avec le risque de survenue d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). Les recommandations antérieures repoussaient l'introduction des antirétroviraux afin de limiter à la fois les interactions et les effets secondaires médicamenteux et la survenue de l'IRIS. A l'inverse, l'introduction précoce de la trithérapie ferait baisser la mortalité liée au sida de 56% [9].

Traitement de la tuberculose ganglionnaire chez le sujet infecté par le VIH

Le traitement de la co-infection tuberculose-VIH repose sur l'association d'un traitement antirétroviral et le même traitement antimycobactérien que chez les sujets non infectés [7]. En cas de primo-infection patente ou de tuberculose maladie, le traitement comporte deux mois de quadrithérapie ou de trithérapie incluant l'isoniazide (3 à 5 mg/kg par jour), la rifampicine (10 mg/kg par jour) (ou rifabutine en cas de co-prescription d'inhibiteur de protéase boosté), le pyrazinamide (25 mg/kg par jour) et possiblement l'éthambutol (15 mg/kg par jour). Le traitement sera poursuivi au-delà du second mois par une bithérapie associant rifampicine (ou rifabutine en cas de co-prescription d'inhibiteur de protéase boosté) et isoniazide [4,7]. Il est recommandé d'associer la prise de vitamine B6 (50 mg/j) pour limiter le risque de neuropathie iatrogène (isoniazide) surtout en cas de dénutrition [7]. La durée totale du traitement reste sujette à débat et dépend de la localisation. La forme monoganglionnaire sera traitée six mois, mais la durée sera de neuf mois en cas d'association avec une atteinte pulmonaire avec caverne ou chez les patients qui demeurent bacillifères à deux mois de traitement. Une durée de 12 mois est recommandée dans les formes disséminées, ganglionnaires multiples, ostéo-articulaires ou neuroméningées [4,6, 7]. D'autres schémas thérapeutiques peuvent être proposés en cas de résistance ou d'intolérance à l'isoniazide ou à la rifampicine [4].

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique et réduit la biodisponibilité de tous les inhibiteurs de protéase et de tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse disponibles. La rifabutine est moins inductrice enzymatique du cytochrome p450 que la rifampicine, alors que son efficacité dans la

multithérapie antituberculeuse est comparable à celle de la rifampicine. Son emploi est donc possible avec certains inhibiteurs de protéase, en adaptant leurs doses. Cependant, son coût élevé limite son utilisation dans les pays à ressources limitées [7].

Modalités du traitement antirétroviral chez un patient traité par un traitement antituberculeux

. Quand débiter un traitement antirétroviral?

Lors du diagnostic d'une co-infection TB/VIH, le traitement anti-tuberculeux doit être débuté dans les plus brefs délais.

Les recommandations de l'OMS proposent de débiter un traitement antirétroviral chez tous patients infectés par le VIH ayant une TB active quelque soit le compte de CD4.

La trithérapie doit être initiée, idéalement dans les deux semaines après le début du traitement de la TB, en particulier chez les patients dont le nombre des lymphocytes CD4 < 200 cellules/ μ 3. Quant aux patients ayant des lymphocytes CD4 > 200 cellules/ μ 3, la trithérapie peut être débutée 4 semaines après le traitement de la TB [10].

Il a été démontré que l'introduction de la trithérapie, dans les deux semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux, s'associe à une réduction du risque relatif de décès de 33% par rapport à une introduction dans les huit semaines du diagnostic de tuberculose, dans une population extrêmement immunodéprimée < 50 CD4/mm³ [11].

. Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et tuberculose

La définition du syndrome de reconstitution immunitaire en lien avec la tuberculose (TB-IRIS) a fait récemment l'objet d'un consensus [12].

On distingue à présent deux catégories cliniques (paradoxical tuberculosis-associated IRIS et unmasking tuberculosis-associated IRIS). Le syndrome paradoxal se développe chez des patients sous traitement antituberculeux qui commencent une thérapie ARV et chez lesquels on observe une dégradation de l'état clinique à médiation immunitaire. Le syndrome «démarrant» une tuberculose apparaît chez une proportion plus réduite de patients qui ne sont pas sous traitement antituberculeux. Ces derniers reçoivent une trithérapie ARV et développent une tuberculose avec des symptômes inflammatoires au cours des premiers mois du traitement. Ces cas pourraient survenir à cause d'une immunodépression persistante ou du fait que la restauration immunitaire démasque une tuberculose maladie. L'IRIS dans sa forme dite «réaction paradoxale» est une complication du traitement antirétroviral, qui résulte d'une réponse inflammatoire anormale et exagérée vis-à-vis des antigènes des agents infectieux opportunistes présents au moment du rétablissement du système immunitaire avec aggravation d'une manifestation clinique ou radiologique de la tuberculose. Les facteurs de risque de survenue sont : un taux bas de lymphocytes CD4, une présentation disséminée ou extra-pulmonaire de la tuberculose et un délai court entre le début du traitement antituberculeux et l'initiation des antirétroviraux. Sa prévalence est estimée à 4-10% des cas [13]. Sa mortalité est faible : 0 à 4% [14]. Elle atteint cependant 13% chez les patients qui présentant un TB-IRIS avec atteinte neurologique [15].

A retenir

Si les patients co-infectés ayant un compte de **CD4 > 200 cellules/ μ 3**, mieux vaut attendre 3 à 4 semaines après le début du traitement anti-tuberculeux pour initier la trithérapie antirétrovirale

Si le patient est **très immunodéprimé, CD4 < 100 cellules/ μ 3**, les anti-rétroviraux doivent être prescrit précocement, soit 2 semaines après l'initiation du traitement anti-tuberculeux

Définition de l'IRIS dans sa forme «réaction paradoxale»

IRIS : immune reconstitution inflammatory syndrome.

Prérequis

- Diagnostic de tuberculose retenu selon les critères de l'OMS
- Stabilisation ou amélioration clinique avant l'initiation de la thérapie ARV

Critères cliniques

- Les manifestations de l'IRIS doivent débuter dans les trois mois qui suivent l'introduction de la thérapie antirétrovirale
- Un critère majeur ou deux critères mineurs doivent être présents : Critères majeurs
- Adénopathies, abcès froid, autre atteinte tissulaire (par exemple : arthrite tuberculeuse) : apparition nouvelle ou en augmentation de taille
- Atteinte radiologique nouvelle ou en augmentation
- Atteinte tuberculeuse du système nerveux central nouvelle ou en augmentation
- Sérosité nouvelle ou en augmentation Critères mineurs
- Symptômes constitutionnels (fièvre, sudations nocturnes, perte pondérale) nouveaux ou en aggravation
- Symptômes respiratoires (toux, dyspnée, stridor) nouveaux ou en aggravation
- Douleur abdominale, péritonite, organomégalie, adénopathies abdominales nouvelles ou en aggravation

Explications alternatives à la détérioration clinique à exclure

- Tuberculose résistant au traitement antituberculeux
- Mauvaise adhérence au traitement antituberculeux
- Présence d'une autre infection opportuniste ou d'une néoplasie, particulièrement en cas de diagnostic de tuberculose retenu en l'absence de preuve microbiologique
- Toxicité médicamenteuse

. Conduite à tenir devant une TB-IRIS

La survenue d'un IRIS lors du traitement d'une co-infection VIH/TB ne nécessite pas l'interruption de la trithérapie, hormis quelques rares cas avec atteinte neurologique où le pronostic vital est mis en jeu.

Le bénéfice de l'ajout de corticostéroïdes (prednisone 1,5 g/kg/jour pendant deux semaines, suivi de 0,75 mg/kg/jour pendant deux semaines supplémentaires) a été documenté dans une étude randomisée récente avec une diminution du nombre d'hospitalisations, et du besoin de recourir à des pleurodèses ou à des aspirations d'adénopathies dans le groupe traité [16]. Chez les patients infectés par le VIH, l'introduction de corticostéroïdes doit cependant être confrontée au

risque de favoriser une hépatite virale, une maladie herpétique ou un syndrome de Kaposi.

. Quelles molécules antirétrovirales choisir?

Le choix du traitement antirétroviral lors de la TB traitée doit reposer sur l'analyse du cumul des effets secondaires. Le risque d'hépatotoxicité est plus important en cas d'association des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) avec la pyrazinamide. Parmi les familles d'antirétroviraux les plus utilisées, à savoir les INNTI et les inhibiteurs de protéases (IP), les interactions médicamenteuses sont nombreuses. En cas d'association des IP à la rifampicine, les taux plasmatiques des IP peuvent être diminués entraînant

A retenir

- Lors du diagnostic d'une co-infection VIH/TBC ganglionnaire, le traitement antituberculeux est à débiter immédiatement pour une durée de 9 mois (sous réserve de modifications du schéma thérapeutique) et le traitement antirétroviral est à commencer dès que possible, idéalement après deux semaines
- La survenue d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire durant le traitement ne justifie généralement pas l'interruption des antirétroviraux

des échecs thérapeutiques. Il n'y a pas d'interaction significative entre la rifampicine et les INTI. Le choix du traitement doit tenir compte de ces exigences. En effet, chez un sujet co-infecté et naïf pour le traitement antirétroviral, il est recommandé d'utiliser la combinaison de deux INTI (ténofovir et emtricitabine) à un INNTI (efavirenz) et la rifampicine est utilisée sans ajustement posologique.

Conclusion

La prévalence de la co-infection TBC/VIH varie selon les régions géographiques et elle est étroitement liée à celle de l'infection par le VIH. La tuberculose ganglionnaire cervicale est la plus fréquente parmi les localisations ganglionnaires superficielles. Les manifestations cliniques sont similaires à celles chez les sujets non infectés par le VIH. La sensibilité de l'IDR à la tuberculine est diminuée chez le sujet infecté par le VIH, mais une IDR positive doit faire évoquer fortement le diagnostic de TBC surtout au stade SIDA. Le quantiféron, de performance diagnostique meilleure, ne peut faire la différence entre tuberculose maladie et tuberculose infection latente. Le diagnostic bactériologique est le plus souvent positif après biopsie qu'après ponction ganglionnaire. Le diagnostic histologique est souvent

fait sur la présence d'un granulome épithéloïde et géantocellulaire. Il est recommandé devant une tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire de chercher une infection par le VIH méconnue, et ceci par la réalisation de la sérologie VIH chez tout patient tuberculeux. Quant au sujet infecté par le VIH, il est impératif de réaliser la recherche d'une TBC latente ou active ; en l'absence de cette dernière une prophylaxie de la TBC par Isoniazide est recommandée chez le patient infecté par le VIH, en particulier dans notre pays vu l'endémicité de la maladie.

Le traitement de la co-infection TBC/VIH repose sur l'association d'un traitement antirétroviral et le traitement anti-tuberculeux. Compte tenu de l'interaction IP et rifampicine, il est recommandé d'utiliser la combinaison de deux INTI à un INNTI et la rifampicine est utilisée sans ajustement posologique. La trithérapie doit être initiée, idéalement dans les deux semaines après le début du traitement de la TBC chez les patients dont le nombre des lymphocytes $CD4 < 200$ cellules/ μL et au plus tard après 4 semaines chez les patients ayant des lymphocytes $CD4 > 200$ cellules/ μL . La survenue d'un IRIS lors du traitement d'une co-infection VIH/TBC ne nécessite pas l'interruption de la trithérapie.

Références

- 1- WHO Report 2010, Global Tuberculosis control
- 2- P. Clevenbergh, I. Maitrepierre, G. Simoneau and al. Lymph Node tuberculosis in patients from regions with varying burdens of tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Presse Med.* 2010; 39: e223–e230.
- 3- M. Adnaoui, N. Benfenatki, A. Hamzaoui. Epidémiologie de la tuberculose dans les pays du Maghreb. *Rev. Med Interne* 2009 ; 30 : 265-7.
- 4- World health organization. Tunisia Tuberculosis country profile 2010 . http://www.emro.who.int/stb/pdf/Country_Pofile-tn-05.pdf.
- 5- G. Ondzotto, J. R. Ibara , P. Mowondabeka et J. Galiba. Les manifestations ORL et cervico-faciales de l'infection par le VIH en zone tropicale. À propos de 253 cas congolais. *Bull Soc Pathol Exot.* 2004 ; 97 : 59-63.
- 6- P. Hochedez, V. Zeller, C. Truffot , S. Ansart , É. Caumes, R. Tubiana et al. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH. *Pathologie Biologie.* 2003 ; 51 : 496–502.
- 7- H. Harmouche , W. Ammouri. La co-infection VIH – Tuberculose. *Rev Med Int.* 2009 ;30S : S273–6.
- 8- O Rogeaux, F Bricaire, M Gentilini. Tuberculose et infection par le virus de l'immunodÉficiency humaine (VIH). *Rev Med Interne.* 1993 ; 14, 715-22.
- 9- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
- 10- WHO Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach. Revision 2010 ed. Geneva : WHO Press ; 2010.)
- 11- Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011 ; 365:1471-81.
- 12- Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome : Case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;8:516-23.
- 13- Florian Charbonnier, Jean-Paul Janssens, Alexandra Calmy. Co-infection tuberculose et VIH : enjeux thérapeutiques. *Rev Med Suisse* 2011;2295-2300.
- 14- Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection : A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:251-61.)
- 15- Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* 2009;48:e96-107.
- 16- Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24:2381-90.

Localisations associées

Wassim Kermani, Mouna Belakhder, Moncef Ben Ali, Mohamed Abdelkefi
Service ORL CHU Farhat Hached, Faculté de médecine de Sousse, Tunisie

Introduction

L'adénite tuberculeuse est la forme clinique la plus fréquente de la tuberculose de la tête et du cou et elle est souvent la seule manifestation de la maladie. Néanmoins des formes associées à d'autres atteintes tuberculeuses soit pulmonaires ou extra-thoraciques ont été décrites [1].

Ces dernières formes de tuberculose multifocale font craindre un syndrome d'immuno-déficience acquise humaine [2].

Tuberculose pulmonaire associée

Parmi les localisations tuberculeuses associées à la tuberculose ganglionnaire cervicale, l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente dans la littérature [2,3,4,5,6,7] (Tableau I).

Tableau I: Localisation pulmonaire associée.

Auteurs	Localisation pulmonaire concomitante
Béogo R [3]	9%
Ammari FF [4]	12%
Braune D [5]	16%
Lee KC [6]	17%
Lau SK [7]	39%

Hochedez P. [2], dans une étude à propos de 32 malades présentant une tuberculose ganglionnaire de siège essentiellement cervicale, a recherché le *Mycobacterium tuberculosis* par tubage gastrique et/ou expectoration chez des malades VIH négatifs et VIH positifs.

L'association d'une tuberculose ganglionnaire à une tuberculose pulmonaire, confirmée par l'identification de *M. tuberculosis* en culture, était particulièrement fréquente dans les deux groupes : 53% des cas chez les malades VIH négatifs et dans 69% des cas chez les malades VIH positifs. L'association fréquente de la tuberculose pulmonaire à la tuberculose ganglionnaire rapportée dans cette série, permet d'évoquer la possibilité d'une tuberculose pulmonaire latente associée à une tuberculose ganglionnaire. Cette hypothèse incite à réaliser en plus de la radiographie du thorax, une

recherche de *M. Tuberculosis* dans les expectorations ou par tubage gastrique au cours d'une tuberculose ganglionnaire à la recherche d'une tuberculose pulmonaire évolutive associée.

Dans la série de Hamzaoui G. [8], 28,6 % des patients se présentaient d'emblée avec une tuberculose pulmonaire concomitante. L'auteur a souligné l'importance de toujours effectuer une radiographie de thorax (voire au moindre doute un scanner) et des cultures d'expectorations induites ou spontanées lors du bilan de toute adénites présumées tuberculeuses.

Tuberculose des voies aéro-digestives supérieures

L'association d'une tuberculose ganglionnaire cervicale avec une tuberculose des voies aéro-digestives supérieures (VADS) peut se présenter sous deux aspects [9] :

• **Tuberculose primitive :** se manifeste par une lésion bien limitée des VADS associée à une adénopathie satellite avec laquelle elle constitue un complexe primitif.

• **Tuberculose secondaire :** elle est secondaire à une tuberculose pulmonaire sous-jacente. Elle est plus fréquente et diffuse généralement à toute la muqueuse des VADS.

Beltaief N. [9] a rapporté une étude à propos de 18 malades tunisiens atteints de tuberculose des VADS. Des adénopathies cervicales étaient présentes dans 6 cas en association à une localisation rhinopharyngée et dans 4 cas à une localisation amygdalienne. Lau SK [7], dans une série de 75 malades atteints de tuberculose ganglionnaire cervicale 5 malades avaient une tuberculose nasopharyngée associée. La biopsie du cavum a été réalisée systématiquement pour tous les malades. Cette association permet d'évoquer la possibilité d'une localisation latente au niveau de la muqueuse du cavum associée à une tuberculose ganglionnaire avérée. Cette hypothèse incite à réaliser des biopsies du cavum au cours de la tuberculose ganglionnaire chaque fois qu'une tuberculose nasopharyngée est suspectée.

L'association tuberculose laryngée et tuberculose ganglionnaire cervicale est rare, pour Wang CC [10], dans une série de 26 malades porteurs d'une tuberculose laryngée, 2 malades seulement avaient des adénopathies cervicales. La tuberculose ganglionnaire cervicale associée à une tuberculose des VADS pose

le problème de diagnostic différentiel avec les lésions néoplasiques. C'est l'examen anatomo-pathologique avec recherche de BAAR qui permet de poser le diagnostic tout en sachant que la possibilité d'association tuberculose et cancer reste possible [9,10].

Tuberculose ganglionnaire extra-cervicale

L'association d'une tuberculose ganglionnaire cervicale avec une tuberculose ganglionnaire extra-cervicale peut aussi se voir. A l'adénite cervicale, peuvent s'associer des adénopathies axillaires, inguinales, médiastinales ou péritonéales [1,3,8].

Dans l'étude de Zatar R. [11] portant sur 30 malades présentant une tuberculose ganglionnaire cervicale, un scanner cervico-thoraco-abdominale réalisé de façon systématique dans tous les cas, a objectivé une atteinte ganglionnaire extracervicale associée chez 12 malades (40%).

L'atteinte ganglionnaire médiastinale était la plus fréquente (23% des cas).

Dans la série de Béogo R [3], la tuberculose ganglionnaire cervicale était associée à des adénopathies extra-cervicales chez 16,6 % des patients.

Dans la série de Hamzaoui G [8], sur les 339 malades d'origine marocaine présentant une tuberculose ganglionnaire cervicale, 22 d'entre eux (6,5%) avaient une atteinte ganglionnaire extra-cervicale associée. Cette atteinte ganglionnaire était médiastinale dans 11 cas (50%), abdominale dans 7 cas (32 %), axillaire dans 3 cas (14%) et inguinale dans un cas (4%).

Chez les patients VIH+, l'atteinte ganglionnaire est caractérisée par des formes disséminées avec une at-

teinte ganglionnaire profonde et particulièrement abdominale plus fréquente.

Ces adénopathies sont à différencier de celles observées au cours du syndrome de lymphadénopathies généralisées persistantes [2].

Autres localisations tuberculeuses

D'autres localisations tuberculeuses plus rares peuvent s'associer à la tuberculose ganglionnaire cervicale, les localisations sont multiples : médullaire, splénique, cardiaque, du système nerveux central ...[2,5]

Conclusion

La tuberculose pulmonaire est l'une des pathologies associées les plus fréquentes de la tuberculose ganglionnaire cervicale dont elle peut être le foyer de départ. La recherche d'une localisation pulmonaire concomitante est systématique. Le bilan comporte une radiographie du thorax et un examen cyto bactériologique des crachats ou des tubages gastriques.

La tuberculose ganglionnaire cervicale associée à une tuberculose des VADS pose le problème de diagnostic différentiel avec les lésions tumorales malignes. Toute atypie évolutive, absence d'amélioration, rechute voire aggravation des lésions sous traitement antituberculeux impose la reprise des biopsies.

L'association d'une tuberculose ganglionnaire cervicale à une tuberculose ganglionnaire extra-cervicale avec surtout une atteinte ganglionnaire abdominale profonde doit faire rechercher systématiquement une infection par le VIH.

Références

- 1- Tritar-Cherif F, Daghfous H. Prise en charge de la tuberculose ganglionnaire. *Tunis Med* 2014, 92(1):111-3.
- 2- Hochedez P, Zeller V, Truffot C 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(8-9):496-502.
- 3- Béogo R, Birba NE, Coulibaly TA, Traoré I, Ouoba K. Présentations de l'adénite tuberculeuse de la tête et du cou au CHU de Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Pan Afr Med J* 2013, 15:131.
- 4- 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.
- 5- Braune D, Hachulla E, Brevet F et al. La tuberculose ganglionnaire en France chez l'adulte non immunodéprimé: une pathologie qui reste d'actualité. *Rev Med Interne* 1998, 19(4):242-6.
- 6- Lee KC, Tami TA, Lalwani AK, Schecter G. Contemporary management of cervical tuberculosis. *Laryngoscope* 1992, 102(1):60-4.
- 7- Lau SK, Kwan S, Lee J, Wei WI. Source of tubercle bacilli in cervical lymph nodes: a prospective study. *J Laryngol Otol* 1991, 105(7):558-61.
- 8- Hamzaoui G, Amro L, Sajjai H et al. Tuberculose ganglionnaire: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques, à propos de 357 cas. *Pan Afr Med J* 2014, 16 (19):157.
- 9- Beltaief N, Charfi A, Skhiri MI et al. La tuberculose des voies aéro-digestives supérieures. A propos de 18 cas. *J Tun ORL* 2000, 1 (3-4) : 76-8.
- 10- Wang CC, Lin CC, Wang CP, Liu SA, Jiang RS. Laryngeal tuberculosis: a review of 26 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007, 137(4):582-8.
- 11- Zaatar R, Biet A, Smail A, Strunski V, Page C. Tuberculose lymphonodale cervicale : prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2009, 126(5-6):250-5.

Chapitre

4

Traitement

Bilan préthérapeutique

Nouha Ben Hamida, Nabil Driss

Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, EPS Mahdia, Tunisie

Introduction

La tuberculose pose des problèmes thérapeutiques spécifiques car les germes responsables sont à croissance lente. En outre, coexistent trois formes de bacilles au sein d'un même foyer : des bacilles à métabolisme actif en milieu anaérobie (extracellulaire ou intra-cavitaire), des formes intra-macrophagiques (intracellulaires pour lesquelles les antibiotiques doivent avoir une bonne diffusion intracellulaire et une activité en milieu acide), des bacilles intra-caséux quiescents ou dormants difficiles d'accès aux antibiotiques et dont le métabolisme est très lent et rend nécessaire un traitement prolongé et associant plusieurs antituberculeux [1].

Le traitement adéquat des patients constitue un des axes majeurs du contrôle de la tuberculose. Les effets secondaires sont souvent la rançon des succès thérapeutiques des antituberculeux.

La meilleure façon de garantir la bonne action des antituberculeux et de prévenir leur tolérance est la mise en évidence de certains facteurs de risque avant l'instauration du traitement.

Evaluation du risque de résistance aux médicaments

Thérapeutique antituberculeuse préalable

Dans un pays à haut risque de contamination par des mycobactéries résistantes ou à risque intermédiaire comme les pays du Maghreb [selon les données de l'OMS] [3], il convient de toujours vérifier si le patient a déjà suivi un traitement antituberculeux auparavant car le risque de résistance du bacille tuberculeux augmente entre une première attribution et un patient ayant déjà reçu un traitement antituberculeux. Ce risque passe pour la Tunisie de 2,9 à 35,4% et pour l'Algérie de 1,2 à 14,4% (3).

On distingue ainsi les résistances secondaires, acquises dans les suites d'une exposition aux antituberculeux, des résistances primaires, d'emblée présentes au moment de la contamination du patient. Les résistances secondaires sont notamment liées à des problèmes d'observance ou à la prescription de schémas thérapeutiques inadaptés. Ceci implique sur le plan thérapeutique de suivre un schéma différent de celui destiné aux nouveaux cas. Il peut en outre être nécessaire d'effectuer d'autres tests de dépistage de la pharmaco-résistance.

La principale résistance documentée concerne l'isonia-

zide (INH) et correspond à 30% des cas mondiaux, 50% des cas en Europe de l'Est et jusqu'à 80% en Ouzbékistan (4).

Infection par VIH

Près de 80% des cas de tuberculoses associés au VIH résident en Afrique.

La Tunisie étant un pays à faible prévalence de VIH, l'impact de l'épidémie de VIH sur la tuberculose est mineur. La prévalence est inférieure à 0,1%.

La sérologie demandée de principe dans la tuberculose pulmonaire et notée sur La fiche de traitement de la tuberculose et le registre des cas de tuberculose (version révisée) est réservée dans la tuberculose ganglionnaire aux associations à d'autres localisations en particulier pulmonaire ou en cas de suspicion clinique.

Evaluation du risque de toxicité des antituberculeux

Les effets indésirables aux médicaments antituberculeux de première ligne s'observent dans 0,7 à 14% des cas tout en sachant que ce taux, augmente en cas de traitement de deuxième ligne. Une mauvaise prise en charge des effets indésirables contribue à l'inobservance et à l'interruption du traitement (5).

Le bilan pré-thérapeutique qui vise à prévenir la toxicité des antituberculeux est dicté par les effets indésirables de ces médicaments (6).

Bilan sanguin

- Numération formule sanguine
- Transaminases pour la toxicité de INH, RMP
- Fonction rénale pour la toxicité de PZA
- Uricémie pour la toxicité de PZA

La toxicité hépatique de l'INH est de l'ordre de 5% (7) et est majorée par l'association à la RMP (8).

La PZA peut être aussi responsable d'une cytolyse hépatique avec une fréquence qui peut atteindre 10%. Cette toxicité impose l'arrêt définitif du traitement (9).

Etude du champ visuel et vision des couleurs

L'ETB présente une toxicité sur le nerf optique dont le risque s'accroît avec l'association à l'INH et surtout un risque d'altération de la vision des couleurs dose dé-

pendants. Une anomalie préalable du champ visuel ou du test d'évaluation de vision des couleurs impose son élimination du groupe des antituberculeux à prescrire (8).

Examen auditif

La streptomycine, classée parmi les antituberculeux essentiels par l'OMS, ne fait plus partie du traitement de première ligne de la tuberculose. De par son ototoxicité un examen auditif s'impose en cas de recours à ce traitement. Cette ototoxicité est précédée d'une atteinte vestibulaire et est évaluée à 2,2% (9).

Test d'acétylation

L'INH est métabolisé au niveau hépatique par une N-acétyltransférase en acétylisoniazide lui-même hydrolysé en acétylhydrazine et acide isonicotinique. Une faible partie de l'INH est transformée en hydrazine. L'hydrazine serait responsable de l'hépatotoxicité et la neurotoxicité de l'INH. Le test d'acétylation systématique avant l'introduction du médicament pour la détermination du phénotype d'acétylation du patient est discuté.

L'intérêt de ce test est de reconnaître le profil acétyleur du patient à traiter afin d'identifier les acétyleurs lents

qui risquent la toxicité hépatique et neurologique et pour qui il faut adapter les doses d'INH.

Plusieurs études se sont intéressées au profil acétyleur de leurs populations à travers des échantillons représentatifs. Touré et al (10) ont trouvé une répartition bimodale d'un échantillon de tuberculeux de la population sénégalaise avec un taux d'acétyleurs lents de 63,8%. Ce taux est de 55% dans l'étude algérienne de Khelil et al (11) et 63% dans l'étude tunisienne de Mehiri et al (12).

En pratique, ce test, qui idéalement est de réalisation systématique, peut être réservé aux patients avec des antécédents d'hépatopathie ou de troubles neurologiques (13).

Conclusion

L'objectif de toute prise en charge thérapeutique est de permettre la meilleure tolérance et observance du traitement. Les médicaments antituberculeux sont responsables d'effets secondaires généralement mineurs mais pouvant être majeurs. La décision de traiter impose de réfléchir à ces risques par une demande rationnelle d'examen au préalable et un suivi tout au long du traitement.

Références

1- Veziris N, Aubry A, Truffot-Pernot C. Argumentation sur la durée des traitements antituberculeux. *Presse Med* 2006;35:1758-64.
3- World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 global report on surveillance and response. Geneva: 2010 WHO/HTM/TB/2010.3.
4- WHO. Anti-TB drug resistance in the world; 2005, www.who.int/tb/publications/who_htm_tb_2004_343/en/index.html.
5- Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie; 2014, www.santetunisie.rns.tn/fr/images/tb-guide-tuberculose2014
6- Dinh A, Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'adulte et l'enfant. *EMC - Maladies infectieuses*. 2013;10(4):1-11 [Article 8-038-C-30].
7- Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003; 167: 1472-7.
8- Perriot J, Chambonnet E, Eshalier A. Les effets indésirables des antituberculeux; prise en charge. *Revue des maladies respiratoires*.

2011 ; 28 : 542-55
9- Aouam K, Chaabane A, Loussaief C et al. Les effets indésirables des antituberculeux: épidémiologie, mécanismes, et conduite à tenir. *Med Mal Inf* 2007;37 : 253-61
10- Touré A, Cabral M, Diop C et al. Détermination du polymorphisme d'acétylation de la N-acétyltransférase 2 dans la population sénégalaise par utilisation du test à la caféine *Annales de Toxicologie Analytique* 2012; 24(3): 119-27.
11- Khelil M, Tayebi B, Djerdjouri B. Polymorphisme d'acétylation de la caféine chez une population algérienne. *J Soc Alger Chim*. 2007; 17(1): 65-76.
12- Mehiri Ben Rhouma N, Zouaoui A, Cherif J. Profil acétyleur d'une population de tuberculeux tunisiens : A propos de 620 cas. *Tunisie médicale* ; 2005; 83(7): 385-9
13- Negri L, Le Grusse J, Séraissol P et al. Tuberculose : intérêt du dosage de l'isoniazide dans la prévention des effets hépatotoxiques. *Thérapie*. 2014; 69 (6): 509-16

Traitement médical : Moyens thérapeutiques et effets secondaires

Jamel Koubaa, Amel Korbi, Rachida Bouattay

Service ORL, CHU Fattouma Bourguiba Faculté de médecine Monastir, Tunisie

Le traitement de la tuberculose ganglionnaire est à priori identique à celui de la forme pulmonaire. Il repose principalement sur les antituberculeux de première ligne. Les antituberculeux de deuxième ligne sont réservés pour les formes où une résistance a été mise en évidence (1).

L'OMS classe les médicaments antituberculeux en cinq catégories (2) :

GROUPE 1 : Agents antituberculeux oraux de première intention :

Isoniazide (H), Rifampicine (R), Ethambutol (E), Pyrazinamide (Z).

GROUPE 2 : Agents antituberculeux injectables :

Streptomycine (S), Kanamycine (Km), amikacine (Am), Capréomycine (Cm).

GROUPE 3 : Fluoroquinolones :

Moxifloxacine (Mfx), Lévofloxacine (Lfx), Ofloxacine (Ofx).

GROUPE 4 : Agents antituberculeux oraux bactériostatiques de seconde intention :

Ethionamide (Eto), Protioamide (Pto), Cyclosérine (Cs), Acide P-Aminosalicylique (PAS).

GROUPE 5 : Agents antituberculeux dont l'efficacité n'est pas sûre :

Thioacétazone (Thz), Clofazimine (Cfz), Linezolid (Lzd), Amoxicilline-clavulanate (Amx/clv), Clarithromycine (Clr), Isoniazide à fortes doses (H)

En effet, les antituberculeux des groupes 2, 3, 4 et 5 de l'OMS sont prescrits en seconde intention et sont réservés pour le traitement de la tuberculose à bacilles résistants.

Antituberculeux de première ligne

Selon l'OMS, l'Isoniazide (INH), la Rifampicine (RMP), l'éthambutol (EMB) et la Pyrazinamide (PZN) constituent les molécules de référence dans le traitement de première intention de la tuberculose en l'occurrence ganglionnaire (3).

Molécules disponibles

Si l'INH et la RMP sont efficaces dans le traitement de première intention de la tuberculose ganglionnaire, elles le sont moins en cas de pharmacorésistance. Le PZN et l'EMB peuvent être utilisées en seconde intention dans la tuberculose à bacilles résistants. En effet la résistance à la PZN n'est ni facile à acquérir ni facile à repérer par l'antibiogramme. L'EMB reste un agent efficace pour prévenir l'apparition d'une résistance à

d'autres médicaments actifs. (Tableau I) (4)

Tableau I: Présentation et activité des antituberculeux oraux de première ligne

	DCI	Présentation	Activité
Forme classique	Isoniazide (INH)	Cp 100, 300 mg	Bactéricide
	Rifampicine (RMP)	Gél 100, 300 mg Sirop 2%	Bactéricide
	Ethambutol (EMB)	Cp 100, 400 mg	Bactéricide
	Pyrazinamide (PZN)	Cp 500 mg	Bactéricide

L'OMS recommande l'utilisation d'associations à doses fixes pour le traitement de la tuberculose. Ce qui offre plusieurs avantages par rapport aux principes actifs isolés (Tableau II) (4, 5):

- Réduction des erreurs de prescription.
- Meilleure observance au traitement avec un nombre de comprimés à ingérer plus faible.

A chaque antituberculeux correspond une lettre :

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

Traitement médical : Moyens thérapeutiques et effets secondaires

- E → Ethambutol

Tableau II: Formes combinées des antituberculeux du groupe 1

Associations à dose fixe	Présentation
HRZE	Cp : H 75 mg + R 150 mg + Z 400mg + E 275 mg
HR	Cp : H 75 mg + R 150 mg

Posologies

Les posologies doivent être adaptées en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale (4, 5). (Tableaux IIIa, IIIb)

En effet, en présence d'une insuffisance rénale, l'EMB et la PZA doivent être prescrits trois fois par semaine et non chaque jour. La posologie est celle recommandée lors du traitement quotidien. En cas de dialyse, le traitement antituberculeux doit être pris après la séance (6)

Tableau III a: Posologie des antituberculeux oraux de première intention

Molécules	Posologie enfant	Posologie adulte	Dose maximale
INH	5-10mg/kg /j	5-10 mg/kg /j	600 mg
RMP	10 mg/kg /j	8-12 mg/kg /j	600 mg
EMB	15 mg/kg /j	15-20 mg/kg /j	1200-1600 mg
PZN	25 mg/kg /j	20-30 mg/kg /j	2000-2500 mg

Tableau III b: Posologie des formes combinées en fonction du poids

Poids	HRZE	HR
0-7 kg	-	inadapté
8-9 kg	-	0,5
10-14 kg	-	inadapté
15-19 kg	-	1
20-24 Kg	1,5	1,5
25-29 kg	2	2
30-39 kg	2	2
40-55 kg	3	3
55-70	4	4
>70kg	5	5

Règles d'administration

L'administration des médicaments antituberculeux obéit à certaines règles qui sont les suivantes (6):

- La prise médicamenteuse est quotidienne.

- La dose totale des antituberculeux doit être administrée en une seule prise, néanmoins, en présence de problèmes gastro-intestinaux, la dose de PZA peut être scindée en deux.

- On préconise, en général, de prendre le traitement le matin à jeun car l'absorption de l'INH et de la RMP 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'INH, de la RMP et de l'EMB. 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.

Principaux effets secondaires et interactions médicamenteuses

Ils s'observent dans 0,7 à 14 % des cas (6).

De ce fait, à chaque contrôle les patients doivent être bien examinés afin de déceler d'éventuels effets indésirables et évaluer l'observance.

Tout effet secondaire diagnostiqué doit être signalé et pris en charge rapidement (7). (Tableau IV)

Agents antituberculeux injectables (Groupe 2 de l'OMS)

Représentés par les aminosides, leur prescription est préservée pour la tuberculose à bacilles résistants où une pharmaco-sensibilité a été suspectée ou confirmée.

Molécules disponibles

La Kanamycine et l'Amikacine sont les deux agents injectables à utiliser de première intention en cas de tuberculose résistante étant donnée le taux élevée de résistance à la Streptomycine, de plus ils donnent moins d'ototoxicité et offre un avantage d'un cout faible (4, 6, 8) (Tableau V).

Tableau V: Présentation et activité des antituberculeux oraux de première ligne

DCI	Présentation	Activité
Streptomycine(S)	Ampoule 1g	Bactéricide
Kanamycine(Km)	Ampoule 1g	Bactéricide
Amikacine(Am)	Ampoule 1g	Bactéricide
Capréomycine(Cm)	Ampoule 1g	Bactéricide

Posologie

La dose administrée sera adaptée en fonction du poids du sujet (Tableau VI).

Tableau VI: Posologie des antituberculeux injectables

Molécules	Poids		
	<33 kg	33-50 G	>50 kg (= dose maximale)
Streptomycine	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000mg
Kanamycine	15-20mg/kg/j	500-750 mg	1000mg
Amikacine	15-20mg/kg/j	500-750 mg	1000mg
Capréomycine	15-20mg/kg/j	500-750 mg	1000mg

Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Les effets secondaires sont dominés par l'ototoxicité qui se voit plus avec la Streptomycine et la néphrotoxicité (Tableau VII) (6).

Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones (FQ), agents antituberculeux du groupe 3, prescrit en 2^{ème} ligne dans la tuberculose à bacilles résistants à condition qu'une sensibilité ait été prouvée(6,8).

Molécules disponibles

L'activité des différentes FQ, à l'exception de la Norfloxacin, est relativement semblable. Toutefois la Ciprofloxacine n'est pas recommandée du fait qu'elle est moins active contre *M. Tuberculosis*.

Les FQ de deuxième génération sont à privilégier dans la tuberculose à bacilles résistants, néanmoins l'Ofloxacin reste, dans les zones où les ressources sont limitées, une molécule acceptable dans la tuberculose pharmaco-résistante sensible à l'Ofloxacin (6, 7, 8) (Tableau VIII).

Tableau VIII: Présentation et activités des antituberculeux du groupe 3

DCI	Présentation	Activité
Ofloxacin (Ofx)	Cp 200, 300 et 400 mg	Bactéricide
Lévofloxacine (Lfx)	Cp 250, 500 et 750 mg	Bactéricide
Moxifloxacine(Mfx)	Cp à 400 mg	Bactéricide

Posologie :

La posologie sera adaptée en fonctions du poids du patient (4) (Tableau IX).

Tableau IX: Posologie des FQ en fonctions du poids

Molécules	Posologie enfant	Posologie adulte	Dose maximale
Ofloxacin	15-20 mg	800 mg	800-1000 mg
Lévofloxacine	7,5-10 mg	750 mg	750-1000 mg
Moxifloxacine	7,5-10mg	400 mg	400 mg

Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Les FQ sont généralement bien tolérés. Quelques effets secondaires occasionnels ont été rapportés dominés par l'intolérance digestive (4, 9) (Tableau X).

Agents antituberculeux oraux bactériostatiques de seconde intention (Groupe 4 de l'OMS)

Molécules disponibles

Dérivés de l'acide isonicotinique, l'éthionamide et le Prothioamide sont tous les deux de la famille des carbothioamides. Ils sont tous les deux bactériostatiques. Leur pharmacocinétique est très semblable, mais le Prothioamide est mieux toléré. Ils présentent une résistance croisée complète et devraient être considérés comme un seul et même médicament (9).

La Térizidone est une combinaison de deux molécules de Cyclosérine. Ces deux molécules ont un effet bactériostatique. Ils sont tous les deux toxiques pour le système nerveux central (9).

L'acide p-aminosalicylique (PAS) est un agent bactériostatique utile pour prévenir la résistance à d'autres médicaments. Sa nouvelle formule en granule est mieux absorbée que les comprimés, elle doit être administrée avec un aliment acide (jus de fruit par exemple) (9, 10) (Tableau XI).

Tableau XI: Activité et présentation des principaux antituberculeux oraux de seconde intention

DCI	Présentation	Activité
Ethionamide (Eto)	Gél 250 mg	Bactériostatique
Prothioamide (Pto)	Gél 250 mg	Bactériostatique
Cyclosérine (Cs)	Gél 250 mg	Bactériostatique
Térizidone (Trd)	Gél 300 mg	Bactériostatique
Acide p-aminosalicylique (PAS)	Granules dans un sachet de 4gr	Bactériostatique

Posologie (Tableau XII)

La dose administrée est en fonction du poids du sujet, elle est répartie en deux prises quotidiennes (6).

Tableau XII: Posologie des principaux antituberculeux oraux de seconde intention en fonction du poids

DCI	<33kg	33-50kg	51-70kg	>70kg (=dose maximale)
Ethionamide	15-20mg/kg/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Prothioamide	15-20mg/kg/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Cyclosérine	15-20mg/kg/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Térizidone	15-20mg/kg/j	600 mg	600 mg	900 mg
Acide p-aminosalicylique	150mg/kg/j	8g	8g	8g

Contre-indications effets secondaires et interactions médicamenteuses (Tableau XIII)

Les cyclosérines sont contre-indiqués en cas de grossesse, d'insuffisance hépatique grave et d'hypersensibilité à ce médicament (9, 10).

Les thioamides sont contre-indiqués en cas d'atteinte hépatique sévère et d'hypersensibilité à ce médicament. Le PAS est contre-indiqué en cas d'allergie à l'aspirine, d'insuffisance rénale grave et d'hypersensibilité à ce médicament.

Les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordres neurologiques et psychiatriques pour les cyclosérines et d'ordres gastro-intestinaux pour les thioamides et le PAS (6, 9, 10).

Agents antituberculeux dont l'efficacité n'est pas certaine (Groupe 5 de l'OMS)

La majorité de ces molécules ont un cout élevé et nécessiteraient dans certains cas une administration par voie intraveineuse rendant leur utilisation limitée et réservée dans les cas où il est impossible de constituer un schéma

thérapeutique avec les médicaments des groupes 1 à 4. Il est recommandé d'utiliser au moins deux médicaments de ce groupe étant donné que leur efficacité est limitée (6, 9, 11).

Molécules disponibles (Tableau XIV)

Les médicaments du groupe 5 sont : Thioacétazone (Thz), Clofazimine (Cfz), Linézolid (Lzd), Amoxicilline-clavulanate (Amx/clv), Clarithromycine (Clr), Isoniazide à fortes doses (H). Bien que l'efficacité de la thioacétazone contre la tuberculose soit bien connue son rôle dans la tuberculose à bacilles résistants n'a pas été bien établi. La Clofazimine est un médicament antilépreux, à activité bactéricide vis-à-vis du bacille tuberculeux in vitro mais son efficacité clinique n'a jamais été démontrée. L'amoxicilline/clavulanate et la Clarithromycine ont une CMI très élevée pour la majorité des souches du M. Tuberculosis, de plus leur efficacité clinique n'a pas été démontrée (6, 11).

Tableau XIV: Activité et présentation des principaux agents antituberculeux du groupe 5

DCI	Présentation	Activité	Efficacité clinique
Clofazimine (Cfz)	Gél 50 et 100 mg	Bactéricide in vitro	Non démontrée
Linézolide (Lzd)	Cp 600 mg Sirop 100 mg/5ml Sac perfusion 2 mg/ml	-	Prometteuse sur de petites séries
Amoxicilline/clavulanate (Amx/Clv)	Différents dosages des 2 antibiotiques Cp retard ou poudre, sirop Fl. perfusion et IV	-	
Thioacétazone (Thz)	-	Bactériostatique faible	
Imipénème/Cilastatine (Ipm/Clh)	-	-	Non démontrée
Clarithromycine (Clr)	Cp 250, 500 mg Sirop 125 mg/5 ml ou 250 mg/5 ml Fl. perfusion : 500 mg de poudre	-	
Isoniazide à forte dose (H à forte dose)	Cp 100, 300 mg	Bactéricide	

Posologie (Tableau XV)

Les doses optimales pour la tuberculose à bacilles résistants ne sont pas bien établies.

La posologie sera adaptée au cas par cas.

Tableau XV: Posologie habituelle chez l'adulte des agents antituberculeux du groupe 5

DCI	Posologie habituelle chez l'adulte
Clofazimine (Cfz)	100-300 mg/j
Linézolide (Lzd)	600 mg/j x 2/j
Amoxicilline/clavulanate (Amx/Clv)	875/125 mg ou 500/125 mg x 3/j
Thioacétazone (Thz)	150 mg/j
Imipénème/Cilastatine (Ipm/Cln)	500-1000 mg/j x 4/j
Clarithromycine (Clr)	500 mg x 2/j
Isoniazide à forte dose (H à forte dose)	16-20 mg/kg/j

Principaux effets secondaires et interactions médicamenteuses (Tableau XVI)

Les antituberculeux de 2^{ème} ligne présentent de nombreux effets collatéraux mais certains sont à identifier de façon prioritaires lors du suivi. Ces effets peuvent être si graves compromettant l'adhésion au traitement. Le thioacétazone n'est pas recommandé chez les patients séropositifs du au risque important de développer le syndrome de Stevens-Johnson où le pronostic vital serait en jeu (6, 9).

Traitement adjuvant

Pyridoxine

La vitamine B6 à la dose de 20 mg/J ou 250 mg/semaine est un traitement d'appoint qui prévient la neuropathie périphérique causée par l'INH ainsi que les effets neurotoxiques de la cyclosérine. Il n'est pas nécessaire de l'envisager systématiquement. Son usage est recommandé pour des patients à risque :

- Femmes enceintes ou
- Alcooliques
- Personnes âgées
- Sujets dénutris
- Diabétiques
- Insuffisants rénaux
- Sujets infectés par le VIH
- Enfants nourris au sein (6)

Corticoïdes

Leur intérêt chez l'adulte a été démontré uniquement dans le traitement de la méningite, de la péricardite tuberculeuse et de l'insuffisance respiratoire sévère qui peuvent constituer des localisations associées à la tuberculose ganglionnaire.

Chez l'enfant, ils sont également indiqués en présence d'une tuberculose miliaire ou de ganglions médiastinaux entraînant une compression avec réduction du diamètre bronchique de plus de 50 %.

Leur prescription peut être considérée en cas de réaction paradoxale sévère chez les patients sous anti rétroviraux et antituberculeux.

La RMP accélère le métabolisme des corticoïdes dont le dosage doit par conséquent être augmenté.

La prednisone est utilisée à la dose initiale de 1 mg/kg/j durant 15 à 30 jours, suivie d'une réduction progressive de la posologie de 10 mg par semaine (6, 7).

Vitamines et compléments minéraux

Des vitamines, en particulier la vitamine A et des compléments minéraux doivent être prescrits aux patients présentant des carences vitaminiques.

La prise doit s'effectuer au moins une heure avant ou après celle des fluoroquinolones, puisque le zinc, le fer et le calcium peuvent interférer avec l'absorption de ces médicaments (6).

Analgésiques

La tuberculose peut entraîner des douleurs chroniques, soit du fait de sa localisation, soit en raison d'effets secondaires associées aux médicaments (neuropathie, céphalées) notamment en cas de tuberculose multirésistante (6).

Soutien nutritionnel

La tuberculose multirésistante peut entraîner une malnutrition, et peut aussi être aggravée par un mauvais état nutritionnel.

Les antituberculeux de deuxième ligne peuvent aussi diminuer l'appétit (6).

Surveillance du traitement

Un suivi régulier est nécessaire pour (3, 4, 6, 7):

- Evaluer l'efficacité du traitement antituberculeux
- S'assurer de la bonne observance du traitement
- Détecter et par voie de conséquence, prendre en charge tout effet indésirable éventuel

Ce suivi constitue l'un des éléments fondamentaux d'un programme efficace de lutte contre la tuberculose (4).

Surveillance de l'efficacité du traitement

L'efficacité du traitement s'apprécie sur l'évolution clinique et sur différents examens complémentaires (biologie, imagerie (échographie, TDM)) jugés nécessaires par le médecin traitant (3).

Surveillance de la tolérance du traitement

La recherche d'effets indésirables du traitement se base sur la clinique. Les examens biologiques ne sont pas systématiques mais orientés par les anomalies observées.

Les examens sanguins demandés avant la mise sous traitement permettent d'avoir une référence à laquelle seront comparés les résultats ultérieurs :

– S'ils sont anormaux dès le départ, une surveillance renforcée s'impose.

L'adaptation des posologies ou du schéma thérapeutique peut être nécessaire. Ces patients doivent être référés à un spécialiste (4, 6).

– S'ils sont normaux, ils pourront être répétés au cours du traitement dès l'apparition d'effets secondaires en lien avec les antibiotiques utilisés ou chez les patients qui ont des facteurs de risque particuliers, notamment hépatiques (femme enceinte, post-partum, sujet âgé, alcoolique, VIH positif...). Etant donné la cytolyse hépatique provoquée par trois des antituberculeux de première ligne (INH, RMP, EMB), les tests hépatiques doivent être suivis régulièrement en phase initiale même chez les patients non à risque (4, 6).

– Chez les patients infectés par le VIH, demander systématiquement une sérologie d'hépatite B et C.

Tableau IV: Principaux effets secondaires et interactions médicamenteuses des antituberculeux du groupe 1

Molécule	Effets secondaires	Interactions médicamenteuses
INH	<ul style="list-style-type: none"> Toxicité hépatique Éruption cutanée Neuropathie périphérique Épilepsie si surdosage 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ métabolisme des anticonvulsivants
RMP	<ul style="list-style-type: none"> Coloration orange des urines, fèces, larmes Toxicité hépatique Troubles gastro-intestinaux Éruption cutanée Réactions d'hypersensibilité graves (si administration discontinue) 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ métabolisme des corticostéroïdes, digitoxine, coumarines, phénytoïne, théophylline, antidiabétiques oraux, antiprotéases ↘ efficacité de la contraception orale
EMB	<ul style="list-style-type: none"> Troubles de la vision dose dépendants (↘ champ visuel, ↘ discrimination des couleurs) Prudence en cas d'insuffisance rénale . 	-
PZN	<ul style="list-style-type: none"> Toxicité hépatique (surtout à dose élevée) ↗ acide urique rarement responsable d'arthralgies Éruption cutanée 	-

Tableau VII: Principaux effets secondaires et interactions médicamenteuses des agents des agents antituberculeux du groupe 2

Molécules	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
Streptomycine	<ul style="list-style-type: none"> Ototoxicité Néphrotoxicité 	<ul style="list-style-type: none"> Diurétiques de l'anse Amplification de l'action des myorelaxants Inactivation des pénicillines in vitro
Amikacine	<ul style="list-style-type: none"> Ototoxicité Néphrotoxicité Neuropathie périphérique Troubles hydro électrolytiques 	
Kanamycine	<ul style="list-style-type: none"> Néphrotoxicité Ototoxicité 	
Capréoycine	<ul style="list-style-type: none"> Néphrotoxicité Azotémie, protéinurie Urticaire ou éruption papuleuse Ototoxicité ++ vestibulaire Anomalies électrolytiques 	<ul style="list-style-type: none"> Myorelaxants non dépolarisants Antibiotiques polypeptidiques

Tableau X: Principaux effets secondaires et interactions médicamenteuses des FQ

Molécules	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
Ofloxacine	<ul style="list-style-type: none"> <u>Occasionnels</u> : Intolérance digestive, migraine, céphalées... <u>Rares</u> : réaction allergique, diarrhée, photosensibilité, neuropathie périphérique ... 	<ul style="list-style-type: none"> Interférence avec le métabolisme de la théophylline et de la caféine Pharmacocinétique modifiée par les anti- H2, les ions du fer et du zinc
Lévofoxacine	<ul style="list-style-type: none"> <u>Occasionnels</u> : intolérance digestive, migraine, céphalées, malaise, insomnie, agitation, vertiges, diarrhée, réaction allergique <u>Rares</u> : allongement de intervalle QT, rupture tendineuse, neuropathie périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> Interaction avec les antiarythmiques de classe Ia et classe III ↘ absorption des antiacides donc leur efficacité Les vitamines, les minéraux et le sucralfate ↘ l'absorption des FQ
Moxifloxacine	<ul style="list-style-type: none"> <u>Occasionnels</u> : intolérance digestive, migraine, céphalées, malaise, insomnie, agitation, vertiges, diarrhée, réaction allergique <u>Rares</u> : allongement de intervalle QT. 	

Tableau XIII: principaux effets secondaires et interactions médicamenteuses des antituberculeux oraux de seconde intention

DCI	Effets secondaires	Interactions médicamenteuses
Thioamides	<ul style="list-style-type: none"> Intolérance gastro-intestinale sévère Réactions allergiques Trouble psychotique Somnolence Vertige, agitation Céphalées, hypotension orthostatique Neurotoxicité 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ temporairement les concentrations d'INH Potentialise les effets indésirables des autres antituberculeux Risque de convulsion si coadministration avec les cyclosérines
Cyclosérine	<ul style="list-style-type: none"> Troubles neurologiques et psychiatriques Modification de la vue Eruption cutanée Engourdissement, fourmillements ou sensation de brûlure au niveau des doigts et pieds Ictère Rarement convulsions 	<ul style="list-style-type: none"> Risque de convulsion si coadministration avec les thioamides Possibilité d'élévation des concentrations du phénytoïne Effet toxique en association avec l'alcool La prise de B6 diminue les effets sur le SNC
Acide p-aminosalicylique	<ul style="list-style-type: none"> Intolérance gastro-intestinale Hypothyroïdie Hépatite Réactions allergiques Syndrome de malabsorption Augmentation du temps de prothrombine Fièvre 	<ul style="list-style-type: none"> Eventuelle diminution de l'absorption de la digoxine Potentialise les effets indésirables de l'éthionamide ↗ concentration de l'INH par ↘ de son acétylation

Tableau XVI: Principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses des agents antituberculeux du groupe 5

DCI	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
Clofazimine (Cfz)	<ul style="list-style-type: none"> • Intolérance gastro-intestinale • Coloration rougeâtre de la peau • Ichtyose • Neuropathie périphérique 	-
Linézolide (Lzd)	<ul style="list-style-type: none"> • Gastro-intestinaux • Troubles neurologiques • Troubles hématologiques • Eruptions cutanées • Acidose lactique 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions avec les médicaments sérotoninergiques et adrénergiques (antidépresseurs tricycliques, dextrométhorphanne, péthidine...) pouvant donner lieu à une crise hypertensive et un syndrome sérotoninergique par inhibition de la monoamine oxydase
Amoxicilline/clavulanate (Amx/Clv)	<ul style="list-style-type: none"> • Intolérance gastro-intestinale • Troubles hépatiques • Réaction allergique 	-
Clarithromycine (Clr)	<ul style="list-style-type: none"> • Intolérance gastrique • Cholestase hépatiques • Prolongation de l'intervalle QT 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions avec les dérivés de l'ergot

Références

1-Lanoix J.P, Douadi Y, Borel A et al ; traitement de la tuberculose ganglionnaire : des recommandations à la pratique. Médecine et maladies infectieuses 2011(41): 87-91
 2- World Health organization. Global Tuberculosis control. Geneva, Switzerland. Global tuberculosis report 2014
 3- Ben Amar J et al ; Traitement de la tuberculose. Rev pneumol clin 2014
 4-PNLT/DSSB/OMS. Rapport de la mission d'évaluation du programme national de la lutte contre la tuberculose en Tunisie. Septembre 2011
 5- WHO. Treatment of tuberculosis, guidelines. 4th ed. WHO : 2010
 6-Diagnostic et traitement de la tuberculose, manuel pratique, recommandations destinées au corps médical. FARES asbl, 2010
 7-Tattevin P. Le traitement de la tuberculose en 2007. Médecine et

maladies infectieuses 2007;37: 617-28.

8-Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim Saidi L. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. Rev Pneumol Clin 2015 ; 71 :130-9
 9-Arbex MA, Varella ML, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. J Bras Pneumol. 2010;36(5):641-56
 10- World Health organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis 2011 update. 2011
 11- World Health Organisation. Multidrug and extensively drug resistant TB (M/XDR-TB) 2010. Global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/ 2010.
 12- World Health Organization Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision

Schémas thérapeutiques

Rim Abdelmalek, Hanene Tiouiri

Service des maladies infectieuses, la Rabta, Tunis, Tunisie

Introduction

Le traitement anti-tuberculeux 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.

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, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide.

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, *Mycobacterium bovis*, bactérie la plus fréquemment isolée dans la série tunisienne, est naturellement résistante au pyrazinamide. De ce fait, la phase intensive se trouve réduite à une trithérapie et s'avère donc insuffisante.

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 normalement dues à *M. tuberculosis* tandis que les formes ganglionnaires pures peuvent être dues à *M. bovis*. C'est ainsi que dans les formes ganglionnaires pures, nous recommandons la prolongation de la durée de prescription de l'éthambutol de un à 4 mois pour cumuler 3 à 6 mois de trithérapie.

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 [5].

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 acétyleur lent ou très rapide.

L'administration des médicaments obéit à certaines règles :

- Prise quotidienne.
- La dose totale est administrée en prise unique.
- Prise à jeun afin d'optimiser l'absorption d'isoniazide et de rifampicine.
- 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.

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

Ce groupe de médicaments ayant démontré leur efficacité est représenté par : La capréomycine, la kanamycine, l'ofloxacine, la levofloxacine, l'éthionamide, la cyclosérine, l'acide para-aminosalicylique, le prothionamide et l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique.

Traitement de première intention

Adénopathie isolée + Exérèse :

HRZE x 2 mois/ HRE x 1 mois/ HR x 3 mois

Adénopathie isolée > 3 cm sans exérèse, ou multiple :

HRZE x 2 mois/- HRE x 4 mois/ HR x 3-6 mois

Adénopathies associées à d'autres localisations :

HRZE x 2 mois/HR x 7-10 mois

Traitement sur terrain particulier

La femme enceinte

Le traitement est obligatoire vu l'évolution rapide de la tuberculose chez la femme enceinte. Pyrazinamide est contre indiqué chez la femme enceinte même si l'OMS en permet l'utilisation en insistant sur l'absence de données sur l'innocuité du médicament. Rifampicine peut être prescrite tout au long de la grossesse.

Cependant, quand elle est utilisée au troisième trimestre, la femme doit recevoir de la vitamine K1 pour éviter l'hémorragie de délivrance.

Femme enceinte : HRE x 3 mois/HR x 6 mois

L'insuffisant rénal

Tous les antituberculeux peuvent être utilisés.

Quand la clairance est inférieure à 50 ml/mn, il faut réduire les posologies d'éthambutol à 15 mg/kg/j.

Quand la clairance est inférieure à 10 ml/mn et chez l'hémodialysé, ETB et PZD seront uniquement administrés après la dialyse. INH et RFP seront administrés tous les jours au même horaire. Les doses unitaires seront conservées.

Insuffisance rénale

Clairance < 50 ml/mn :

HRZE tous les jours, E limité à 15 mg/kg/j

Clairance < 10 ml/mn ou dialyse :

HR tous les jours, après midi, EZ 1j/2 après dialyse

L'insuffisant 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 tout en surveillant de près les enzymes hépatiques (transaminases, bilirubine, PAL et LDH) et le TP.

Insuffisance Hépatique : HRE x 3 mois/ HR x 6 mois

L'immunodéprimé 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 immuno-suppresseurs, le traitement anti-tuberculeux quadruple est initié puis ré-évalué au terme de 2 mois selon la gravité du tableau initial. Une trithérapie associant INH-RFD et ETB peut être recommandée pour encore 1 à 4 mois.

Si la tuberculose et l'immunodépression sont découvertes en même temps, le traitement anti-tuberculeux doit précéder le traitement immuno-suppresseur de deux semaines.

La durée totale du traitement sera d'au moins 9 mois

Immunodépression hors VIH

Immunosuppresseurs en cours :

HRZE x 2 mois/ ± HRE x 1-3 mois/ HR x 7 mois

Découverte concomitante :

HRZE x 15 jours puis début immunosuppresseurs, puis même protocole

En présence d'un effet indésirable

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 I). [8, 9, 10, 11]

Afin de prévenir et de limiter la gravité du traitement antituberculeux, un bilan pré-thérapeutique clinique et para-clinique 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 (neuro-psychiques, hépatiques ou rénales), ainsi que les prises médicamenteuses concomitantes susceptibles d'avoir leurs métabolismes modifiés par le traitement antituberculeux.
- Un dosage initial des transaminases, de la créatinine et de l'acide urique.
- Un bilan ophtalmologique : champs visuels, vision des couleurs et fond d'œil.

Ultérieurement, un suivi régulier avec réalisation d'examen complémentaires orientés et la sensibilisation du patient 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 pour-

voyeuse d'effets indésirables suivi par l'isoniazide (5%), la rifampicine (4 à 5%), l'éthambutol et la streptomycine.

Certains facteurs de risque ont été incriminés dans la genèse de l'allergie 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 traitements intermittents et la répétition des administrations 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.

Un test d'acétylation est obligatoire pour adapter les posologies d'isoniazide.

Un délai précoce de l'atteinte hépatique est en faveur de la responsabilité de l'isoniazide alors que la survenue tardive évoque plus celle du pyrazinamide et la rifampicine. La présence de manifestations immuno-allergiques associées oriente elle aussi vers la rifampicine. L'atteinte cytolytique est plus l'apanage de l'isoniazide et du pyrazinamide, la cholestase oriente plus vers la rifampicine.

L'augmentation asymptomatique des transaminases n'indique l'arrêt du traitement que si elle dépasse de 5 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.

Allergie

Tous les médicaments antituberculeux sont susceptibles d'engendrer un rash cutané de différents types sémiologiques et différents degrés de gravité.

Dans le cas d'un simple prurit, un traitement symptomatique à base d'antihistaminiques est à préconiser sans avoir recours à l'interruption du traitement antituberculeux.

Des réactions allergiques relevant de l'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire et/ou œdème de Quincke, voire choc anaphylactique, peuvent apparaître dans les 30 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. Par ordre de fréquence croissant on trouve : éthambutol, rifampicine, isoniazide et pyrazinamide.

Après la régression de la symptomatologie, les médicaments seront successivement réintroduits à trois 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, il faut arrêter le dernier médicament et le contre-indiquer définitivement. Il faut noter que l'allergie peut parfois être due à l'excipient de la forme combinée.

Si la rifampicine est incriminée dans le processus allergique, une désensibilisation peut être tentée devant l'importance de cette molécule dans la stérilisation du processus tuberculeux.

Divers protocoles permettent, avec succès, l'accoutumance du patient aux médicaments en cause. A titre d'exemple, une introduction progressive par paliers quotidiens de 1/10ème de la dose jusqu'à atteindre la dose complète au dixième jour a été recommandée initialement par l'OMS puis reprise par d'autres équipes. Un protocole tunisien de désensibilisation rapide en 24 heures à la rifampicine, par voie orale, a été publié en 2005. Le patient prend 0,1 mg puis reprend une dose supérieure toutes les 15 mn pour atteindre 300 mg en 4 heures et la dose totale en 24 heures.

Hyperuricémie

L'hyperuricémie asymptomatique n'est sujette à aucun traitement.

Les polyarthralgies associées sont sensibles aux AINS. En présence d'une crise de goutte, un traitement est nécessaire à base de colchicine puis d'allopurinol. L'arrêt de pyrazinamide peut être discuté.

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 cinq jours, un à un selon l'ordre suivant: éthambutol, isoniazide, rifampicine puis pyrazinamide.

Troubles neurologiques

Des céphalées, une irritabilité et une agitation peut être observées avec INH. Le traitement symptomatique

est suffisant.

Des convulsions, une NORB précoce et une somnolence imposent l'arrêt d'INH. La prescription de vitamine B6 peut en diminuer l'incidence et la mortalité.

Cytopénie

Une leucopénie, une anémie, une thrombopénie ou des associations peuvent être générées par la prise de rifampicine en particulier. L'arrêt de cette molécule s'impose si les cytopénies sont profondes.

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'INH est nécessaire. Une fluoroquinolone peut être utilisée. Des anti-inflammatoires ou des corticoïdes peuvent être envisagés pour améliorer l'état du patient.

Troubles digestifs

Ils s'observent en général au cours des premières semaines du traitement et doivent toujours inciter à la réalisation d'un bilan hépatique à la recherche de signes d'hépatotoxicité associée. Elles répondent bien aux antiémétiques. L'administration du traitement en 2 prises peut être tentée.

Durée du traitement

La longueur 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.

L'avènement de la rifampicine et du pyrazinamide et leur pouvoir stérilisant qui est le plus actif sur ces bacilles dormants a permis de réduire la durée du traitement d'abord de 18 à 9 mois avec l'introduction de la rifampicine, puis de 9 à 6 mois avec l'apport du pyrazinamide [1].

En 2003, les directives du traitement de la tuberculose ont été mises à jour après concertation de différents organismes internationaux aux USA (Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America) et en France (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique). Ils recommandent une durée de traitement de 6 mois aussi bien pour la tuberculose pulmonaire qu'extra-pulmonaire sauf en cas de localisation neuro-méningée qui nécessite un traitement prolongé de 9 à 12 mois [6, 7]. 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 [12, 13].

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 [14].

Deux grandes écoles s'individualisent, celle qui défend le raccourcissement à 6 mois, et celle qui défend une durée de neuf mois minimum et à adapter au cas par cas. Chacune des écoles a des arguments pour défendre sa prise de position.

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'adhérence au traitement. En cas de curage ganglionnaire, une durée de six mois paraît suffisante pour stériliser l'infection [14, 15, 16, 17].

Le traitement classique est tout aussi défendu vu la diffusion limitée des antibiotiques dans le tissu lymphoïde, la persistance fréquente de grosses adénopathies à 6-9 mois de traitement, le caractère infiltrant des adénopathies tuberculeuses qui entrave le curage ganglionnaire cervical et donc une action efficace des antibiotiques.

Tuberculose ganglionnaire isolée périphérique (cervicale, axillaire, inguinale)

. Traitement médical seul

Une association quadruple classique est recommandée pendant 2 mois. Vu l'incrimination de plus en plus importante de *M. bovis* dans la tuberculose ganglionnaire, une prolongation de l'utilisation d'ETB pendant 1 à 4 mois est nécessaire selon l'importance des adénopathies.

La durée totale est de 9 à 12 mois selon l'évolution (taille des ADP, consistance, nombre).

. Traitement médico-chirurgical

Certains patients bénéficient d'un curage ganglionnaire complet diagnostique comme pour les formes axillaires et inguinales. Dans ce cas, un traitement d'une durée courte de 6 mois peut être envisagé.

Si le curage était incomplet à cause des adhérences, de l'infiltration, le traitement doit être de 9 à 12 mois au minimum.

Le traitement médical peut être envisagé seul initialement puis complété par une chirurgie secondairement devant une aggravation paradoxale, une fistulisation,

une augmentation importante de la taille de l'adénopathie...

Association à une autre atteinte ORL

A part la surveillance endoscopique nécessaire pour surveiller une atteinte du cavum, la durée de traitement est la même.

Association à une atteinte profonde

La durée de traitement est la même mais la surveillance se fera sur la morphologie (échographie, scanner) pour décider de la durée de traitement. L'arrêt sera décidé sur l'apparition de calcifications ganglionnaires, une disparition des ganglions ou une nette régression de leur taille.

Association à d'autres localisations extra-ganglionnaires

Le traitement de la forme ganglionnaire n'est pas influencé par la présence d'une atteinte pulmonaire.

Pour les atteintes neurologiques et rachidiennes où la durée de traitement est de 12 à 18 mois, la surveillance de toutes les formes se fera d'une façon parallèle.

Quelle que soit la forme associée, le traitement sera

celui de la forme ganglionnaire en dehors des indications de la corticothérapie (neurologique, péricardique, miliaire hypoxémiant).

Conclusion

La tuberculose ganglionnaire cervicale est de prise en charge difficile et non consensuelle. *Mycobacterium bovis*, mycobactérie de plus en plus incriminée en Tunisie est naturellement résistante au pyrazinamide.

Le protocole devrait associer dans tous les cas une quadrithérapie pendant 2 mois. Si l'adénopathie est unique, une prolongation de la prise d'éthambutol pendant 1 mois semble nécessaire. Si les adénopathies sont multiples, qu'elles soient cervicales ou extra-cervicales, cette prolongation serait de 4 mois.

En présence de localisations extra-ganglionnaires, *M. tuberculosis* étant l'espèce la plus incriminée, aucune prolongation d'éthambutol ne serait nécessaire.

La durée totale du traitement serait de 6 mois si le ganglion est unique et qu'il a été enlevé totalement. Elle serait de 9 mois ou plus si l'exérèse chirurgicale n'a pas eu lieu ou si l'adénite cervicale est associée à d'autres localisations.

Tableau I: Conduite devant les effets indésirables

Médicaments	Effets indésirables	Conduite
Isoniazide	Élévation des transaminases	Voir intitulé
	Hépatite cytotolytique ou mixte	Arrêt ttt
	Acné, photosensibilisation, érythème	Surveillance
	lupus induit	Arrêt ttt
	Neuropathie périphérique	Pyridoxine
	Convulsions	Arrêt ttt
	Névrite optique rétrobulbaire précoce	Pyridoxine, arrêt
	Insomnie, agitation, état confusionnel (réversibles)	Surveillance
	Algoneurodystrophie (Syndrome épaule-main)	AINS
	Nausées, gastralgies	IPP
Pancytopenie	Arrêt	
Rifampicine	Élévation des transaminases	Voir intitulé
	Cholestase hépatique	Voir intitulé
	Douleurs abdominales, nausées, vomissements	IPP
	Hypersensibilité immédiate (urticair, choc anaphylactique)	Arrêt
	Hypersensibilité retardée (Syndrome pseudo-grippal)	Arrêt
	Phénomène d'Arthus avec insuffisance rénale aigue	Arrêt
	Puissant inducteur enzymatique diminuant l'effet des contraceptifs oraux, sulfamides hypoglycémiant, corticoïdes, AVK etc...	

Médicaments	Effets indésirables	Conduite
Pyrazinamide	Hépatite cytotolytique	Arrêt
	Rash, érythème, photosensibilisation, pellagre	Anti H1, arrêt
	Hyperuricémie, arthralgies	Surveillance
	Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie	IPP
	Fièvre isolée, bouffées vasomotrices	Anti H1
Ethambutol	Névrite optique rétrobulbaire tardive (peu réversible)	Pyridoxine, arrêt
	Rétinopathie	Arrêt
	Réactions allergiques cutanées	Anti H1
Streptomycine	Hyperuricémie	surveillance
	Toxicité auditive (surdité irréversible)	Arrêt
	Effet curarisant	Surveillance
Moxifloxacine et Gatifloxacine	Insuffisance rénale	Arrêt
	Troubles glycémiques avec la gatifloxacine	
	Allongement QT	
	Photosensibilisation	
	Ruptures tendineuses	
	Augmentation des transaminases	
	Céphalées, vertiges	

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- Ben Saffa 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
- 6- 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
- 7- Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Prévention et prise en charge de la Tuberculose en France. *Rev Mal Respir.* 2003;20:7S45-7S50
- 8- 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.
- 9- 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.
- 10- 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.
- 11- TB/HIV, tuberculose et VIH, manuel clinique. OMS, 2006
- 12- 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
- 13- 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
- 14- Tattevin P, Chaplain 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
- 15- Tattevin P. Le traitement de la tuberculose en 2007. *Med Mal Infect.* 2007;37(10):617-28
- 16- 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, 2014
- 17- 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

Traitement chirurgical

Sophia Nitassi¹, Ali Jahidi², Mohamed Aas Benbouzid¹, Razika Bencheikh¹, Nourredine Erraimi², Abdelilah Oujilal¹, Seloua Ouraini², Mohamed Zalagh², Fouad Benariba², Leila Essakalli¹

¹ Equipe universitaire ORL - Hôpital des Spécialités - CHIS - Université Mohammed V - Rabat

² Equipe universitaire ORL - HMIMV - CHIS - Université Mohammed V - Rabat

Introduction

La localisation ganglionnaire de la tuberculose représente la localisation extra pulmonaire la plus fréquente au Maroc, 20-40% de toutes les localisations confondues dont 70-90% de localisation au niveau de la région cervicale.

Le traitement de la tuberculose ganglionnaire demeure un problème de santé publique dans de nombreux pays d'Afrique et d'Asie.

Les pays développés se sont intéressés au sujet ces dernières décennies avec la recrudescence de l'épidémie VIH.

Actuellement, l'incidence la plus élevée est à Haïti en rapport avec la catastrophe naturelle de 2010.

Les pics d'épidémies dans les pays développés sont dus également aux mouvements migratoires des populations dans le sens sud-nord et est-ouest.

Pour ces raisons, les organismes internationaux ont compris l'intérêt d'une politique mondiale de lutte anti-tuberculeuse (1).

Si le traitement médical est bien codifié, il n'en demeure pas moins insuffisant du fait de l'émergence de souches chimiorésistantes, de terrains particuliers ou encore de réactions indésirables liées aux médicaments.

Quelle est la place du traitement chirurgical dans la prise en charge, quelles voies d'abord et pour quelles indications? Ce sont les questions auxquelles nous essaierons de répondre.

Topographie des adénopathies tuberculeuses

La localisation cervicale est la plus fréquente. Elle représente les 2/3 des localisations ganglionnaires. Elles intéressent les chaînes cervicales profondes dans 54% des cas (2).

Il s'agit le plus souvent de la chaîne jugulo-carotidienne, suivie de la chaîne sus-claviculaire (2).

L'atteinte est unilatérale dans 66-93% des cas (3) avec une fréquence plus élevée chez la femme par rapport à l'homme (70% versus 30%) (3).

Les localisations ganglionnaires extra-cervicales sont représentées par les localisations axillaires, médiastinales, mésentériques, inguinales. Des cas exceptionnels de localisation au niveau de l'épiploon, du hile

hépatique, autour de la vésicule biliaire et de l'appendice ont été rapportés (4).

L'abcédation survient dans au delà d'1/3 des cas. L'infiltration des tissus autour de l'adénopathie se voit dans 50% des cas (5).

L'origine de l'atteinte ganglionnaire reste controversée. Il semblerait qu'elle se fasse à partir d'un foyer amygdalien: les sécrétions pulmonaires chargées de bacilles tuberculeux seraient piégées à ce niveau et diffuseraient vers la région cervicale.

Cependant, il n'existe aucune base supportant cette théorie qui n'a pas été reprise dans d'autres articles(6). L'hypothèse la plus rapportée et la plus reprise est celle de la contamination à partir d'un foyer pulmonaire par voie hématogène.

Chirurgie à visée diagnostique

La cytoponction à l'aiguille fine avec examen bactériologique permet de poser le diagnostic dans plus de 80% des cas; 46% pour Memisch et coll. (7).

La biopsie-exérèse chirurgicale ne sera considérée que dans le cas d'absence de réponse sur la cytoponction à l'aiguille fine (3).

La biopsie-exérèse chirurgicale est à éviter tant que possible du fait de la cicatrice cutanée disgracieuse. Dans le cas où l'indication du geste chirurgical diagnostique a été posée, il doit être fait à minima. Les larges incisions délabrantes sont à éviter. 15% des patients diagnostiqués par biopsie excision ont eu des modifications de la peau à type de cicatrices chéloïdes et disgracieuses avec des surinfections par germes communaux (3).

La cytoponction à l'aiguille fine permet de faire une analyse cellulaire, une étude bactériologique complétée par la culture afin d'identifier le mycobactérium tuberculosis. On peut également faire une analyse PCR sur matériel de ponction.

La culture cellulaire est positive dans 20% alors que l'examen histopathologique est négatif (7).

Le dosage du quantiféron TB est plus sensible que la PCR pour le diagnostic.

La publication du génome complet du mycobactérium tuberculosis en 1998 a permis de développer de nouvelles thérapeutiques, de nouveaux vaccins et la recherche des gènes de virulence (6).

Comparaison traitement médical seul versus traitement chirurgical et chimiothérapie anti-tuberculeuse

Depuis les années soixante dix, le traitement chirurgical a perdu de ses lettres de noblesse et est tombé en disgrâce aux dépens de la polychimiothérapie selon les «guidelines» de l'OMS (1).

Plusieurs études (8-9) ont montré la supériorité du traitement médical seul versus traitement chirurgical. Cependant, il semblerait que les résultats seraient meilleurs par chirurgie et chimiothérapie chez les patients avec ulcères cutanés et dans les formes fistulisées.

Le traitement chirurgical est associé à un pronostic plus mauvais en comparaison au traitement médical avec aspiration à l'aiguille fine (10).

Par contre, il semblerait que le taux de résistance serait moins important chez les patients ayant été traités par traitement chirurgical et chimiothérapie antituberculeuse versus traitement chimiothérapeutique seul (11). Cette hypothèse devrait être confirmée par des études statistiques comparatives.

Formes évolutives

Certaines définitions nous ont semblé importantes à préciser avant de traiter les indications du traitement chirurgical:

Adénopathie résiduelle

C'est la persistance d'une adénopathie dont la taille dépasse 10mm dix jours après la fin du traitement médical avec confirmation cytologique ou histologique (10).

Récidive

Augmentation de la taille d'un ganglion ou apparition d'un ou plusieurs ganglions après une cure complète de chimiothérapie anti-tuberculeuse et une phase de rémission clinique et une culture négative. Elle concerne 5% des patients traités. Il s'agit soit d'une réactivation de la souche tuberculeuse ou une infection de novo par une autre souche (12).

Réaction paradoxale

Elle s'observe chez les patients HIV mais elle n'est pas rare chez les immunocompétents. Elle se définit par l'apparition de nouvelles adénopathies ou l'augmentation de taille d'adénopathies pré-existantes qui serait en rapport avec une réaction immunologique liée au traitement anti-tuberculeux. Sa physiopatholo-

gie n'est pas clairement connue. Elle peut disparaître sans nécessiter de réadaptation du traitement. La réaction paradoxale ganglionnaire peut s'observer chez les patients traités pour tuberculose sur un autre site. Deux pics de fréquence: l'un pendant le traitement et un autre à la fin (13).

Résistance

Elle se définit par l'apparition de ganglions sous traitement, ou augmentation de volume des ganglions après 3 mois d'un traitement médical anti-tuberculeux avec observance certaine.

Indications du traitement chirurgical

L'échec du traitement médical se voit dans 10,7% des cas (13).

Certaines indications chirurgicales sont d'emblée posées: écrouelles et formes fistulisées à la peau.

Le préjudice esthétique est important dans ces cas avec : cicatrice(s) spontanément rétractile(s). L'abcédation est notée dans 10-13,7% et la fistulisation dans 5-7,3% des cas (14-15).

En cas de ramollissement, certains auteurs proposent de faire une ou plusieurs ponctions évacuatrices de façon stérile d'une ou plusieurs adénopathies avant de considérer un traitement chirurgical (10). L'échec ou la surinfection nécessiterait alors une incision et un drainage.

La persistance d'adénopathies à la fin de la chimiothérapie ne signifie pas échec de traitement. Dans sa série, CHEANG a rapporté 14,6% des patients avec des adénopathies résiduelles mais qui n'ont pas nécessité de traitement complémentaire sur un suivi de 3 ans (16).

Si le traitement médical donne d'excellents résultats dans la majorité des cas, certaines complications peuvent se voir au décours de l'évolution pendant et après traitement (10).

- adénopathie qui augmente de taille au cours du traitement
- adénopathie qui persiste à l'arrêt du traitement
- apparition de nouvelles adénopathies
- apparition d'une fistulisation
- ramollissement d'une ou plusieurs adénopathie (s).
- absence d'amélioration

Le traitement chirurgical des adénopathies cervicales tuberculeuses sera envisagé dans certaines circonstances

- Lorsque la ponction à l'aiguille fine ne permet pas un diagnostic de certitude (11).
- Lorsque la masse ganglionnaire est trop importante,

parfois calcifiée, et qu'on prévoit que le traitement médical ne sera pas suffisant (11).

- D'emblée devant un abcès froid ou une fistulisation cutanée (15-17). Le geste de simple incision-drainage ou de cellulolympHADénectomie reste discutable (17-18).
- En cas d'évolution défavorable avec ramollissement ganglionnaire prédisant une fistulisation proche, une chirurgie réglée semble intéressante avant la fistulisation et les altérations cutanées (10).
- En présence de reliquats ganglionnaires avec confirmation histologique ou cytologique de présence de mycobactérium.
- Dans les formes résistantes au traitement médical (3-10).
- L'existence d'adénopathies compressives: des cas ont été décrits au niveau médiastinal répondant partiellement au traitement corticoïdes et ayant nécessité un traitement chirurgical (19).

Dans la série de Kermani et coll à propos de 361 patients, la chirurgie a été réalisée de façon réglée et mini-invasive ne concernant que les adénopathies les plus volumineuses le plus souvent nécrosées ou calcifiées et sur lesquelles on prévoyait que le traitement antituberculeux serait inefficace (11).

D'après l'OMS, la résistance au traitement anti-tuberculeux ne constitue pas une indication au traitement chirurgical mais un renforcement de la chimiothérapie anti-tuberculeuse: formes injectables et nouveaux antibiotiques (1).

Technique et difficultés

Les voies d'abord doivent être esthétiques. Elles doivent s'inscrire dans la mesure du possible dans un pli du cou.

L'incision devrait être la plus petite possible, centrée sur l'adénopathie la plus volumineuse pour éviter les décollements intempestifs.

La chirurgie de la tuberculose ganglionnaire est délicate vu les adhérences et les phénomènes inflammatoires dans les formes évolutives et la fibrose dans les

formes cicatricielles (11).

Les complications de la chirurgie cervicale s'en voient augmentées.

- Le risque est neurologique: rameau labio-mentonnier du nerf facial, nerf spinal, nerf grand hypoglosse, plexus brachial au niveau de la région sus claviculaire.
- Le risque vasculaire: essentiellement la veine jugulaire interne surtout du fait du développement des adénopathies de façon plus fréquente au niveau de la chaîne jugulaire et leur adhérence intime à cette dernière.
- La lymphorrhée en cas d'adénopathie sus claviculaire gauche.
- Les cicatrices inesthétiques surtout en cas d'adénopathies en pré-fistulisation infiltrant les tissus sous cutanés.
- En plus des complications communes à toute chirurgie : hématomes, infection nosocomiale, douleurs résiduelles.

Conclusion

La ponction à l'aiguille fine a détrôné la chirurgie en matière de diagnostic de tuberculose ganglionnaire.

L'orientation du traitement anti-tuberculeux est largement médicale. Le traitement chirurgical est réservé à des cas particuliers en dehors de l'échec anti-tuberculeux de première ligne. Lorsque l'indication du traitement chirurgical est posée, certaines décisions restent difficiles comme dans le cas d'atteinte ganglionnaire bilatérale fistulisée en raison du préjudice esthétique encouru ou d'adénopathies chez le sujet HIV avec le risque de surinfection par les germes opportunistes.

Même si l'étude cyto-bactériologique a montré sa supériorité par rapport à l'étude histologique dans le diagnostic, il faut garder à l'esprit le risque d'association de tuberculose ganglionnaire à une adénopathie métastatique ou encore à un lymphome et réaliser une analyse anatomo-pathologique sur le(s) ganglion(s) surtout dans les pays endémiques de tuberculose.

Références

- 1) World Health Organization. Global tuberculosis program. Global tuberculosis control. WHO report 1997 Publication WHO/TB/225. Geneva: World Health Organization; 1997.
- 2) Dvorski I. Tuberculosis of the cervical lymph nodes. *Plucne Boles-ti (Yugoslavia)* 1989;41(3-4):169-71.
- 3) 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 Apr;128(4):576-80.
- 4) Popescu MR., Călin G., Strâmbu I. et al. Lymph node tuberculosis – an attempt of clinicomorphological study and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol* 2014, 55(2 Suppl):553-67
- 5) DANDAPAT MC, MISHRA BM, DASH SP, et al. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990;77(8):911-2.
- 6) Killey HC, Seward GR, Kay LW. An outline of oral surgery, part 2. Bristol: John Wright; 1975
- 7) Memish ZA, Mah MW, Mahmood SA, et al. Clinico-diagnostic experience with tuberculous lymphadenitis in Saudi Arabia. *Clin-Microbiol Infect* 2000;6(3):137 - 41.
- 8) Bouchentouf R, Yasser Z, Aitbenaser MA. Le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif de la tuberculose ganglionnaire J Fran Viet Pneu 2012; 03(09): 1-60.
- 9) M. Subrahmanyam. Role of surgery and chemotherapy for peripheral lymph node tuberculosis *Br. J. Surg.* 1993 ,80(12):1547-8
- 10) Gupta PR. difficulties in managing lymph node tuberculosis. *DM. Lung India* 2004; 21: 50-53
- 11) Kermani W, Bouattay R, Ghammem M. et al. Le traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale a propos de 361 cas. *Journal ORL.* 2013;28:46-50.
- 12) Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. Nested Case–Control Study on Treatment-related Risk Factors for Early Relapse of Tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004: 170(10):1124-30.
- 13) Park KH, Lee MS, Lee SO. et al. Incidence and outcomes of paradoxical lymph node enlargement after antituberculosis therapy in non-HIV patients. *J Infect.* 2013;67(5):408-15.
- 14) Nalini B, Vinayak S. Tuberculosis in ear, nose, and throat practice: its presentation and diagnosis. *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery* 2006; 27(1): 39-45
- 15) 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.* 2015; 23,20:65
- 16) Cheang WL, Siu KF et al. A six months combination chemotherapy for cervical tuberculous lymphadenitis. *J R Coll Surg* 1990;35(5):293-5.
- 17) Ennouri A, Zermani R, Mezni M, Marrekchi H et al. La tuberculose ganglionnaire. *Rev Laryngol Oto Rhinol* 1989;110(2):179-81.
- 18) Cheung WL, Siv KF, Ng A. Tuberculosis cervical abscess : comparing the results of total excision against simple incision and drainage. *Br J Surg.* 1988;75(6):563-4.
- 19) Leng-lévy J, Leng B, Magendie P, Lacut J, Bargues JF. Compressive mediastinal tubercular adenopathies: difficulty of diagnosis. *Sem Hop.* 1967;43(15):1004-6

Modalités de surveillance et Critères de guérison

Boutheina Hammami, Syrine Ayedi, Ilhem Charfeddine, Malek Mnejja, Abdelmonem Ghorbel

Service ORL CHU Habib Bourguiba - Faculté de Médecine Sfax - Université de Sfax Tunisie

Introduction

Si le diagnostic et le protocole thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire sont majoritairement bien codifiés à travers les recommandations, la surveillance l'est beaucoup moins. Au cours du traitement, la recherche de réaction paradoxale, d'effets indésirables ou de résistance au traitement est recommandée par l'OMS.

Le taux de rechute après l'obtention de la guérison est variable dans la littérature et peut atteindre 30% (1). Cependant, les modalités de surveillance post thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire n'ont pas fait l'objet de recommandations. De même, la littérature est extrêmement pauvre en matière de critères de guérison, contrairement à la localisation pulmonaire où la guérison est déclarée sur l'obtention de deux examens bactériologiques négatifs des expectorations (2).

Surveillance au cours du traitement

La surveillance du malade au cours du traitement permet de:

- Vérifier la bonne observance
- Prévenir et détecter les phénomènes d'intolérance
- Evaluer l'efficacité du traitement

Une consultation clinique, au centre chargé du traitement, est au mieux mensuelle [3]. 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, 4 et 6 mois [2, 4]. Au cours de ces consultations, une évaluation minutieuse des aires ganglionnaires doit être faite précisant les caractéristiques des adénopathies notamment leur taille et leur éventuelle fistulisation à la peau.

Vérification de la bonne observance

L'observance thérapeutique est un élément crucial afin d'éviter l'émergence de germe résistant, les échecs thérapeutiques et les rechutes qui sont trois facteurs d'extension de la maladie dans l'entourage (3). La longue durée du traitement et le nombre important de comprimés (8 à 10 comprimés) rendent difficile le maintien de la motivation du patient surtout après disparition des symptômes souvent dès le deuxième mois. Pour toutes ces raisons, la vérification de la bonne

observance thérapeutique doit être faite à chaque rendez-vous par le personnel chargé du traitement. La mauvaise observance peut être définie, suivant les auteurs (2, 3, 5), comme :

- une interruption de traitement d'au moins 2 semaines consécutives,
- une prise de moins de 80 % de la dose totale prescrite.

Pour assurer une bonne observance thérapeutique, il faut:

- Vérifier la bonne compréhension, du malade et de son entourage, de l'importance de la prise régulière quotidienne et à distance des repas de tous les médicaments prescrits,
- S'assurer de la dispensation ininterrompue du traitement pendant toute la durée,
- Indirectement, par l'examen de la couleur des urines si le schéma contient de la rifampicine ; et par la montée de l'acide urique si le schéma contient du pyrazinamide,
- Mettre en place le système de traitement supervisé (TDO : traitement directement observé) dans une structure de proximité (6) pour certains auteurs au moins le premier mois afin de s'assurer que le patient a bien compris les modalités de son traitement et de le motiver à y adhérer (3).

Les conséquences d'une mauvaise observance du traitement sont graves pour l'individu mais aussi pour la collectivité (3) : rechute, prolongation du traitement, développement de souches multi-résistantes et majoration du risque de décès qui sera multiplié par 4. Donc, face à une situation de non-adhérence du malade au traitement, le médecin et/ ou le personnel chargé du traitement doivent s'efforcer, par le dialogue, d'en identifier la cause et de trouver une solution.

Détection des phénomènes d'intolérance

La détection des éventuels effets secondaires du traitement antituberculeux est assurée, initialement, par le patient lui-même et son entourage. Il est donc recommandé de leur expliquer soigneusement les signes témoignant d'une éventuelle toxicité du traitement. Ces signes sont aussi à rechercher à chaque consultation à l'aide de l'interrogatoire et d'un examen clinique complet du malade.

Les examens biologiques ne sont pas répétés systématiquement. Ils ne sont réalisés que sur un terrain taré en cas de signes cliniques évocateurs (6). La description

de ces effets secondaires et des mesures à prendre est détaillée dans le sous chapitre moyens thérapeutique de ce rapport.

Contrôle de l'efficacité du traitement

Le contrôle de l'efficacité du traitement d'une tuberculose ganglionnaire se base, essentiellement, sur l'évaluation de l'évolutivité clinique des lymphadénites tuberculeuses (4, 6, 7).

La palpation cervicale systématique vérifiera la disparition des adénopathies.

Les fistules cutanées disparaissent le plus souvent rapidement même si leur persistance en cours de traitement n'est pas synonyme de mauvaise évolution.

En effet, en l'absence de bacille au niveau de la fistule, il est recommandé de faire des soins locaux en association au traitement médical.

La pesée du patient doit être la règle à chaque contrôle et sera comparée aux consultations précédentes.

Sur le plan biologique, la vitesse de sédimentation (VS) peut être normale.

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 [8].

Contrairement à la tuberculose pulmonaire où le prélèvement des expectorations signant la guérison est de pratique courant, le prélèvement cytologique avec recherche de BK ne l'est pas dans la tuberculose ganglionnaire.

La cytoponction avec étude histologique et recherche de BK par PCR est indiquée en cas de persistance ou réapparition des adénopathies.

Sur le plan radiologique, l'échographie cervicale semble être l'examen le plus adapté pour la surveillance de la tuberculose ganglionnaire.

Cependant, sur une étude de 25 patients (9) traités pour tuberculose ganglionnaire, la surveillance échographique au cours du traitement et jusqu'à la fin du traitement (8^{ème} mois) n'a montré la disparition des adénopathies que dans 12% des cas.

Le reste des malades étaient en guérison tenant compte de la surveillance ultérieure. Donc l'échographie ne peut apporter de critères de guérison tout comme la radiographie thoracique pour la tuberculose pulmonaire.

Il n'existe pas de recommandations concernant le rythme de surveillance échographique.

Mais par analogie avec la surveillance de la tubercu-

lose pulmonaire, une échographie cervicale peut être proposée à 2 mois afin de s'assurer d'une évolution favorable des adénopathies préexistantes.

L'échographie cervicale sera refaite en fin de traitement pour servir de référence pour la surveillance ultérieure.

Critères d'efficacité du traitement (critères de guérison)

Quelque soit le statut du malade, la déclaration de la fin du traitement est obligatoire avec définition du résultat du traitement (guérison, traitement accompli, échec du traitement, décès, traitement interrompu, transfert) [2].

Ces définitions sont bien détaillées pour la tuberculose pulmonaire mais pas pour la tuberculose ganglionnaire.

L'absence de tout signe d'évolutivité clinique et/ou échographique est le critère le plus commun de guérison [6]. (Tableau 1)

Par opposition à la guérison, on peut définir deux entités: échec thérapeutique et récurrence.

L'échec du traitement est défini par la persistance de signes cliniques et/ou radiologiques d'évolutivité au sixième mois.

La récurrence est définie par une augmentation de la taille d'un ganglion résiduel ou apparition d'une ou plusieurs adénopathies après une cure complète de chimiothérapie anti tuberculeuse et une phase de rémission clinique.

Surveillance post-thérapeutique

Comme pour les autres localisations extra-ganglionnaires, il est recommandé de prévoir des visites de contrôle à 12 et 18 mois [2, 3, 5].

Si le patient est classé comme guéri, il n'est pas recommandé de répéter l'échographie cervicale.

Celle-ci sera demandée en cas suspicion de rechute ganglionnaire, ou si l'échographie de fin de traitement montre des ganglions résiduels.

Cette surveillance, selon certains auteurs, doit se prolonger jusqu'à 8 à 10 ans avec des conseils pour le malade et son entourage afin d'éviter le passage du cas documenté en foyer de tuberculose.

Tableau I : Définition des statuts des malades en fin de traitement

	Tuberculose pulmonaire [2]	Tuberculose ganglionnaire
Guérison	Examen direct et culture négatifs à deux reprises avant la fin du traitement	Absence de tout signe d'évolutivité clinique et/ou échographique à la fin du traitement [6]
Traitement accompli	Traitement terminé sans preuve bactériologique	
Echec du traitement	Patient qui reste bacillaire ou redevient bacillaire au 5 ^{ème} mois de traitement	Persistance, évolution des adénopathies préexistantes ou apparition de nouvelles adénopathies*
Décès	Patient qui décède pendant le traitement (toute cause)	
Traitement interrompu	Traitement interrompu pendant 2 mois ou plus avant la fin prévue ou non terminé dans les délais prévus	
Transfert	Résultat inconnu ou transfert dans un autre centre	

*il n'y a pas de consensus sur la date de définition de ce statut pour la tuberculose ganglionnaire

Références

1- W. Kermani, R. Bouattay, M. Ghammem, M. Belakhder, M. Ben Ali, M. Abdelkafi, M. Belcadhi, K. Bouzouita. Le traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale A propos de 361 cas. j. tun ORL, 2012 ; 28 : 46-50.

2- G. Nicolet, T.Rochat, J.P.Zellweger. Traitement de la tuberculose. Forum Med Suisse 2003,22 : 506-516.

3- Le Comité d'Experts de la Fondation contre la Tuberculose et les Affections Respiratoires. Diagnostic et traitement de la tuberculose – Manuel pratique. 2010.

4- HAS. Tuberculose active. Janvier 2007.

5- Observance et suivi de traitement. Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique, France. 8-9, s.l. : Médecine et maladie infectieuses: prévention et prise en charge de la tuberculose en france, 2004 ; 34 :386-90.

6- Membres du comité national de lutte. Guide de prise en charge

de la tuberculose en Tunisie. 2014.

7- Treatment of tuberculosis guidelines, fourth edition. s.l.: World Health Organization, 2010.

8- P. Hochedez, V. Zeller, C.Truffot, S. Ansart, E. Caumes, R.Tubiana, et al. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH.Pathologie Biologie 51 (2003) : 496-502

9- Ridene I, Ben Salah Y, DaghfousDaghfous H, HantousHantous-Zannad S, Zidi A, BaccoucheBaccouche I, Tritar F, Ben Miled-M'rad.Tuberculose ganglionnaire cervicale: suivi échographique. <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2010/1/4cdca763-e368-4176-8d0d-5843525198ef.pdf>

Réaction paradoxale

Najib Benmansour, Noureddine El Alami Elamine

Service ORL et Chirurgie cervico-faciale - CHU Hassan II - Fès - Maroc

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohamed Benabdellah - Fès - Maroc

L'hypertrophie paradoxale, voire l'apparition des nouvelles adénopathies, associées ou non à une fistulisation cutanée sont fréquemment décrites chez les patients ayant une adénite tuberculeuse et sous traitement antibacillaire. Néanmoins sa prise en charge diagnostique et particulièrement thérapeutique reste mal définie et ne figure pas sur les recommandations des sociétés savantes et de l'OMS.

Le but de cette présentation est de faire le point sur les différentes stratégies de prise en charge de ces adénopathies paradoxales lors du traitement d'une tuberculose ganglionnaire, à partir de notre expérience et des rares études publiées.

La réaction paradoxale se présente comme une augmentation de la taille des adénopathies, l'apparition d'une nouvelle adénopathie ou d'une fistulisation (Figure 1) malgré un traitement antituberculeux adéquat d'au moins dix jours, avec amélioration au départ (5 à 30% des cas sans déficit immun) [1 -3].



Figure 1 :

Réaction paradoxale avec augmentation de la taille des adénopathies chez une jeune patiente de 32ans sous traitement antituberculeux depuis un mois.

Une étude Britannique réalisée au début des années 1970 chez 108 patients traités pour une tuberculose ganglionnaire (cervicale, axillaire ou thoracique) montre une aggravation paradoxale chez 25% d'entre eux : augmentation de taille des ganglions dans 13% et apparition des nouvelles adénopathies dans 12% [4].

Une étude allemande récente rapporte la survenue sous traitement antituberculeux d'une majoration du volume des adénopathies dans 20% des cas et d'une

complication locale (ulcération, fistulisation, ou abcédation) dans 10% des cas [5].

Avant de conclure à ce diagnostic, le clinicien évoque toujours un problème d'observance du traitement, la présence d'une résistance secondaire aux antituberculeux ou une malabsorption intestinale.

La survenue d'une hypertrophie paradoxale ne semble pas liée à un échec bactériologique mais plutôt à une réponse immunologique persistante [6, 7].

Les lymphadénites tuberculeuses sont habituellement

des infections paucibacillaires, comme témoigne la faible proportion de ponctions ganglionnaires révélant des bacilles de Koch à l'examen direct (environ 10%) [7, 8]. La résistance des bacilles tuberculeux est rare dans cette localisation [9].

Sur le plan immunopathogénique, la tuberculose, dans toutes ses formes, est connue par l'intensité de la réponse d'hypersensibilité et de l'importance de la concentration locale en antigènes tuberculeux. Les réactions paradoxales résultent plus d'une réponse cellulaire intense due à la présence d'antigènes tuberculeux, plutôt d'une infection non contrôlée. Cependant, l'étiopathogénie, notamment les facteurs favorisant cette réaction paradoxale, n'est pas connue. Les infections tuberculeuses sont fréquemment accompagnées d'un déficit de l'immunité cellulaire, prédominant sur les lymphocytes CD4. Le contrôle de l'infection tuberculeuse aboutit à une amélioration de l'immunité cellulaire accompagnée parfois d'un rebond de la réaction d'hypersensibilité retardée avec activation et accumulation des lymphocytes et des macrophages aux sites des bacilles tués [6, 7, 10]. Cette hypothèse a été démontrée dans l'étude de Cheng et coll. [9] chez des patients non infectés par le VIH ; ces auteurs ont soulevé l'hypothèse d'une augmentation du nombre des lymphocytes circulants et d'une majoration de la réponse à l'intradermoréaction à la tuberculine au cours des réactions paradoxales.

La réaction paradoxale apparaît en moyenne 3,5 mois après le début de la thérapie (0,5 à 16 mois) [11] avec une augmentation de la taille des adénopathies (12%), une fluctuation (11%), un érythème et une décharge spontanée (7%). Des nouvelles adénopathies peuvent apparaître dans 27 à 36% des cas [1]. Chez les patients VIH, 23% de réactions paradoxales, surtout à l'initiation de la thérapie antirétrovirale [10].

Le diagnostic différentiel des adénopathies cervicales paradoxales est exhaustif et inclut les pathologies tumorales : lymphomes (Hodgkin et non hodgkiniens), tumeurs d'origine ORL, autres mycobactéries, infection fongique (actinomycose), sarcoïdose [1].

Si une lymphadénite paradoxale tuberculeuse est suspectée, il faut effectuer une ponction-aspiration à l'aiguille fine pour prélever du matériel pour un examen au microscope (sensibilité 77%, spécificité 93%). L'imagerie de choix est l'ultrason cervical (échographie) peut aider à bien délimiter la lésion tout comme l'IRM et le CT-scan avant une cytoponction ou une adénectomie [1].

En l'absence de toute recommandation, plusieurs options thérapeutiques ont été proposées à savoir : l'abstention avec observation, les ponctions – aspirations à l'aiguille (avec ou sans injection d'antituberculeux dans le ganglion vidé), l'éventuelle prolongation de la

durée du traitement antituberculeux et l'exérèse chirurgicale si adénopathie résiduelle [1, 9].

La prise en charge thérapeutique de ces hypertrophies paradoxales n'est pas consensuelle. Elle comporte dans tous les cas la poursuite du traitement antituberculeux (le plus souvent sans aucune modification). Plusieurs études n'ont pas montré de supériorité d'un traitement antituberculeux prolongé au-delà de 6 mois en cas de quadrithérapie initiale [7]. En dehors de l'étude de van Loenhout-Rooyackers et coll. [12] qui n'a permis d'objectiver qu'une légère supériorité, non significative, du traitement de 9 mois par rapport à une durée de 6 mois avec des taux d'échecs respectivement de 2,7 % (intervalle de confiance de 95 %) et de 3,3 % (intervalle de confiance de 95 %).

L'adjonction d'une corticothérapie au traitement antituberculeux a été proposée et semble intéressante surtout devant la présence d'une réaction immunologique paradoxale en réponse à des antigènes tuberculeux filtrés par les ganglions en présence d'un déficit immunitaire en lymphocytes CD4 (situation fréquente chez les patients VIH positif) sans aucun autre facteur favorisant identifié [6]. Néanmoins, la posologie et la durée optimales de cette corticothérapie ne sont pas définies. L'intérêt même d'une corticothérapie dans cette indication reste d'ailleurs discuté en l'absence d'étude randomisée établissant son efficacité.

Différents traitements locaux peuvent être adjoints au traitement médical. Classiquement, on recourt l'exérèse chirurgicale des adénopathies. Lors d'une étude rétrospective, Cheng et coll [9] rapportent un recours à un traitement chirurgical des réactions paradoxales dans 60,7%. Il s'agit une chirurgie difficile, nécessitant la réalisation d'un geste conservateur des éléments musculaires et vasculo-nerveux alors que les adénopathies sont des adénopathies sont très adhérentes et infiltrantes. Néanmoins, l'exérèse complète ne semble pas induire davantage de complications qu'une simple incision associée au drainage de l'adénopathie. En revanche son efficacité est supérieure. L'incision drainage nécessite en effet dans la majorité des cas une réintervention devant la survenue d'une fistule ou la récurrence de l'adénite. Dans une étude récente, Ammari et coll [13], ont évalué le rôle de la prise en charge chirurgicale des adénites tuberculeuses. Ils concluent que l'apport de la chirurgie dans cette indication est essentiellement diagnostique. Les gestes d'exérèse étendue n'étant pas dénués de complications, ils doivent être évités et n'être réalisés quand dernier recours.

Nataraj et coll [14] ont montré l'intérêt de l'aspiration de toute adénopathie tuberculeuse à la recherche des résistances aux antituberculeux avant discussion thérapeutique puisque selon les résultats de cette étude, la fréquence des résistances à une ou plusieurs drogues

était identifiée chez 61% des patients avec des proportions différentes : il s'agissait au maximum de INH (Isoniazide) à 48 %, et au minimum ETB (Ethambutol) à 12% de résistance secondaire. Le point a été mis sur l'intérêt d'effectuer systématiquement des cultures après toute aspiration à l'aiguille particulièrement dans les pays à haute prévalence de résistance ainsi que pour des personnes provenant de ces zones. Des résultats identiques ont été obtenus dans une étude allemande [5] menée chez des patients présentant des adénopathies d'apparition paradoxale.

La réalisation de ponctions évacuatrices itératives à aiguille fine constitue une alternative à la chirurgie. Peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature concernant cette technique. Lors d'une étude prospective menée chez 60 patients présentant une adénite tuberculeuse, Jha et coll [15] ont eu recours à cette technique dans 5 cas d'hypertrophie invalidante. L'évolution était favorable dans tous les cas, sans récurrence locale. L'intérêt de l'aspiration à l'aiguille est mieux établi dans la prise en charge des adénites post-BCG chez l'enfant. La réalisation d'une aspiration à l'aiguille permet dans cette situation la régression de l'adénite dans presque tous les cas, et diminue l'incidence de survenue d'une fistulisation [10].

Sur le plan immunologique, l'apparition d'une ou plusieurs adénopathies paradoxales semble liée à une réaction immunologique persistante plutôt qu'à un échec thérapeutique car la majorité des adénopathies périphériques sont paucibacillaires, avec présence de BAAR à l'examen microscopique dans environ 10 % des cas [6, 8]. Devant ces connaissances immunologiques, le recours à l'injection intraganglionnaire d'un ou de plusieurs antituberculeux lors des aspirations ne semble pas apporter de bénéfices supplémentaires. Les modalités de ce type de traitement n'ont pas fait l'objet d'études importantes exceptées deux : celle de

Noah [16] qui a souligné l'intérêt de l'injection de l'isoniazide après toute ponction aspiration dans le cas d'adénopathies compliquant une vaccination par le BCG chez des enfants et celle de Goraya [17] qui n'a pas montré de bénéfice au recours à l'injection d'antituberculeux après de simples aspirations.

Chez l'adulte l'instillation locale de l'isoniazide n'a pas fait l'objet d'étude prospective sur l'hypertrophie paradoxale ganglionnaire.

En fin en rapport avec notre expérience et en fonction des données de la littérature, la meilleure attitude que nous recommandons devant l'apparition d'une réaction immunologique paradoxale associée à une tuberculose ganglionnaire cervicale est de ne pas arrêter le traitement antituberculeux, par contre de poursuivre le traitement anti-infectieux et selon la gravité des symptômes l'adjonction d'une corticothérapie courte (prédnisolone 0,5 – 2 mg/Kg/J pendant 2 semaines pour diminuer l'importance de la réaction immunologique paradoxale locale.

Conclusion

La réaction paradoxale au traitement antituberculeux, avec une augmentation de la taille de l'adénopathie et une fistulisation possible est un phénomène fréquent au cours de la tuberculose ganglionnaire, dont il n'existe pas de consensus ou de propositions thérapeutiques claires sur la prise en charge thérapeutique.

Le traitement par ponction aspiration à l'aiguille fine ainsi que l'adjonction d'une corticothérapie de courte durée semble l'attitude la plus raisonnable, particulièrement en présence de BAAR à l'examen direct en attente de la recherche par l'antibiogramme d'une éventuelle résistance à une ou plusieurs drogues antituberculeuses.

Références

- 1- Guinchard AC, Pasche P. Lymphadénite tuberculeuse cervicale et réaction paradoxale : diagnostic et traitement. *Rev med Suisse* 2012 ; 8 :1860 – 5
- 2- Cho OH, Park KH, Kim T, et al. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect* 2009; 59: 56-61.
- 3- Garcia Vidal C, Garau J. Systemic steroid treatment of paradoxical upgrading réaction in patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:915-6
- 4- Campbell IA, Dyson AJ: Lymph node tuberculosis: a comparison of various methods of treatment. *Tubercle* 1977; 58: 171-9.
- 5- Geldmache HR, Taube C, Kroege CR, Magnussen C, Kirsten DK: Assessment of Lymph Node Tuberculosis in Northern Germany: A Clinical Review. *Chest* 2002; 121: 1177-82.
- 6- Smith H: Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Infect* 1987 ; 15 : 1-3
- 7- Meybeck A, Just N, Nyunga M, Bourahla M, Wallaert B. Efficacité de l'aspiration à aiguilles au cours d'un cas d'hypertrophie paradoxale d'une lymphadénite tuberculeuse. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 973 – 7
- 8- Fain O, Lortholary O, Djouab M, Amoura I, Babinet P, Beaudreuil J, Boudon P, Desrues J, Glowinski J, Lhote F, Malbec D, Mathieu E, White C, Guillevin L, Thomas M : Lymph node tuberculosis in the suburbs of Paris: 59 cases in adults not infected by the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 : 162-5.
- 9- Cheng VC, Ho PL, Lee RA, Chan KS, Chan KK, Woo PC, Lau SK, Yuen KY : Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 803-9.
- 10- Bentaleb A, Tagu P, Vascaut L. Adénopathie paradoxale à la fin de traitement d'une tuberculose pulmonaire : situation rare et prise en charge controversée. *Rev Mal Respir* 2007; 24 : 625 – 9
- 11- Hawkey CR, Yap T, Pereira J, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1368-71.
- 12- Van Loenhout-Rooyackers JH, Laheij RJF, Richter C, Verbeek ALM : Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 192-5.
- 13- Ammari FF, Bani Hani AH, Ghariebeh KI : Tuberculosis of the lymph glands of the neck: a limited role for surgery. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2003; 128: 576-80.
- 14- Nataraj G, Kurup S, Pandit A, Mehta P : Correlation of fine needle aspiration cytology, smear and culture in tuberculous lymphadenitis: a prospective study. *Journal of postgraduate Medicine*. 2002; 48 : 113-8.
- 15- Jha BC, Nagarkar NM, Gupta R, Singhal S. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J* 2001; 77: 185 – 7
- 16- Noah PK, Pande D, Johnson B, Ashley D: Evaluation of oral erythromycin and local isoniazid instillation therapy in infants with *Bacillus Calmette-Guérin* lymphadenitis and abscesses. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 : 136-9.
- 17- Goraya JS, Viridi VS : *Bacille Calmette-Guérin* lymphadenitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 327- 9.

Récidive de la tuberculose ganglionnaire

Najib Benmansour, Noureddine El Alami Elamine

Service ORL et CCF - CHU Hassan II - Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Sidi Mohamed Benabdellah - Fès - Maroc

Introduction

Au niveau mondial, la tuberculose demeure un fléau infectieux majeur [1, 2]. Les atteintes ganglionnaires cervicales représentent les localisations extra-pulmonaires de la tuberculose les plus fréquemment observées (75%) [3, 4]. Le traitement chirurgical associé au traitement médical ne donne pas toujours satisfactions. Cependant, au Maroc et dans les autres pays en développement, le traitement reste encore émaillé de plusieurs difficultés pouvant compromettre le pronostic fonctionnel et esthétique du malade.

Une collaboration pluridisciplinaire entre le spécialiste ORL, le radiologue et pneumo-phtisiologiste est indispensable afin de réduire et de dépister précocement les récidives, les rechutes et les échecs thérapeutiques.

Définitions

Guérison : Après traitement antituberculeux, la guérison est définie par l'absence des signes fonctionnels en fin de traitement et la disparition des adénopathies cervicales ou tout au plus la persistance d'un ou quelques ganglions dont le plus grand diamètre ne dépassait pas 1 cm [3, 4].

Echec de traitement et Récidives : Le risque de récidive et rechute tuberculeuse dans les ganglions lymphatiques est inconnu, mais le petit nombre de rechutes au cours du suivi dans les articles récupérés confirme l'avis donné par le British Thoracic Society Research Committee : «après un traitement réussi, le suivi n'est pas nécessaire, mais les patients doivent être réacheminés si les symptômes réapparaissent» [5].

A noter qu'une grande proportion des patients garde des ganglions séquellaires. Les rechutes surviennent dans les 12 mois après la fin du traitement, voir plus tard. L'échec après six mois du traitement antibacillaire est caractérisé par la persistance de signes cliniques et/ou radiologiques d'évolutivité (Adénopathie résiduelle dont le diamètre est supérieur à 10 mm avec confirmation bactériologique ou cytologique). Alors que la rechute est une augmentation de la taille d'un ganglion résiduel ou apparition d'une ou plusieurs adénopathies après une cure complète de chimiothérapie anti tuberculeuse et une phase de rémission clinique [3, 4].

Cette éventualité est rarement observée, mais si le médecin traitant suspecte l'échec ou la rechute, on ré-

pétera les prélèvements pour affirmer avec certitude l'échec sur la base d'arguments bactériologiques et/ou histologiques et décider soit de poursuivre le traitement, soit de pratiquer un acte chirurgical en complément de la chimiothérapie.

Diagnostic positif

Dans une étude réalisée au service d'ORL, CHU Hassan II, Fès au Maroc entre 2002 et 2005 à-propos de 326 malades traitées pour tuberculose ganglionnaire, la récidive ganglionnaire est notée chez 17 % des patients après un délai moyen de 10 mois de la fin du traitement antituberculeux [4]. Sur le plan clinique, l'existence d'une fièvre et d'une altération de l'état général a peu de valeur, car elles sont peu spécifiques et peu fréquentes puisqu'elles sont relevées dans moins de 12% des Cas.

Cette association est retrouvée dans 20 à 40% des cas selon d'autres auteurs [3, 6, 7]. La présentation clinique est polymorphe mais il s'agit avant tout d'une maladie locorégionale.

Les adénopathies tuberculeuses ont volontiers un début insidieux, augmentant progressivement de volume. L'évolution se fait vers l'induration, une adhérence aux tissus profonds et aux téguments qui deviennent rouge violacé [8]. La fistulisation cutanée varie entre 5 à 25% selon les séries [3, 9]. Une fistulisation plus profonde est beaucoup plus rare. Mardyla et collègues ont rapporté une observation de tuberculose ganglionnaire cervico-médiastinale avec fistulisation à l'œsophage [10].



Figure 1 :

Poly-adénopathies cervicales fistulisées à la peau avec écrouelles.

Le diagnostic positif de l'adénite tuberculeuse récidivante a bénéficié de l'apport de la cytoponction ganglionnaire qui constitue actuellement (avec ou sans étude PCR) un moyen efficace de diagnostic positif mettant en évidence un granulome épithélio-gigantocellulaire avec nécrose caséuse qui serait hautement évocateur de l'atteinte tuberculeuse dans les pays de haute prévalence [11-13]. La cervicotomie peut être utilisée en cas de doute [14]. En effet, La rentabilité diagnostique de la cytoponction, dans les différentes séries, varie de 50 à 92,8%. Ce rendement, opérateur dépendant, peut être amélioré en associant les résultats de la cytoponction à ceux de l'IDR [15].

Par ailleurs, l'IDR à la tuberculine a un apport non négligeable dans le diagnostic de l'adénite tuberculeuse surtout quand elle dépasse 15mm. [13]. La microbiologie standard reste nécessaire puisqu'elle permet l'isolement et l'étude de la sensibilité du *Mycobacterium*.

Néanmoins, elle demeure difficile vu le caractère paucibacillaire de la tuberculose ganglionnaire, lié à la mauvaise oxygénation des ganglions et à l'importance des mécanismes de défense à médiation cellulaire à ce niveau [14]. Une étude prospective [16] (réalisée entre 2010 et 2013) de 108 patients opérés pour des adénopathies d'origine tuberculeuse au service d'ORL et chirurgie cervico-faciale au CHU Hassan II de Fès, en coopération avec l'Institut national d'hygiène à Rabat, Maroc, a montré que 20% des patients ayant déjà été traités pour une tuberculose ganglionnaire, et que la culture était positive dans 17% des cas dont un cas est doublement positif dans le ganglion et l'expectoration, un cas de *Mycobacterium* (*M*) *bovis*, l'absence de *M. atypique*, le reste est un complexe de *M. tuberculosis*, qui sont sensibles à tous les antibacillaires testés sauf dans un seul cas où il y avait une résistance à la rifampicine à 10%, le taux de guérison était à 78 % des cas, 11% de prolongation du traitement médical de trois mois, 4 cas ont été repris pour persistance des adénopathies ou de fistule malgré un traitement bien suivi.

La forme ganglionnaire de la tuberculose est une forme paucibacillaire, la positivité de la culture est très variable dans la littérature selon les séries (10% à 60%), le *M. Tuberculosis* est le plus fréquent, le *M. Bovis* n'est pas éradiqué. Les facteurs qui peuvent influencer la culture sont la qualité du prélèvement, les conditions d'acheminement au laboratoire et la durée entre le prélèvement et la mise en culture. Dans notre série l'antécédent de traitement antibacillaire est un facteur non négligeable [16].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'adénite périphérique isolée est large et comprend les syndromes lymphoprolifératifs, l'infection par des mycobactéries non tuberculeuses, la maladie des griffes de chat, les infections fongiques, la toxoplasmose ou les adénites bactériennes [17].

Traitement

Une revue de la littérature ne trouve pas de consensus ni d'étude de qualité permettant de conclure sans controverse sur une durée optimale du traitement de la tuberculose ganglionnaire. Selon l'OMS, le Conseil supérieur d'hygiène publique en France (CSHPF) et la Société de pneumologie de langue française (SPLF), une durée totale de six mois est jugée suffisante [18, 19]. A travers les différentes séries publiées on constate que la majorité des praticiens, traitaient les tuberculoses ganglionnaires pendant des durées nettement supérieures à 6 mois [5, 20, 21]. Le traitement des adénites tuberculeuses, étayé par une étude du British Thoracic Society Research Committee [22], repose sur une quadrithérapie antituberculeuse classique d'isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide (HREZ) deux mois, puis isoniazide et rifampicine (HR) quatre mois, avec un taux de rechute de l'ordre de 3%. Les doses de médicaments essentiels (mg/kg) doivent être les mêmes chez les adultes et les enfants [17, 23]. Dans le groupe des patients atteints de tuberculose ganglionnaire traités pendant 6 mois, le taux de rechute est de 3,3% contre 2,7% pour le groupe traité pendant 9 mois [22]. Les différences ne sont pas statistiquement significatives. La suggestion qu'une faible charge bacillaire peut justifier une encore plus court la durée du traitement, par exemple, 4 mois, doit être étudiée [15]. Cependant, la stérilisation des lésions dépend de la persistance de bacilles (semi-) dormants, sur des bases théoriques cela peut être sans rapport avec la charge bactérienne. Dans une méta-analyse réalisée en 2000, Van Loenhout Rooyackers et al. [22] définissent la rechute de l'adénite tuberculeuse après une chimiothérapie incluant Isoniazide, Rifampicine, Pyrazinamide avec Ethambutole et/ou streptomycine par la réapparition d'un ganglion lymphatique ou la réapparition d'un nouveau ganglion donc l'origine tuberculeuse est confirmée bactériologiquement ou histologiquement avec une clinique favorable [11, 24] après une période complète de traitement avec une période de rémission initiale. Néanmoins, la décision de démarrer une nouvelle enquête diagnostique ou de re-traiter le patient dépend du sens clinique du praticien. En effet, le diagnostic bactériologique dépend

de la charge bacillaire et de l'approche diagnostique. Contrairement à la tuberculose pulmonaire à frottis positif, la confirmation bactériologique de guérison en matière de tuberculose ganglionnaire n'est pas disponible. Par ailleurs, une réponse immunitaire aux antigènes libérés par les bacilles morts peut se traduire par l'apparition de nouveaux ganglions, l'augmentation de diamètre de ganglions pré-existants ou de complications telles la fistulisation ou la formation d'abcès au cours du traitement ou de suivi [25].

La littérature se fait rare quant aux facteurs favorisant la rechute après traitement de l'adénite tuberculeuse. Une étude de cas-témoins rétrospective menée par Chang et al. [26] auprès de 12183 patients atteints de tuberculose tous sites confondus, montre que les facteurs prédominants chez les patients ayant présenté une rechute dans les 30 mois suivant un traitement anti bacillaire sont :

- La charge bacillaire des lésions
- Le protocole thérapeutique : en effet, ils recommandent la prise quotidienne de médicaments antibacillaires au lieu de la prise 3 fois par semaines au moins durant la phase d'attaque (2 premiers mois). En effet, aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les deux protocoles durant la phase d'entretien)
- La compliance des patients au traitement.
- La comorbidité : silicose-tuberculose (et ce pour la tuberculose pulmonaire)
- L'immunodépression : diabète ou VIH

Pour ce groupe de patients, Chang et al. recommandent de prolonger la durée de traitement de 50% surtout chez les patients qui ont une culture positive initialement. Néanmoins, Chang et al. attirent l'attention sur la nécessité de distinguer entre une rechute vraie (culture+, qui n'est pas toujours facile à confirmer) et une réaction immunitaire inappropriée vis-à-vis d'antigènes bacillaires.

Le traitement de la tuberculose ganglionnaire suit un protocole bien conduit et entre dans le cadre d'un programme national de chaque pays. Il consiste en une polychimiothérapie de 6 mois en moyenne. Les molécules utilisées sont l'isoniazide, l'éthambutol, la pirazinamide et la rifampicine. Il s'agit d'une forme combinée à prendre régulièrement tous les jours, chaque matin à jeun. Pendant les 4 derniers mois, seuls la rifampicine et l'isoniazide sont utilisés. Une éducation sanitaire est nécessaire pour assurer l'observance thérapeutique. Des surveillances strictes s'imposent car les rechutes sont fréquentes. De nombreux cas de résistance aux traitements ont été rapportés surtout chez les sujets infectés par le VIH. La chirurgie garde toute sa valeur dans la prise en charge de la tuberculose ganglionnaire récidivante. La biopsie chirurgicale à visée dia-

gnostique d'un ganglion doit être formellement proscrite. Elle expose à un risque élevé de fistulisation.

En cas d'adénopathie métastatique, elle réalise une rupture capsulaire qui aggrave le pronostic. Devant un abcès froid ou une fistule cutanée, le drainage chirurgical devient indispensable après une ponction afin d'obtenir une étude bactériologique. Ce traitement local est complété par un traitement anti bacillaire adapté. La résection d'une cicatrice cutanée (écrouelle) ou d'une fistule cutanée à visée esthétique peut être nécessaire soit dans le même temps opératoire que la chirurgie ganglionnaire soit après la guérison. Les incisions sont le plus souvent faites en quartier d'orange dans un pli du cou. L'évidement ganglionnaire varie selon le siège des adénopathies atteintes. Il consiste en l'exérèse de la totalité des ganglions atteints par le bacille de Koch. Il est donc indispensable de réaliser, non pas une simple adénectomie isolée, mais un véritable évidement ganglionnaire cervical sélectif sur le mode conservateur. Plusieurs auteurs indiquent un évidement ganglionnaire qui permet le même abord cervical. Il peut être préconisé même dans le cas de ganglion résiduels involutifs.

Le traitement chirurgical à visée curative en seconde intention après échec ou évolutivité sous traitement médical, sera envisagé devant [3, 4, 8]: l'apparition des nouvelles adénopathies sous traitement médical, absence de réponse au traitement médical, une fistule intarissable ou augmentation de volume des adénopathies après 3 mois d'un traitement médical dont on s'assurera de l'observance. Avant ce délai, une augmentation transitoire du volume des adénopathies (hypertrophie paradoxale) peut se voir chez 25 à 30 des cas [27, 28]. La chirurgie en complément d'un traitement médical sera envisagée aussi en cas de régression ganglionnaire incomplète 3 ou 4 mois après la fin du traitement antibacillaire bien conduite [18]. Selon le volume résiduel, on pratique un curage limité à un ou plusieurs groupes ganglionnaires ou un évidement fonctionnel classique [4].

Conclusion

La tuberculose ganglionnaire est une forme extrapulmonaire relativement fréquente, elle pose essentiellement des difficultés thérapeutiques. Le diagnostic est toujours retenu sur les données anatomopathologiques, la culture détermine l'espèce responsable et sa sensibilité mais n'est pas un examen de routine, elle doit être réservée aux cas de persistance ou récidive d'adénopathies pour dépister les cas de multi-résistance. La chirurgie associée à la chimiothérapie antituberculeuse ou la chimiothérapie antituberculeuse

seule semblent avoir les mêmes résultats. Néanmoins, la chirurgie aide à avoir des cicatrices esthétiquement

acceptables chez les patients présentant des ulcères ou fistules cutanées.

Références

- 1- Branue D, Hachulla E, Brevet V et al. La tuberculose ganglionnaire en France chez l'adulte non immunodéprimé: une pathologie qui reste d'actualité. *Rev Med Interne* 1998; 19 : 242-6
- 2- Vaylet F, Allard P, Natali F, et al. Epidémiologie actuelle de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin* 1994 ; 50 : 106-15
- 3- Mani R, Belcadhi M, Harrathi K et al. Adénopathies cervicales tuberculeuses : place de la chirurgie. *Rev Laryngol otol Rhinol* 2005; 126 : 99-103
- 4- Benmansour N, Oudidi A, Elalami MN. Cervical tuberculous lymphadenitis: the location of surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 38 (1): 23-8.
- 5- Veziris N, Aubry A, Truffot-Pernot C. Argumentation sur la durée des traitements antituberculeux. *Presse Med.* 2006; 35 : 1745-51.
- 6- Subrahmanyam M. Role of surgery and chemotherapy for peripheral lymph node tuberculosis. *Br J Surg* 1993 ; 80: 1547-8
- 7- Briche T, paoli CH, Elbaz M et al. Adénopathies cervicales tuberculeuses A propos de 68 cas. *J F ORL* 1994 ; 43: 123-6
- 8- Reyt E, Righini C. Adénopathies cervicales. *Encyclopédie médico-chirurgicale Oto-Rhino-Laryngologie*, 20-870- A- 10. Paris : Elsevier ; 1999
- 9- Ruaux Ch, Colin L, Le Gall F et al. Adénopathies cervicales à mycobactéries tuberculeuses ; données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques actuelles. *J F ORL* 1995 ; 44 : 88-92
- 10- Mardyla N, Ayach S, Lescure F et al. Fistulisation d'une adénopathie tuberculose à l'œsophage. A propos d'une forme fruste. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2004 ; 125 : 181-4
- 11- Lau SK, Wei WI, Hsu C, et al. Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous cervical lymphadenopathy. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 24-7.
- 12- Lau SK, Wei WI, Kwan S, et al. Combined use of fine-needle aspiration cytologic examination and tuberculin skin test in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 87-90.
- 13- Jha BC, Dass A, Nagarkar NM, Gupta R, Singhal S. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J* 2001;77:185-7.
- 14- Marrakchi C, Maâloul I, Lahiani D, Hammami B, Boudawara T, Zribi M, Ben Jemaâ M. Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie. *Médecine et maladies infectieuses.* 2010; 40(2):119-22.
- 15- Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, Magnussen H, Detlef K. Assessment of lymph node tuberculosis in Northern Germany : a clinical review. *Chest.* 2002; 121(4):1177-82.
- 16- Abbassi H. Tuberculose ganglionnaire cervicale : Typage, culture et antibiogramme. Mémoire de fin de spécialité en ORL Juin 2013, Faculté Médecine et de pharmacie Fès, Maroc
- 17- Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens JP. La tuberculose extrapulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2012; 29 (4):566-78.
- 18- Conseil supérieur d'hygiène publique en France (CSHPF). Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. *Rev Mal Respir* 2003; 20(6): 7S3- 7S4.
- 19- Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française pour la prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Resp.* 2004; 21 (3): 75.
- 20- Lanoix JP, Douadi Y, Borel A, Andrejak C, El Samad Y, Ducroix JP, Schmit JL. Traitement de la tuberculose ganglionnaire des recommandations à la pratique. *Med et Mal infect.* 2011;41:87-91.
- 21- Ben Brahim H, Kooli I, Aouam A, Toumi A, Loussaief C, koubaa J, Chakroun M. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire en Tunisie. *Pan Afr Med J.* 2014;19:211.
- 22- Van Loenhout-Rooyackers J.H, Laheij R.J.F, Richter C, Verbeek A.L. Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 192-5.
- 23- Hamzaoui G, Amro L, Sajjai H, Serhane H, Moumen N, Ennezari A, Alaoui Yazidi A. Tuberculose ganglionnaire: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques, à propos de 357 cas. *Pan Afr Med J.* 2014;19:157.
- 24- Van Loenhout-Rooyackers JH, Veen J, Verbeek AL. Shortening of therapy duration in patients with pulmonary tuberculosis from 9 to 6 months only justifiable on the basis of published data. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 44: 2181- 7.
- 25- Campbell IA, Ormerod LP, Friend JAR, Jenkins PA, Prescott RJ. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respir Med* 1993; 87: 621-623.
- 26- Chang, Leung, Yew, et al.: A Nested Case-Control Study on Treatment-related Risk Factors for Early Relapse of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1124-1130.
- 27- Barry B, Géhanno P. tuberculose ganglionnaire. *Cah Oto-rhinolaryngol* 1997; 32: 103 – 6
- 28- Bani-sadr F, Gueit I, Humbert G. Hypertrophie paradoxale des adénopathies cervicales sous traitement pour une tuberculose ganglionnaire. *Presse Med* 1997; 26: 118

Tuberculose multirésistante

Fatma Tritar, Hafaoua Daghfous

Service de pneumologie C - Unité de TB-MR - Hôpital Abderrahmane Mami - Araiana

Introduction

La tuberculose multirésistante (TB-MR) est définie par une résistance à la fois à l'isoniazide [INH] et à la rifampicine [RMP], les deux antituberculeux majeurs les plus efficaces [1,2]. Les techniques de diagnostic rapide de la résistance ont largement amélioré la prise en charge des patients en fournissant en quelques heures les résultats permettant l'instauration précoce d'un traitement adapté chez les patients [3,4]. Cependant le traitement de la tuberculose multirésistante est complexe, long et coûteux. Les conséquences de la TB-MR vont être, dans tous les cas, graves et lourdes pour le malade et pour la société [5,6].

Epidémiologie

En 2013, selon l'OMS, près de 480000 personnes ont développé une TB-MR (ou MDR-TB). Près de 60% de ces cas sont retrouvés en Inde, en Chine et en Fédération de Russie. On estime que parmi ces cas de TB-MR, 9% sont en fait des tuberculoses ultrarésistantes.

TB-UR (ou XDR TB) définies par une résistance en plus aux quinolones et aux agents injectables [7,9]. Le taux de succès pour la cohorte de 2011 est de 48%, avec 16% de décès. La mortalité est encore plus élevée pour les formes de TB-UR : 20 à 40 % [10,11] pouvant même atteindre 70 à 90 % chez les personnes présentant une co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [12-13].

En Tunisie en 2014, selon les données de la DSSB, 26 patients TB-MR étaient sous traitement de seconde ligne. Concernant la cohorte de l'année 2012 qui comptait 15 nouveaux patients TB-MR, le taux de guérison était de 73,5% avec 13,5% de décès.

Diagnostic

La tuberculose multirésistante est souvent soupçonnée chez un patient présentant un échec thérapeutique ou une rechute ou chez une personne exposée à un cas confirmé de TB-MR.

Afin de diagnostiquer plus efficacement les personnes atteintes de TB-MR, l'OMS a établi une liste des groupes de patients potentiellement exposés au risque de TB-MR (Tableau I).

Le diagnostic de la TB-MR reposera dans tous les cas sur un interrogatoire minutieux qui précisera les antécédents de tuberculose et de traitement antituberculeux et les autres antécédents (infection par le VIH, diabète,

maladie rénale, cancer, syndrome de malabsorption chronique, corticothérapie au long cours, traitement immunosuppresseur...) ainsi qu'un examen physique complet.

Le diagnostic définitif reposera sur l'identification de mycobacterium tuberculosis en culture sur les produits prélevés (biopsie exérèse ganglionnaire, crachats, liquide bronchique...) et la démonstration de la résistance du bacille à l'isoniazide et à la rifampicine. Les méthodes de diagnostic rapide (moléculaires) permettent d'avoir un résultat en quelques heures assurant ainsi une détection précoce et fiable de la multirésistance surtout chez les patients recevant un schéma de première intention inadéquat.

Tableau I: Groupes à risque de tuberculose multirésistante [1]

Groupes à risque pour lesquels le test de sensibilité est indiqué :

- Infection par le VIH
- Lésions radiologiques évocatrices de tuberculose ancienne
- Immunodépression (chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, diabète, ulcère gastro-duodénal, insuffisance rénale,.....)
- Fumeurs, éthyliques, toxicomanes
- Dénutrition (10% ou plus en dessous du poids idéal), silicotiques
- Catégories sociales vulnérables (milieu carcéral, sans domicile fixe, pauvreté)
- Personnel soignant exposé

Groupes exposés au risque de tuberculose multi-résistante :

- Echecs de traitement
- Rechutes et interruptions de traitement, dont le frottis est positif 2 mois/3 mois
- Après la reprise du traitement
- Contacts étroits de patients atteints de TB-MR et qui ont une tuberculose active
- Contacts symptomatiques et/ou ayant des anomalies radiologiques d'un cas de TB-MR connu
- Séropositivité au VIH
- Environnements à haute prévalence de TB-MR / prisons
- Prise de médicaments antituberculeux de mauvaise qualité ou de qualité inconnue
- Rupture de stock de médicaments
- Tuberculeux ayant une diarrhée chronique due à une malabsorption ou à une accélération du transit

Traitement

Le traitement de la TB-MR se base sur les recommandations des experts et n'est pas standardisé. Il est recommandé de commencer le traitement en attendant le résultat complet de l'antibiogramme conventionnel, toujours

considéré comme la norme de référence pour confirmer la résistance [14,15].

La prise en charge médicale et psychosociale des patients tuberculeux doit se faire, dans tous les cas, dans des services spécialisés. Pour les nouveaux cas de TB-MR, le traitement comprendra deux phases :

- Une phase d'attaque utilisant cinq drogues (pyrazinamide, amikacine, lévofloxacine, cyclosérine et éthionamide) associées à la vitamine B6 pour prévenir les effets indésirables.

La durée de cette phase est de huit mois et d'au moins quatre mois après la conversion de la culture.

- Une phase d'entretien où seul l'agent injectable est arrêté.

Pour les cas de TB-MR déjà traités par des médicaments de seconde ligne ou s'il existe une résistance et /ou une exposition antérieure à l'antibiotique injectable, le PAS et la capréomycine seront utilisés.

La durée minimale du traitement est de 18 mois après la conversion de la culture soit une durée totale de 20 mois en moyenne. Le Tableau 2 résume les principes de la prise en charge d'un patient porteur de TB-MR.

Afin d'améliorer la compliance des malades et le taux de guérison et diminuer par conséquent le coût de la prise en charge de la tuberculose multirésistante, la tendance actuelle va vers le raccourcissement de la durée du traitement. C'est ainsi qu'une étude récente, menée au Bangladesh entre 1997 et 2007, a montré qu'un régime court de neuf mois (associant ethambutol, pyrazinamide, gatifloxacine et clofazimine, avec en plus isoniazide à fortes doses, prothionamide et kanamycine pendant les quatre premiers mois) a permis d'obtenir la guérison chez 87,9% des patients atteints de TB-MR [16].

Tableau II: Principes de la prise en charge d'un patient porteur de TB-MR

Principes de la prise en charge d'un patient porteur de TB-MR

- Hospitaliser le patient en milieu spécialisé.
- Isoler le patient.
- Les régimes adoptés sont basés sur l'historique des anti-tuberculeux déjà reçus
- Associer au moins 4 drogues (5 ou 6) non prescrites et/ou prescrites durant une courte période (<1 mois).
- Le schéma doit inclure au moins : le pyrazinamide, un agent injectable (kanamycine, amikacine ou capréomycine), une fluoroquinolone, l'éthionamide et la cyclosérine.
- La posologie doit être fixée en fonction du poids.
- Nouveaux cas : 8 Am-Lfx -Cs-Eth-Z(B6) / 18 Lfx -Cs-Eth-Z (B6).
- Si résistance et/ou exposition à l'injectable : 8 Cm-Lfx-Cs-Eth-PAS-Z(B6) / 18 Lfx-Cs-Eth-PAS-Z (B6)
- Prise du traitement contrôlé (DOTS plus).
- Fractionner le traitement dans la journée si nécessaire (vomissements, épigastralgies...).
- Prévention et traitement des effets secondaires.

Surveillance et résultats du traitement

L'administration du traitement sous observation directe (TOD), le soutien et l'éducation du patient, l'information de la famille, ainsi qu'une prise en charge rapide et efficace des effets indésirables des médicaments sont les éléments clés pour la réussite du traitement. Les effets secondaires sont fréquents et dépendent fortement de la posologie utilisée. Ils diminuent avec le temps mais peuvent être sévères [17].

Les plus courants sont les lésions cutanées, les symptômes gastro-intestinaux, les troubles de l'audition ou de l'équilibre et néphrotoxicité, la neuropathie périphérique est traitée efficacement par la pyridoxine, les douleurs ostéo-articulaires (l'acide acétylsalicylique permet de soulager les symptômes alors que l'allopurinol est inefficace), la perte d'électrolytes, les convulsions, les troubles psychiatriques et l'hypothyroïdie provoquée par l'association du PAS et de l'éthionamide [14].

Situations particulières

. Grossesse : elle ne représente pas une contre-indication au traitement de la TB-MR [14]. La majorité des effets tératogènes survenant au cours du premier trimestre, le traitement peut être différé jusqu'au deuxième trimestre mais cette décision doit être prise conjointement par la patiente et le médecin. Il faut utiliser trois ou quatre médicaments oraux dont l'efficacité est établie (en évitant l'éthionamide), puis renforcer le traitement à l'aide d'un agent injectable et éventuellement d'autres médicaments immédiatement après l'accouchement.

. Femmes allaitantes : la plupart des médicaments antituberculeux sont retrouvés dans le lait maternel. Il est préférable de fournir des préparations pour le nourrisson. Si la mère est bacillifère, il faut confier les soins du nourrisson à d'autres membres de la famille jusqu'à ce que les frottis redeviennent négatifs.

. Enfants : les symptômes peuvent être non spécifiques (toux chronique ou dyspnée sifflante, troubles de la croissance et fièvre récidivante). La confirmation bactériologique peut être difficile à obtenir. Les nouvelles techniques de biologie moléculaire, notamment le test Xpert® MTB/RIF, ont permis de faciliter le diagnostic de la résistance chez les enfants. Aucun médicament de deuxième ligne n'est absolument contre-indiqué chez les enfants.

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 [18].

. **Hépatopathie chronique** : le pyrazinamide est contre indiqué, tous les autres médicaments peuvent être utilisés, mais il faut surveiller de près les enzymes hépatiques et arrêter, en cas d'aggravation, la prise des médicaments en cause.

. **Insuffisance rénale** : Il faut être très prudent dans l'administration des antituberculeux de deuxième ligne en raison du risque accru d'ototoxicité et de néphrotoxicité. Il faut adapter la dose (en fonction de la clairance de la créatinine ou du débit de la filtration glomérulaire) et ou l'intervalle entre deux doses.

Infection à VIH et tuberculose multirésistante

Le diagnostic de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH est plus difficile surtout dans les formes ganglionnaires. Les techniques de diagnostic rapide peuvent être très utiles chez ces patients.

Le traitement antirétroviral (TARV) joue un rôle crucial puisque la mortalité chez les patients ne recevant pas de TARV est extrêmement élevée (91-100 %) [19].

Cependant, il existe un chevauchement ou même parfois un cumul des toxicités de plusieurs des médicaments imposant une surveillance clinique rigoureuse. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) est une complication importante du TARV et peut être confondu avec un échec du traitement antituberculeux ou avec des effets secondaires liés aux médicaments.

Prise en charge des contacts en cas de tuberculose pulmonaire associée

Les contacts de cas de TB-MR peuvent ne pas avoir été contaminés par la même souche, certains d'entre eux pouvant être infectés par des souches sensibles à l'isoniazide. Si le contact est atteint de tuberculose active, il faut demander rapidement des cultures et un test de sensibilité en se basant sur les tests de diagnostic rapide (culture sur milieu liquide et Gene Xpert MTB/MR).

En attendant les résultats, un traitement empirique de la TB-MR, fondé sur le profil de résistance du cas index (porteur de TB-MR), est administré.

Pour les contacts proches asymptomatiques avec un risque élevé de développer une tuberculose multirésistante (enfants en bas âge, personnes immunodéprimées), un traitement préventif à base d'isoniazide peut être envisagé. Pour l'OMS, l'usage systématique d'antituberculeux de deuxième ligne pour la prévention des contacts des cas de tuberculose multirésistante n'est pas recommandé. Dans tous les cas, les contacts proches doivent bénéficier d'un suivi clinique attentif pendant au moins deux ans [15-20].

Contrôle et prévention de la tuberculose multirésistante

Le contrôle de la TB-MR s'effectue à deux niveaux le contrôle individuel par le traitement approprié et supervisé des malades et le contrôle général par la prévention des erreurs qui aboutissent à la sélection de souches multirésistantes.

La stratégie du traitement directement observé et supervisé (stratégie DOTS) reste la meilleure approche pour prévenir l'apparition et la propagation de ces formes de tuberculose résistante. La prévention se base aussi sur le diagnostic précoce de tout nouveau cas de tuberculose et la possibilité d'un dépistage rapide de la résistance [21].

Références

- [1] World Health Organization. Drug-resistant tuberculosis Surveillance & response Supplement Global tuberculosis report 2014
- [2] Marieke J. van der Werf, Miranda W. Langendam, Emma Huitric and Davide Manissero. Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2012; 39: 1511-9
- [3] Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363:1005-1015.
- [4] Boehme CC, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; 377: 1495-1505.
- [5] Zellweger JP. La tuberculose multirésistante: extension, menace et solution. *Rev Mal Resp* 2011;28 :1025-33
- [6] Caminero JA. Multidrug resistant tuberculosis: epidemiology risk factors case findings. *Tuberc Lung Dis Int J* 2010; 14: 382-90.
- [7] Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, et al. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? *Eur Resp J* 2007; 29:423-427.
- [8] Migliori G.B. , Besozzi G. , Girard E. i, Kliiman K. , Lange C., O.S. Tounousovae, G. Ferrara, D.M. Cirillo, A. Gori, A. Matteelli, A. Spanevello, L.R. Codecasa, M.C. Raviglione and SMIRA/TBNET Study Group. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J* 2007; 30: 623-626.
- [9] Shah NS, Wright A, Bai G-H, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 380-387.
- [10] World Health Organization. Global tuberculosis control. Geneva, Switzerland: WHO, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.6).
- [11] D. Falzon, E. Jaramillo and al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 Ate. *Eur Respir J* 2011; 38: 516 -528
- [12] V. Leimane, G. Dravniece, V. Riekstina, I. Sture, S. Kammerer, M.P. Chen, G. Skenders and T.H. Holtz. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000-2004. *Eur Respir J* 2010; 36: 584-593
- [13] Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox H, Holtz TH, Hollm-Delgado MG, Keshavjee S, Deriemer K, Centis R, D'Ambrosio L, Lange C, Bauer M, Menzies D. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur Respir J* 2012. Oct 25
- [14] Caminero JA and al. Guidelines for Clinical and operational Management of drug-resistant tuberculosis. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 2013
- [15] Caminero J.A.. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928-936
- [16] Van Deun A et al. Short, highly effective, and inexpensive standardised treatment of multi-drug tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2010;182 : 684-92
- [17] Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010.14: 275-81
- [18] Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(6):449-56.
- [19] World Health Organization WHO policy on collaborative TB/HIV activities guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, Switzerland 2012. WHO/HTM/TB/2012: 1.
- [20] Cain KP, Nelson LJ, Cegielsky JP. Global policies and practices for managing persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14:269-74
- [21] Organisation mondiale de la Santé. Tuberculosis infection-control in the era of expanding HIV care and treatment. Addendum to Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings, Genève, Suisse, OMS 2007 (WHO/TB/99.269.ADD).

Mesures Prophylactiques

Wafa Abid¹, Rania Ben Mhamed², M'hammed Benzarti³, Imen Ouertani³, Mediha Khbou³, Ali Mrabet⁴, Ines Hariga¹

1- Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur

2- Service ORL et chirurgie cervico-faciale - Hôpital Militaire de Tunis - Faculté de médecine de Tunis
Université Tunis El Manar - Tunisie

3- Service des Maladies Contagieuses - Ecole Nationale de Médecine vétérinaire - Sidi Thabet - Tunisie

4- Centre militaire d'hygiène et de protection de l'environnement - Tunis

Introduction

Une prévention efficace du risque tuberculeux s'exerce à plusieurs niveaux. Elle suppose avant tout le diagnostic et le traitement précoces de la tuberculose-maladie. Mais d'autres moyens, à mettre en œuvre à l'échelon collectif ou individuel sont disponibles pour endiguer la diffusion du processus.

La tuberculose n'est contagieuse que dans sa forme pulmonaire ou laryngée lorsqu'il y a des bacilles tuberculeux dans l'expectoration. Les formes extrapulmonaires, notamment ganglionnaires ne sont qu'exceptionnellement contagieuses.

En pratique la contagiosité est définie par la présence de bacilles acido-alcoolo résistants (B.A.A.R.) à l'examen microscopique direct de l'expectoration, elle est beaucoup plus faible si l'examen microscopique direct de l'expectoration est négatif et que seule la culture est positive.

Prévention primaire

La prévention primaire vise :

- à diminuer la source de contamination en traitant efficacement tous les malades, en particulier ceux qui ont un examen direct de l'expectoration positif et qui sont les plus contagieux,
- à vacciner par le BCG les enfants pour renforcer l'immunité contre la tuberculose et prévenir ainsi les tuberculoses graves de l'enfant
- à donner dans certains cas une chimioprophylaxie par isoniazide.

Identification des groupes à «risque élevé» de tuberculose-maladie

On peut définir comme «groupes à risque plus élevé par rapport à la population générale les groupes suivants :

- Les patients VIH+ ont le risque le plus élevé de tuberculose maladie,
- Les populations vivantes en grande précarité et en promiscuité. Bien que les études en cours ne soient pas encore disponibles, il apparaît que les populations

vivantes en grande précarité, les usagers de drogue ou les résidents de certaines collectivités (maison d'arrêt...) doivent être considérés comme à risque élevé.

- Les personnes âgées de plus de 65 ans demeurent les plus touchées par la tuberculose, plus particulièrement les hommes [10,11].

Immunoprophylaxie : la vaccination par le BCG

Le BCG est un vaccin vivant qui produit une immunité de surinfection comparable à celle acquise lors de la primo-infection. Cette immunité ne perdure que grâce à l'existence des bacilles vivants au sein de l'organisme [1,2].

L'injection de BCG se fait par voie intradermique. La réaction locale peut être excessive en cas d'eczéma suintant, de déficit de l'immunité cellulaire, de traitement corticoïde à forte dose, d'épisode infectieux récent, de faute technique (injection sous-cutanée et non intradermique) ou sans cause apparente.

Une personne vaccinée par le BCG doit avoir une IDR à la tuberculine positive trois mois après la vaccination [3,4,5].

La vaccination par le BCG des nouveau-nés et des enfants d'âge préscolaire permet, lorsqu'elle est bien pratiquée, de les protéger efficacement contre toutes les formes de la tuberculose infantile et spécialement contre les formes graves, cet effet protecteur du BCG varie de 60 à 90% [6].

L'OMS recommande d'appliquer une politique de vaccination de routine par le BCG pour tous les nouveau-nés, à l'exception de ceux dont on sait qu'ils sont infectés par le VIH. Elle a récemment insisté sur l'inutilité des contrôles tuberculiques et des revaccinations.

Mesures de prévention de contact

L'hôpital est un lieu propice à la transmission des bacilles tuberculeux. La présence de sujets réceptifs souvent immunodéprimés en majeure les conséquences. Ce risque s'étend aux visiteurs des malades et au

personnel soignant. Il est donc de la responsabilité de l'hôpital de mettre en place des mesures préventives capables de réduire le risque de transmission, ou d'en atténuer les effets par la prise en charge des sujets exposés [7,8].

Les sujets contagieux sont ceux qui ont une tuberculose pulmonaire ou pharyngo-laryngée. Le risque de contagiosité doit être considéré élevé en présence de BAAR à l'examen microscopique direct de l'expectoration ou du tubage gastrique, ce qui témoigne d'un inoculum important.

Dans ce cas la principale mesure de prévention de la transmission est l'isolement type « air » du patient, qui doit être hospitalisé en chambre individuelle, porte fermée avec ventilation sans recirculation permettant d'évacuer le flux d'air vers l'extérieur et pas vers les couloirs, ou dans une unité dédiée aux tuberculeux. Le patient doit limiter ses déplacements au sein de la structure hospitalière en portant un masque de type « masque chirurgical » à chaque sortie de sa chambre. De même, tout matériel contaminé doit être désinfecté d'une manière efficace contre le BK.

Les tuberculoses non respiratoires ne représentent pas une indication d'isolement «air» [7]. Pour la tuberculose ganglionnaire le risque de contagiosité est observé en cas de fistulisation spontanée et un contact accidentel cutané avec les sécrétions purulentes ou une plaie cervicale ouverte. De ce fait il faut assurer un pansement étanche pour toute adénopathie cervicale fistulisée et éviter toutes manipulations sans port de gants.

Sécurité au bloc opératoire

La prise en charge d'une tuberculose pharyngo-laryngée en pratique ORL nécessite la prise en compte du risque de contamination aérienne. Le geste d'endoscopie des voies aériennes supérieures sous anesthésie générale peut entraîner une contamination du personnel médical et paramédical. De même, le risque de dissémination pulmonaire chez le patient lors de la laryngoscopie et de la bronchoscopie est noté.

Les mesures suivantes doivent être appliquées lors de toute intervention (cytoponction, biopsie, adénectomie) sur un ganglion cervical à la recherche d'une tuberculose ganglionnaire :

- port systématique d'un masque de protection respiratoire pour le personnel pour l'intervention et la manipulation du matériel de ponction,
- limitation du nombre du personnel dans la salle opératoire,
- réveil en salle d'opération sans passage par la salle

de réveil,

- respect d'un temps de repos de la salle d'au moins 35 minutes après le départ du patient et/ou manipulation de tout matériel infectieux avant réutilisation de la salle.

En ce qui concerne le matériel souillé (nasofibroscope souple, matériel d'endoscopie rigide...), les mesures de désinfection classique sont conservées : stérilisation à l'autoclave pour le matériel opératoire et désinfection chimique pour le matériel non autoclavable [9].

Sécurité au laboratoire

Au laboratoire, toute manipulation de bacilles de Koch doit être effectuée dans des conditions assurant la sécurité des professionnels de santé vis-à-vis de la grande transmissibilité de ces agents pathogènes par voie aérienne.

La manipulation des produits pathologiques en milieu liquide pour la mise en évidence de BAAR ou la manipulation des cultures de ces bacilles en vue de leur identification spécifique et de la détermination de leur sensibilité aux antibiotiques peuvent générer des aérosols infectieux. Il faut rappeler que la dose infectante est faible, de l'ordre de 10 bacilles.

De ce fait il faut :

- Interdire de manger, de boire et de fumer dans les locaux techniques du laboratoire.
- Laver fréquemment les mains et porter des gants de protection à usage unique en cas d'érosions cutanées.
- Utiliser une hotte aspirante ou un flux laminaire vertical au moins pour les manipulations.
- Eviter l'aspiration buccale en utilisant de pipettes Pasteur à poire.
- Employer une centrifugeuse dont le rotor est isolé par un couvercle.
- Evacuer les déchets contaminés selon les règlements régionaux en vigueur.
- Désinfecter les surfaces de travail à l'aide d'un produit tuberculocide, d'éthanol ou d'isopropanol 70 % en respectant un temps de contact d'au moins 10 minutes.

Prévention de la tuberculose bovine et d'élevages à risque

La recrudescence des cas de tuberculose ganglionnaires humaines à *M. bovis* doit inciter les services de santé publique et animale à mieux coordonner leurs efforts afin d'affûter les outils de collecte d'information et de lutte dans les deux secteurs. Dans le but de lutter plus efficacement contre la tuberculose bovine zoonose, compte tenu de la forte prévalence de l'infection

Mesures Prophylactiques

bovine et des difficultés pour la déraciner et au même temps que l'arsenal se mette en place, il faut insister à court terme sur une meilleure sensibilisation qui vise la mise à l'abri de l'homme par la rupture du cycle de transmission de *M. bovis* à l'homme en veillant à la sécurité des laits et des produits dérivés produits laitiers et à protéger l'homme dans les zones et au cours des activités professionnelles à risque.

Les principales mesures de lutte sont :

. Au niveau de l'hôte

- La vaccination de l'homme qui a certainement un grand effet dans la protection de l'homme vis-à-vis de *M. bovis*.
- L'éducation sanitaire et la sensibilisation des citoyens et des acteurs de la prophylaxie sur les risques de transmission.
- Le Contrôle régulier de la santé des professionnels

à risque.

– Des mesures de biosécurité s'imposent et doivent être vulgarisées pour réduire les risques professionnels lors de l'entretien des bovins infectés, de l'inspection, de la manipulation des carcasses et des viscères à l'abattoir ou lors d'autopsie de vaches tuberculeuses et la manipulation des cadavres.

. Au niveau des sources

Les mesures sanitaires visant à éviter la transmission de *M. bovis* à l'homme sont des mesures de prophylaxie sanitaires visant l'éradication de *M. bovis* chez les sources. Ce sont des mesures offensives qui doivent détruire *M. bovis* là où il se trouve. C'est-à-dire chez les animaux et dans le milieu extérieur. Elles sont énumérées dans l'encadré qui suit :

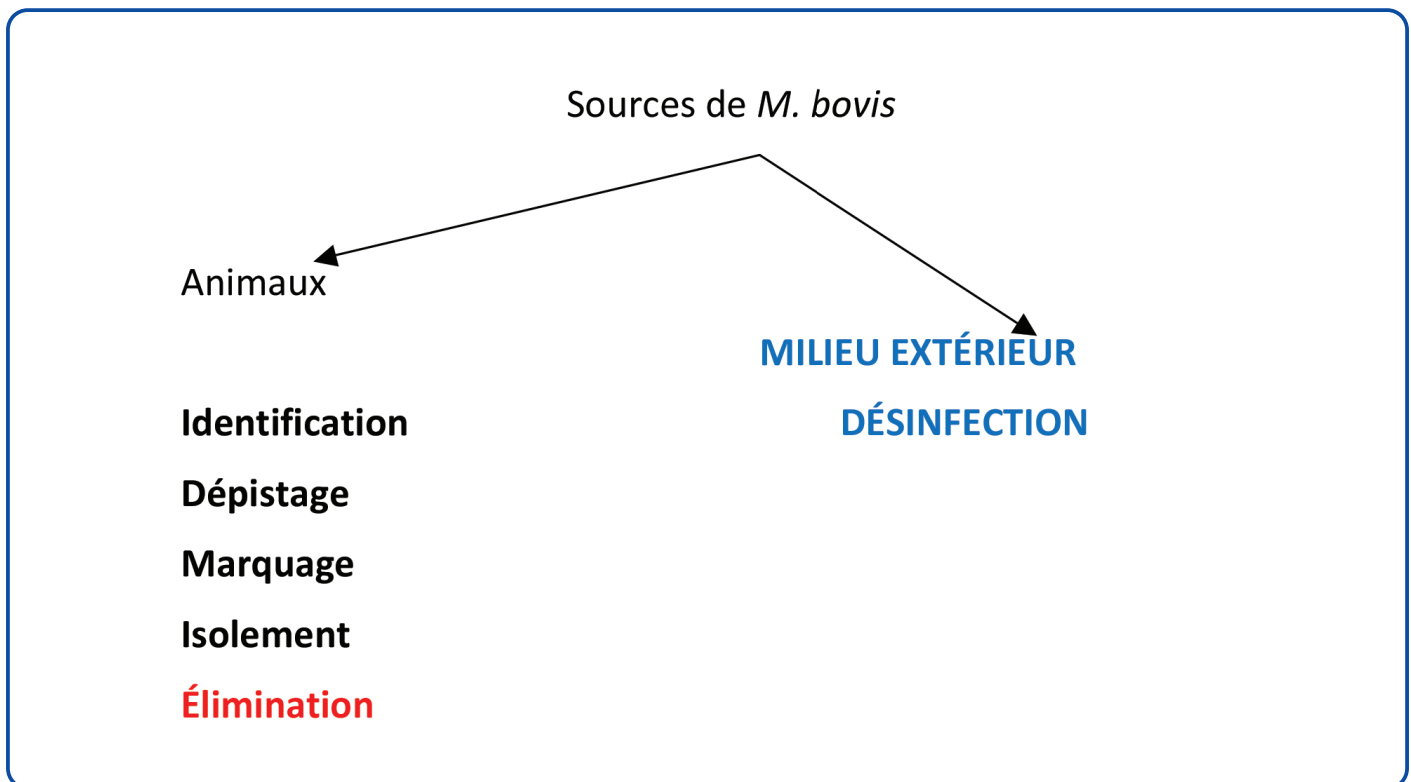


Figure 1 :

Mesures sanitaires d'assainissement d'un élevage bovin

- Les épreuves de dépistage et l’abattage sont les méthodes de contrôle classiques de cette maladie.
- Les programmes d’éradication de la maladie, axés sur une inspection post-mortem des viandes, une surveillance intensive comprenant des visites en exploitation, le dépistage systématique des bovins et l’élimination des animaux infectés, ont donné des résultats très satisfaisants en termes de réduction ou d’élimination de la maladie.
- Vis-à-vis du lait et des produits laitiers provenant de bovins ou d’élevages à risque, la principale mesure protectrice est la pasteurisation et la stérilisation du lait, le contrôle hygiénique et le traitement thermique des produits laitiers.
- Le traitement des animaux infectés est rarement mis en œuvre en raison de son coût élevé, de sa durée et de l’objectif plus ambitieux d’éliminer la maladie.

Au plan stratégique, nous avons besoin d’un réseau d’épidémiologie-surveillance performant capable de concevoir, suivre et évaluer un programme de lutte. Mais, pour un statut sanitaire qui se caractérise par une prévalence élevée de l’infection tuberculeuse bovine comme en Tunisie, la prophylaxie sanitaire visant l’éradication de l’infection est confrontée au coût des mesures sanitaires d’assainissement qui doivent éliminer et un grand nombre d’élevages et d’effectif bovin infectés en peu de temps et indemniser les éleveurs en plus de la difficulté à maîtriser la circulation de bovins entre les élevages, les régions et les « souks ». C’est pour cela que, sur le plan stratégique, on est contraint de gérer le risque de contamination de l’homme en présence du danger d’infection.

Par conséquent, en attendant qu’on soit capable de déraciner l’infection, la lutte va se baser surtout sur des mesures au niveau de l’hôte le mettant à l’abri et permettant de rompre le cycle de transmission de *M. bovis* à l’homme.

Prévention secondaire

Dépistage des sujets contacts

Devant tout cas nouvellement diagnostiqué de tuberculose contagieuse, on doit entreprendre une recherche de cas de tuberculose-maladie et de personnes infectées dans l’entourage. Le PNLT, prévoit que devant toute tuberculose diagnostiquée chez un patient (cad pulmonaire et extrapulmonaire), une enquête d’entourage doit être menée afin de déterminer si d’autres personnes ont été infectées ou atteintes de tuberculose et de rechercher un éventuel contaminateur.

Cette recherche constitue une priorité car elle permet de :

- identifier les personnes pouvant être sources d’infection pour les traiter et interrompre la chaîne de transmission
- dépister les personnes récemment infectées avec discussion d’une éventuelle chimioprophylaxie secondaire, et de prévenir rapidement des cas secondaires.
- évaluer le risque de transmission et les facteurs la favorisant pour prendre des mesures préventives.

Les personnes de l’entourage proche des malades porteurs de tuberculose contagieuse sont particulièrement exposées au risque de tuberculose. Les membres de la famille vivant dans le même foyer que le cas contagieux sont toujours classés dans la catégorie des contacts étroits. C’est parmi eux que le dépistage doit être conduit en priorité.

La Conduite à tenir chez le sujet contact repose sur trois éléments : l’examen clinique, l’IDR et la radiographie du thorax. L’IDR à la tuberculine est le seul test mesurable validé témoignant d’une réponse immunologique à une mycobactérie qui, en l’absence de vaccination par le BCG, est le plus fréquemment en rapport avec l’infection par *M. tuberculosis*. En l’absence de critères de certitude de la tuberculose-infection qui puisse jouer le rôle de « Gold Standard », la valeur diagnostique de l’IDR est difficile à évaluer : l’interprétation de l’IDR est liée au contexte chronique et épidémiologique au sein duquel le test est exploité.

Les procédures habituelles pour examiner les cas suspects de tuberculose sont :

- * Demander si la personne a des symptômes cliniques évocateurs de tuberculose
- * Pratiquer une radiographie du thorax
- * Recueillir deux échantillons d’expectoration s’il existe des signes cliniques et/ou radiologiques évocateurs de TBP.

Les personnes contacts sans être malades, mais qui courent un risque élevé de contracter la tuberculose (nourrissons, enfants de moins de 5 ans, personnes séropositives au VIH, immunodépression majeure), doivent bénéficier d’un traitement prophylactique.

Chimioprophylaxie

Elle est prescrite s’il n’existe aucun signe clinique ou radiologique.

- Primaire → Objectif : protection des sujets exposés dans l’attente du diagnostic éventuel d’infection tuberculeuse définie par le virage de l’IDR
- Secondaire → Objectif : prévenir la progression de la tuberculose-infection vers la tuberculose-maladie

. Nourrissons de mères atteintes de TBP

Un nourrisson allaité par une mère atteinte de TBP court un risque élevé d'être infecté et, par la suite, de développer la tuberculose active. Il doit suivre un traitement à l'isoniazide et la rifampicine pendant trois mois, puis être vacciné par le BCG.

. Enfants de moins de 5 ans

Il est important de soumettre à un test de dépistage les enfants qui vivent en contact avec des adultes ayant une TBP à frottis positif. Ces tests permettent de dépister les enfants de moins de 5 ans qui ne présentent pas de symptômes, mais qui ont été infectés. Ces enfants doivent suivre une prophylaxie pendant trois mois de traitement par l'isoniazide et la rifampicine.

Les enfants de moins de 5 ans présentant des symptômes doivent subir un test de dépistage de la tuberculose. Si l'examen est positif, ils doivent recevoir un traitement antituberculeux. Ceux qui n'ont pas de tuberculose doivent bénéficier d'une chimioprophylaxie par l'isoniazide et la rifampicine pendant trois mois. Si l'examen ne révèle pas de maladie mais une infection tuberculeuse, il faudrait prescrire une prophylaxie.

. Personnes séropositives au VIH

L'infection par le VIH, chez les enfants et les adultes, peut multiplier par 50 le risque annuel d'évolution vers la tuberculose active s'ils ont une infection tuberculeuse latente.

Des études cliniques contrôlées ont montré que le Traitement Prophylactique à l'Isoniazide (TPI) réduit le risque d'évolution vers la tuberculose active chez les personnes co-infectées par le VIH et *M. tuberculosis*. L'intradermoréaction positive à la tuberculine met en évidence l'infection par *M. tuberculosis*. Chez les personnes séropositives, en plus de réduire le risque de tuberculose, le TPI présente l'avantage supplémentaire de ralentir la progression de l'infection par le VIH. La prévention et le traitement de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH sont une priorité urgente pour les programmes de lutte contre le VIH et le SIDA, et contre la tuberculose.

Déclaration obligatoire

Toute tuberculose maladie traitée (cas confirmés, cas probables) doit être déclarée aux instances régionale et centrale du Ministère de la Santé. En Tunisie, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire, et les médecins doivent déclarer les cas diagnostiqués au

PNLT. La notification des cas est l'une des responsabilités de la communauté au sens large, et une mission de santé publique. La notification des cas s'inscrit en outre dans le bon fonctionnement d'un programme efficace de lutte contre la tuberculose, et permet au programme de déterminer les besoins en ressources, de mesurer l'efficacité de la stratégie de lutte contre la tuberculose, et d'assurer un suivi approprié de la maladie au sein de la population dans son ensemble, et non seulement dans la population desservie par le programme national.

Ainsi, tout médecin, quel qu'il soit et quel que soit le moment de son intervention auprès d'un malade tuberculeux, dépistage, traitement, contrôle, doit procéder à la déclaration (voir chapitre spécifique).

Prévention de la résistance aux anti Tuberculeux

. 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 (DOTS)

. 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 bacillifère et des mesures d'isolement efficaces dès la suspicion de multi-résistance en hospitalisant le patient et en maintenant son isolement jusqu'à négativation des expectorations.

Prise en charge gratuite des cas de Tuberculose maladie et l'exonération

du ticket modérateur assurant les soins et les médicaments gratuits pendant toute la durée du traitement est un des garants de la bonne observance thérapeutique.

Conclusion

La tuberculose reste un problème de Santé publique. Sa prévention repose essentiellement sur la vaccination, sur le dépistage et le suivi des populations à risque afin d'assurer une prise en charge précoce de la maladie.

Références

- 1- Developing whole mycobacteria cell vaccines for tuberculosis: Workshop proceedings, Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin, Germany, 9 July 2014; *Vaccine*. 2015; 33: 3047-55.
- 2- Developing vaccines to prevent sustained infection with *Mycobacterium tuberculosis*: Conference proceedings National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Rockville, Maryland USA, November 7, 2014; *Vaccine* 33 (2015) 3056-64.
- 3- P Greenberg, K Lax, C Schechter. Tuberculosis in House Staff. A decision analysis comparing the Tuberculin Screening Strategy with the BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis*. 1991 ; 143 : 490-5.
- 4- FINE P. - The BCG story: lessons from the past and implications for the future. *Rev Infect Dis*. 1989; 11: S 353-9.
- 5- Ten Dam h.g., Toman K., Hitze k.l et al. Present knowledge on immunization against tuberculosis. *Bull Organ Mond Santé*. 1976 ; 54 : 255-69
- 6- C. Delacourt. Prévention des tuberculoses de l'enfant : toute évolution vaccinale est tributaire d'un système efficace de dépistage. *Archives de pédiatrie*. 2006; 13: 1377-78
- 7- P. Fraisse. Prévention de la tuberculose dans les lieux de soins. *Rev Mal Respir*. 2005; 22: 431-47
- 8- Tuberculose et personnels exposés : prévention et surveillance. *Médecine et maladies infectieuses*. 2004 ; 34 : 399-403
- 9- N. Saroul, J. Vellin, O. Baud et al. Tuberculose épilaryngée: considérations épidémiologiques, cliniques et sanitaires. *Annales d'otolaryngologie et chirurgie cervico-faciale*. 2008 ; 125 : 155-59
- 10- National Plan for the Prevention and Control of Tuberculosis in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(3):148-53
- 11- A. SunhwaChoi, A EunokJung, Seok-MinLee. Optimal intervention strategy for prevention tuberculosis using a smoking-tuberculosis model. *Journal of Theoretical Biology*. 2015;80: 256-70
- 12- Ministère de la santé publique. Guide technique de prise en charge de la tuberculose 2011.

La tuberculose : maladie à déclaration obligatoire

Anissa Setthom¹, Ali Mardassi¹, Ali Mrabet², Chiraz Mbarek Chaouch³

¹ Centre d'expertise de médecine aéronautique, Tunis, Tunisie

² Centre militaire d'hygiène et de protection de l'environnement, Tunis, Tunisie

³ Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Habib Thameur, Faculté de médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

Introduction

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 notifient le cas au moyen d'une fiche spécifique pour la tuberculose.

La notification 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.

La déclaration : outil de lutte antituberculeuse dans le monde

L'OMS a établi un programme de lutte antituberculeuse intitulé « Halte à la tuberculose » ayant comme principal objectif pour 2015 de réduire de moitié la prévalence et la mortalité de la tuberculose en général par rapport aux valeurs de référence de 1990. Pour plus tard, l'objectif fixé est que la tuberculose ne constitue plus un problème de santé publique de par le monde d'ici l'année 2050 (2).

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 (3).

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 (4). 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 (5).

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 (6).

La 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 (7,8,9). 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 (8,10). En dépit de l'apparition de nouvelles maladies émergentes et en particulier du fléau IST-SIDA, 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 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 (7,10).

Expérience tunisienne

La Tunisie a adhéré au programme mondial «Halte à la tuberculose» par la mise en place d'un plan stratégique national 2008-2015 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 (11). La tuberculose a été classée comme maladie à déclaration obligatoire et les médecins doivent déclarer les cas diagnostiqués au PNLT.

Tous les médecins qui prennent en charge la tuberculose, que ce soit dans le secteur public ou privé, doivent suivre les directives du PNLT 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 (11).

La coordination avec le PNLT permettra de fournir de meilleurs services de prise en charge au patient et d'améliorer les résultats du traitement (11).

La notification des cas se fait par des fiches de déclaration standardisées 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 (11). 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.

Les procédures habituelles pour examiner les cas suspects de tuberculose ganglionnaire sont de :

- rechercher des adénopathies cervicales ou d'autres symptômes évocateurs de tuberculose
- de pratiquer une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine pour les cas fortement suspects
- en cas forme contagieuse (tuberculose pulmonaire associée ou adénopathies 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 (12).

L'enquête épidémiologique à partir du cas index aura également pour but l'identification du foyer du *Mycobactérium Bovis* à la source (agent le plus fréquent de tuberculose ganglionnaire) ce qui concourt à prévenir la contagiosité et l'ampleur des foyers endémiques et de prendre les mesures prophylactiques et thérapeutiques nécessaires.

Conclusion

La situation épidémiologique de la tuberculose demeure préoccupante dans la région du Maghreb ce qui incite à développer davantage les actions de dépistage, de diagnostic et de suivi ciblé des populations les plus exposées. Dans ce contexte, le rôle de la déclaration obligatoire des nouveaux cas est primordial permettant le suivi épidémiologique et la régulation des stratégies thérapeutiques en vigueur afin de réduire la charge de morbidité et de mortalité de la maladie. Il est également à souligner que, dans notre région, le délai de déclaration obligatoire de la tuberculose demeure supérieur à celui recommandé. Une meilleure collaboration entre les acteurs de la lutte antituberculeuse et leur formation continue permettraient de réduire ce délai.

Références

- 1) Roure-Mariotti MC, Federico-Roure V. Maladies à Déclaration Obligatoire. 80 certificats et formulaires administratifs médicaux (3e édition). 2007:317-26.
- 2) Organisation Mondiale de la Santé. Rapport 2014 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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 2014.
- 12) Abouda M, Yangui F, Triki M, Kammoun H, Khouani H, Charfi MR. Prévention de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique.* 2015;71:159-67.

Stratégie Nationale de lutte contre la tuberculose au Maroc

Brahim Bouaity, Youssef Derouassi, Mliha Mohamed Touati, Mehdi Chihani, Abdelaziz Raji, Haddou Ammar
Services ORL Universitaires civil et militaire, CHU de Marrakech, Maroc

La lutte antituberculeuse a commencé au Maroc en 1930 quand la déclaration de la maladie tuberculeuse a été mise en place par une circulaire du directeur de la Santé et de l'Hygiène Publique qui a précisé la définition des nouveaux cas et les principes de la déclaration. Cette lutte a été instituée de façon régulière en 1950.

La vaccination par le BCG par voie buccale a été appliquée dans certaines régions à des populations cibles telles que les nouveaux nés, les enfants et les adolescents à partir de 1935 puis consolidée à partir de 1969 par un vaccin lyophilisé de l'Institut Pasteur, obligatoire à la naissance.

Le premier programme national de lutte contre la tuberculose a été mise en place à la fin des années 70 et l'introduction du traitement court utilisant la Rifampicine dans une dizaine de provinces s'est faite au début des années 80.

En 1991, le Maroc a adopté la stratégie **DOTS (Directly Observed Treatment Strategy)** avec le support de l'**OMS**, visant pour l'an 2000 de dépister 70% des cas de TPM+ et d'en guérir 85%. Un partenariat **StopTB de l'OMS** a été créé en 2000 pour appuyer la stratégie DOTS.

En 2006, l'OMS a élaboré une nouvelle **Stratégie Halte à la tuberculose 2006-2015** visant la réduction considérable du poids mondial de la tuberculose dans l'horizon 2015, dans le sens des Objectifs du Millénaire pour le Développement. Cette stratégie prône la consolidation des acquis de la stratégie DOTS et s'attaque à d'autres défis notamment la coinfection Tuberculose/VIH, la tuberculose pharmaco-résistante et l'accès universel à des diagnostics de qualité et à des traitements centrés sur le patient.

Programme Marocain de lutte contre la tuberculose

Le Ministère de la Santé à travers son programme national de lutte contre la tuberculose, pour structurer et guider son intervention a mis en place une série de plan stratégique, le dernier en date est celui de 2011-2015. Cette stratégie s'est donnée comme but de réduire la charge de morbidité de la tuberculose dans la population marocaine à partir de la moitié de la décennie en cours dans le sens des Objectifs du **Millénaire pour**

le Développement et approuvés par le partenariat **Halte à la tuberculose**. Elle s'articule autour de la consolidation des acquis de la stratégie DOTS; de la lutte contre la coinfection Tuberculose/VIH, la tuberculose multirésistante et la tuberculose au sein des groupes à haut risque; du renforcement des systèmes de santé; de l'implication de tous les prestataires de soins dans la lutte antituberculeuse; de la promotion de la recherche opérationnelle centrée sur les besoins de la lutte contre la tuberculose au Maroc; du déploiement de la Stratégie de plaidoyer, communication et de mobilisation sociale et du développement des capacités de gestion, de coordination et de suivi et d'évaluation de la lutte antituberculeuse (LAT).

La mise en œuvre du plan stratégique 2011-2015 a montré un certain nombre d'insuffisances notamment la lenteur du rythme de régression de l'incidence qui est loin de satisfaire l'objectif fixé par le programme national de lutte contre la tuberculose qui vise un taux de diminution de 6% pour les années à venir afin de pouvoir atteindre l'élimination de cette maladie dans les délais fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé.

D'autres insuffisances ont été relevées à l'occasion de la revue du programme par l'OMS. Ces insuffisances ont concerné essentiellement le laboratoire, le retard dans le diagnostic et par conséquent le retard dans la prise en charge notamment de la tuberculose multirésistante, le domaine des médicaments, le déficit en ressources humaines, le rôle limité des régions sanitaires, l'engagement faible du secteur privé, le manque de consistance des activités de supervision et la faible conscience des départements à caractère social par rapport à la problématique de la tuberculose. Il est important de rappeler, aussi, cette tendance à la focalisation de la tuberculose dans les périphéries des grandes villes. L'inadéquation entre l'ampleur du problème dans ces régions et le volume des efforts investis constitue une source de démotivation pour le personnel impliqué dans les activités de prévention et de lutte.

Conscient de ces insuffisances et convaincu de la nécessité d'accélérer le processus d'élimination de la tuberculose dans notre pays à travers une réduction franche de son incidence, le Ministère de la Santé, à l'occasion de la grande réunion sur la tuberculose qui s'est tenue le 19 décembre 2012, a donné ses

instructions pour que soit relancée la dynamique de lutte contre la tuberculose dans le cadre d'un plan d'action, pour la période 2013-2016, engageant tous les acteurs concernés par ce problème de santé.

Ce plan d'action n'est aucunement une alternative au plan stratégique national de lutte contre la tuberculose, il vient, en fait, consolider les acquis en matière de prévention, de détection, de prise en charge et d'appui psychosocial des malades tuberculeux et renforcer les capacités du programme national de lutte contre la tuberculose et se propose d'investir de nouveaux domaines d'intervention sollicitant l'engagement fort et continu des différentes structures et différents acteurs ayant prise sur les autres déterminants de la vulnérabilité en vue d'accélérer la réduction de l'incidence de la tuberculose dans la population marocaine et à plus long terme de réduire l'incidence de la tuberculose à microscopie positive à moins de 10 nouveaux cas pour 100.000 habitants voire son élimination tel que recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Stratégie nationale de la réduction de l'incidence de la tuberculose au Maroc 2013 - 2016

Principes généraux

- . Proximité et ciblage
- . Qualité des soins et des services
- . Complémentarité intersectorielle
- . Responsabilisation

But

Réduire la charge de morbidité de la tuberculose dans la population marocaine dans le sens des objectifs du millénaire pour le développement et ceux fixés par la stratégie Halte à la Tuberculose :

Objectif général

Dans l'horizon 2016, atteindre un taux annuel de diminution de l'incidence de la tuberculose de 6% en vue de l'atteinte de l'objectif d'élimination de la tuberculose d'ici 2050

. Axe 1: Amélioration du dépistage et du diagnostic de la tuberculose

➤ Assurer l'extension de la bacilloscopie de qualité avérée à toutes les provinces au niveau du secteur

public notamment dans les laboratoires cliniques des hôpitaux et des laboratoires d'épidémiologie et d'hygiène du milieu et avec l'achat du service auprès du privé.

➤ Introduire de nouvelles techniques de diagnostic de la tuberculose et de la tuberculose multirésistante (TB-MR) dans le réseau de laboratoires, basées sur la biologie moléculaire (Gene-Xpert et la technique Line Probe Assay (LPA)).

➤ Renforcer le dépistage de la tuberculose chez les consultants pour signes respiratoires dans les structures de santé publique et privée au niveau des régions prioritaires.

➤ Assurer un dépistage systématique de la tuberculose chez les détenus à l'admission en adoptant le screening basé sur la recherche des signes cliniques.

➤ Assurer le dépistage systématique de la tuberculose chez l'ensemble des personnes à risques.

➤ Mettre en place des actions de dépistage des populations en milieu fermé notamment dans les régions prioritaires, tel que défini dans les plans d'appui des départements et organisations concernés.

➤ Organiser des campagnes de dépistage actif ciblant les populations à haut risque dans les régions prioritaires en vue de permettre un diagnostic précoce de la tuberculose.

. Axe 2 : Amélioration du dépistage et du diagnostic de la tuberculose

➤ Assurer l'extension de la bacilloscopie de qualité avérée à toutes les provinces au niveau du secteur public notamment dans les laboratoires cliniques des hôpitaux et des laboratoires d'épidémiologie et d'hygiène du milieu et avec l'achat du service auprès du privé.

➤ Introduire de nouvelles techniques de diagnostic de la tuberculose et de la tuberculose multirésistante (TB-MR) dans le réseau de laboratoires, basées sur la biologie moléculaire (Gene-Xpert et la technique Line Probe Assay (LPA)).

➤ Renforcer le dépistage de la tuberculose chez les consultants pour signes respiratoires dans les structures de santé publique et privée au niveau des régions prioritaires.

➤ Assurer un dépistage systématique de la tuberculose chez les détenus à l'admission en adoptant le screening basé sur la recherche des signes cliniques.

➤ Assurer le dépistage systématique de la tuberculose chez l'ensemble des personnes à risques.

➤ Mettre en place des actions de dépistage des populations en milieu fermé notamment dans les régions prioritaires, tel que défini dans les plans d'appui des départements et organisations concernés.

➤ Organiser des campagnes de dépistage actif ciblant les populations à haut risque dans les régions prioritaires en vue de permettre un diagnostic précoce de la tuberculose.

. Axe 3 : Partenariat et intersectorialité

➤ Renforcer les actions de lutte contre la pauvreté, inscrites dans les plans d'intervention des départements concernés, dans les quartiers cibles, notamment dans les régions prioritaires.

➤ Améliorer les conditions d'hygiène dans les structures de prise en charge sociale et de réhabilitation relevant des départements concernés.

Mettre en œuvre les actions visant la sensibilisation, le renforcement de la prévention et la lutte contre la stigmatisation tel que précisé dans les plans d'appui des départements et institutions concernés.

➤ Mettre en œuvre les plans d'appui au programme national des services relevant du ministère de la Santé, et tel que précisé dans les contrats programmes des régions.

S'inscrivant dans cette dynamique globale le Maroc a fourni des efforts énormes et a pu atteindre avec succès les objectifs définis par l'OMS en termes de dépistage et de succès thérapeutique, ce qu'il lui a valu la médaille d'or en 2004 du partenariat **Stop TB** de l'Organisation Mondiale de la Santé. De même notre pays a réussi à contrôler la prévalence de la tuberculose multirésistante qui n'est que de 0,5%, à réduire la prévalence et la mortalité de 50% par rapport à 1990 résultat qui satisfait l'atteinte des Objectifs du Millénaire pour le développement pour la cible tuberculose et à réduire l'incidence de la tuberculose toutes formes confondues de 30% et celle de la tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) de 36% entre 1996 et 2012.

Par ailleurs, l'incidence des cas notifiés de TPM+ diminue régulièrement d'année en année d'environ 3% par an. En tenant compte de la croissance démographique, il est estimé qu'à ce rythme de diminution, environ 10.000 cas de tuberculose seront encore à dépister au Maroc en 2050, année prévue par le Partenariat mondial **Halte à la Tuberculose** pour l'élimination de cette maladie dans le monde. Il est par conséquent hautement probable que la tuberculose demeurera encore un problème de santé publique pendant plusieurs années.

Stratégie nationale de lutte contre la tuberculose

En Tunisie

Dhikrayet Gamara

Direction des soins de santé de Base - Ministère de la santé Tunisie

La tuberculose a été considérée comme un fléau social grave constituant un véritable problème de santé publique auquel a été opposé et en priorité, un Programme National de lutte sans cesse adapté à la situation du pays.

Plus que 50 ans de lutte organisée a amélioré la situation épidémiologique et a ramené l'incidence de la tuberculose bacillifère à 9 cas pour 100 000 habitants.

Des circulaires ont été promulguées consacrées spécialement à la tuberculose en rapport avec la gratuité de la prise en charge, la standardisation du traitement, le pratique du test VIH...

Malgré les progrès importants en matière de lutte, à quelques exceptions près et jusqu'en 2002, le nombre de cas de tuberculose active et le taux d'incidence annuel ont diminué année après année depuis les années cinquante. A partir de 2003, on assiste à une certaine recrudescence de la maladie avec une incidence en 2014 à 28,8/100 000.

La tendance est différente selon qu'il s'agisse de tuberculose pulmonaire ou de tuberculose ganglionnaire. Pour la tuberculose pulmonaire, après une baisse assez évidente jusqu'en 2002, on assiste depuis 2003 à une certaine stabilisation. Concernant la tuberculose ganglionnaire, l'incidence est en nette augmentation particulièrement chez la femme.

Actuellement la lutte accorde plus d'intérêt au contrôle de la maladie chez les bovins, avec une sensibilisation de la population au danger de la consommation du lait cru et ses dérivés.

Le programme national de lutte antituberculeuse (PNLT) couvre la totalité du territoire tunisien grâce à son intégration dans les structures de santé de base. L'objectif du PNLT est de réduire la morbidité et la mortalité dues à la tuberculose. Cet Objectif est à la fois social et épidémiologique.

La stratégie DOTS (Directly Observed Treatment Strategy) est généralisée à 100% pour tout le pays depuis 1999. Cette stratégie a été introduite avec le support de l'OMS visant pour l'an 2000 à dépister 70% des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) et d'en guérir 85%. Elle

s'appuie sur un engagement des pouvoirs publics, un réseau de laboratoire de microscopie pour le dépistage passif des cas de tuberculose bacillifère, des régimes thérapeutiques standardisés, de courte durée et supervisés, un approvisionnement régulier en médicaments et en produits de laboratoire et un système d'information et de notification pour suivre les tendances de la tuberculose.

Pour appuyer la stratégie DOTS, un partenariat Stop TB de l'OMS a été créé en 2000.

S'inscrivant dans cette dynamique globale, La Tunisie a fourni des efforts énormes et a pu atteindre avec succès les objectifs définis par l'OMS en terme de dépistage et de succès thérapeutique, ce qu'il lui a valu la médaille d'or en 2004. Le taux de succès du traitement a atteint 90%. Le taux de détection des cas est estimé à 80% permettant à la Tunisie d'atteindre les objectifs mondiaux.

En 2006, l'OMS a élaboré une nouvelle stratégie Halte à la tuberculose 2006-2015 visant la réduction considérable du poids mondial de la tuberculose d'ici 2015, dans le sens des objectifs du Millénaire pour le développement.

La Tunisie a dès lors adopté cette stratégie en 2008 dans le plan stratégique national 2008-2015 qui prône la consolidation des acquis de la stratégie DOTS et s'attaque à d'autres défis notamment la coïnfection/VIH, la tuberculose pharmaco-résistante et l'accès universel à des diagnostics de qualité et à des traitements centrés sur le patient.

Les cibles de cette stratégie sont les suivantes :

OMD 6, cible 8 : d'ici 2015, avoir arrêté et commencer à inverser la tendance de l'incidence de la tuberculose. Objectifs liés aux OMD et approuvés par le partenariat Halte à la Tuberculose

- Dépister au moins 70% des cas de tuberculose à microscopie positive et guérir 85% d'entre eux.
- D'ici 2015 : réduire la prévalence et la mortalité de 50% par rapport à 1990.
- D'ici 2050 : éliminer la tuberculose en tant que problème de santé publique (soit un cas par million d'habitants).

En vue de maintenir les acquis, d'aboutir à une

réduction significative de l'incidence de la tuberculose dans un contexte de développement économique et humain harmonieux et durable et d'atteindre les objectifs du millénaire, la Tunisie a formulé ses objectifs de lutte antituberculeuse selon les nouvelles approches de lutte antituberculeuse d'une manière exhaustive en adoptant la nouvelle stratégie de l'OMS « Halte à la Tuberculose ».

Le but de la Stratégie Nationale 2008-2015 était de réduire significativement le fardeau de la tuberculose en conformité avec les Objectifs du millénaire pour le développement (OMD) comme première étape pour que d'ici 2050 la tuberculose ne constitue plus un problème de santé publique avec une incidence inférieure à 1 pour 1 million d'habitants.

L'objectif général est de réduire l'incidence de la maladie – conformément aux OMD et atteindre les objectifs du Partenariat « Halte à la Tuberculose » pour 2015, à savoir réduire de moitié la prévalence et la mortalité de la tuberculose par rapport aux valeurs de référence de 1990.

Les éléments de la stratégie sont :

- 1- Poursuivre l'extension et le renforcement d'une stratégie DOTS de qualité.
- 2- Lutter contre la coïnfection TB-VIH, contre la TB-MR et s'attaquer à d'autres défis.
- 3- Contribuer au renforcement du système de santé.
- 4- Engager tous les prestataires de soins.
- 5- Habilitier les patients et la communauté.
- 6- Favoriser et promouvoir la recherche.

Les activités émanant de la stratégie 2008-2015 ont été mises en place, seront évaluées dans le cadre d'une revue profonde de la stratégie au premier trimestre de l'année 2016.

Actuellement, le PNLT se prépare pour élaborer le plan stratégique national 2016-2020 en conformité avec la post stratégie 2015 en se basant sur les résultats des enquêtes nationales faites sur la prévalence de la tuberculose multi-résistante, la tuberculose ganglionnaire, la coïnfection/VIH, le retard du diagnostic de la tuberculose, le dépistage des contacts, le cout de la tuberculose et le seuil de

l'intradermoréaction en Tunisie.

Si le taux d'incidence de la tuberculose pulmonaire à microscopie positive a connu une baisse constante passant de 15,2 pour 100 000 en 1993 à 9,5 pour 100 000 en 2014 il n'en est pas de même pour la tuberculose ganglionnaire. Au cours des 14 dernières années, le taux d'incidence de la tuberculose ganglionnaire a connu une augmentation constante passant de 2,3 pour 100 000 en 1993 à 7 pour 100 000 en 2014.

Le mycobactérium bovis serait responsable de 78% des cas de tuberculose ganglionnaire (enquête nationale 2012-2013). Les zones d'endémie sont les régions Tataouine, Gabès et Gafsa dans lesquelles le nombre de cas de tuberculose ganglionnaire était anormalement supérieur au nombre de celui de tuberculose pulmonaire. Dans ces régions la consommation de lait cru et de produits laitiers non pasteurisés est très commune.

Par ailleurs l'enquête nationale montre que 75% des patients atteints de tuberculose ganglionnaire consomment du lait cru.

Il existe une endémie tuberculeuse animale qui n'est pas convenablement prise en charge du moment que le Programme national de lutte contre la tuberculose animale n'est pas obligatoire. Autrement dit, la prise en charge des animaux malades en termes de test tuberculinique et d'abattage en cas de positivité suivi d'une indemnisation du propriétaire est laissée au choix de ce dernier. L'étude des différents rapports annuels du Ministère de l'agriculture a montré qu'il existe un parallélisme géographique net entre l'endémie tuberculeuse animale et la présence de tuberculose ganglionnaire.

Les principales orientations stratégiques du prochain plan stratégique 2016-2020 se concentreront sur la Diffusion de directives claires en matière de diagnostic de la TEP et l'amélioration de la confirmation de la tuberculose extra-pulmonaire (TEP). La lutte accordera plus d'intérêt au contrôle de la maladie chez les bovins, avec une sensibilisation de la population au danger de la consommation du lait cru et ses dérivés.

Chapitre

5

Etude multicentrique Maghrébine

Les Tuberculoses extra pulmonaires en Algérie : Profil épidémiologique

Omar Zemirli¹, Mokhtar Hasbellaoui², Amina Mouzali², Sofiane Alihalassa³

1- Service ORL - CHU Beni-Messous - Alger - Algérie

2- Service ORL - Hôpital Bellaoua-CHU de Tizi-Ouzou - Faculté de médecine de Tizi-Ouzou Université d'Alger - Algérie

3- Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé - MSPRH

Introduction

La tuberculose extra pulmonaire (TEP) représente un problème de santé publique en Algérie.

L'étude que nous proposons est inspirée du travail du Dr ALIHALASSA Sofiane Chargé du Programme National de lutte contre la Tuberculose, au sein du ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière, travail publié en 2014.

En 30 ans de surveillance épidémiologique de la tuberculose (1982 – 2012), l'incidence de la tuberculose est passée de 70 cas pour 100.000 habitants en 1982 à 56,7 cas pour 100.000 habitants en 2012.

Bien que le nombre total des cas de tuberculose a diminué, le nombre de TEP ne cesse d'augmenter (chiffre et en proportion).

Localisation de la TEP

La principale localisation des TEP (plus de 50% des cas) est ganglionnaire, les ganglions les plus fréquemment atteints sont cervicaux et médiastinaux. (Tableau I)

Tableau I: Localisation des TEP

	Ganglion	plèvre %	Osteoarticulaire %	Uro-génitale %	Méningée %	Autres %
Algérie 2003	37,9%	37,5	5,2	4,3	0,5	16,4
Algérie 2006	41.5%	32.0	4.9	4.5	0.7	16.3
Algérie 2010	45.9%	28.4	4.8	4	1	15.9
Algérie 2011	50.3%	26.5	4.2	3.2	0.9	16
Algérie 2012	51,4%	25,2	4,6	2,9	1,1	14,9

Sur plus de 7000 cas de TEP colligés, la localisation ganglionnaire représente plus de la moitié des cas et on remarque sur le détail des localisations que la sphère ORL n'est atteinte que dans moins de 1% des cas (tableau II).

Tableau II: détail des localisations de la TEP en Algérie

LOCALISATION	N	%
GANGLIONNAIRE	3691	52,2
PLEURALE	1558	22,0
PERITONEALE	458	6,5
VERTEBRALE	146	2,1
OSSEUSE	102	1,4
MILIAIRE	88	1,2
INDETERMINEE	84	1,2
MENINGEE	78	1,1
CUTANEE	76	1,1
GENITALE	74	1,0
PIT	70	1,0
PERICARDIQUE	61	0,9
RENALE	56	0,8
DIGESTIVE	52	0,7
MAMMAIRE	50	0,7
ABCES	50	0,7
ORL	39	0,6
GENITO-URINAIRE	35	0,5
ARTICULAIRE	31	0,4
AUTRES	276	3,9
Total	7075	100

Analyse des données

Fonction de l'âge

L'âge moyen des TEP à localisation ganglionnaire est de 30ans, cette moyenne est relativement basse par rapport aux autres localisations (tableau III).

Les Tuberculoses extra pulmonaires en Algérie : Profil épidémiologique

Tableau III : Age moyen des TEP en Algérie

Localisation	Age moyen
Ganglionnaire	30,9 ans
Pleurale	35,5 ans
Méningée	37,9 ans
Articulaire	41 ans
Rénale	41,4 ans
Génito-urinaire	42,1 ans
Osseuse	43,5ans
Vertébrale	48,8 ans
Génitale	36 ,9 ans
Péricardique	51,7 ans
Péritonéale	36,8 ans

L'analyse des tranches d'âge retrouve une très faible proportion des TEP ganglionnaire chez le sujet de plus de 60 ans, par contre chez l'enfant plus de 75 % des TEP sont à localisation ganglionnaire. (figure1,2) (Tableau IV)

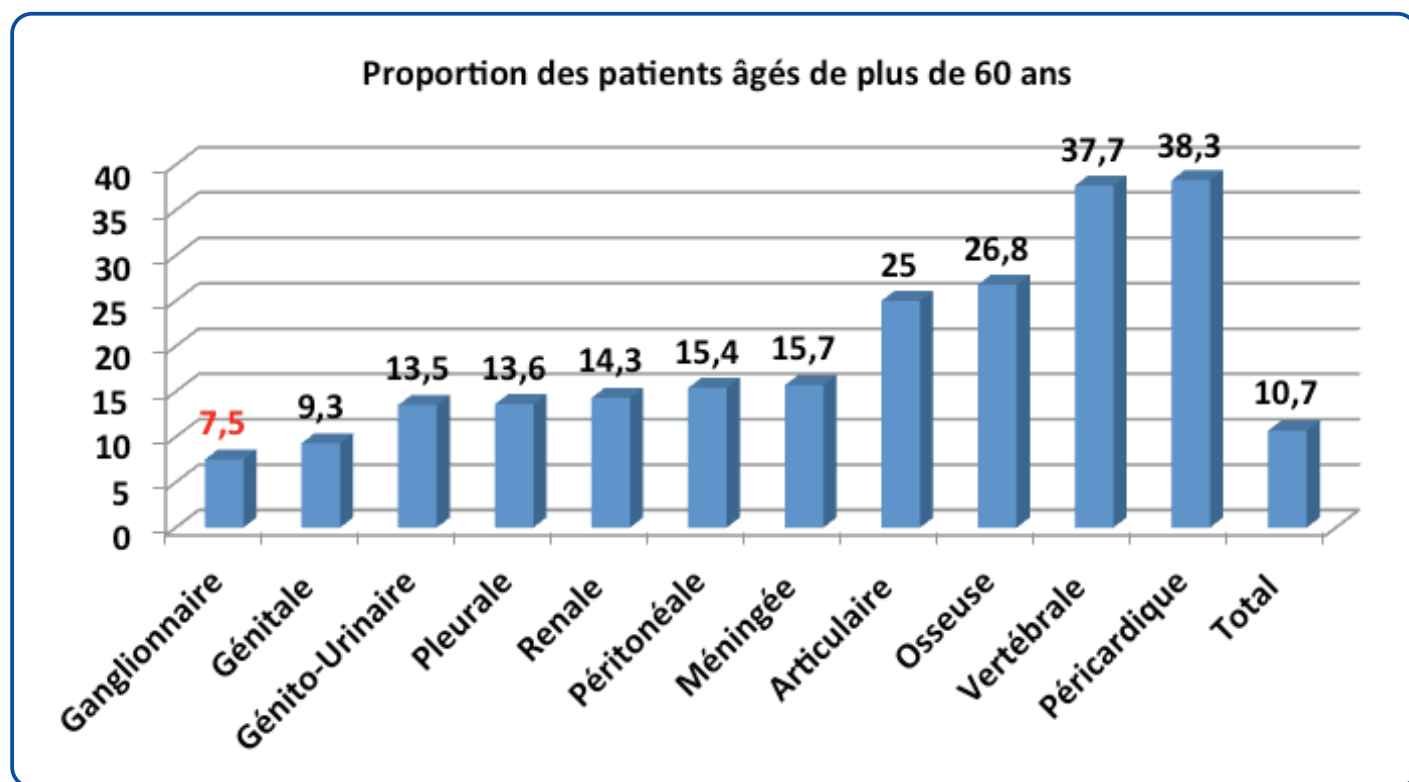


Figure 1 :

TEP chez le sujet de plus de 60 ans.

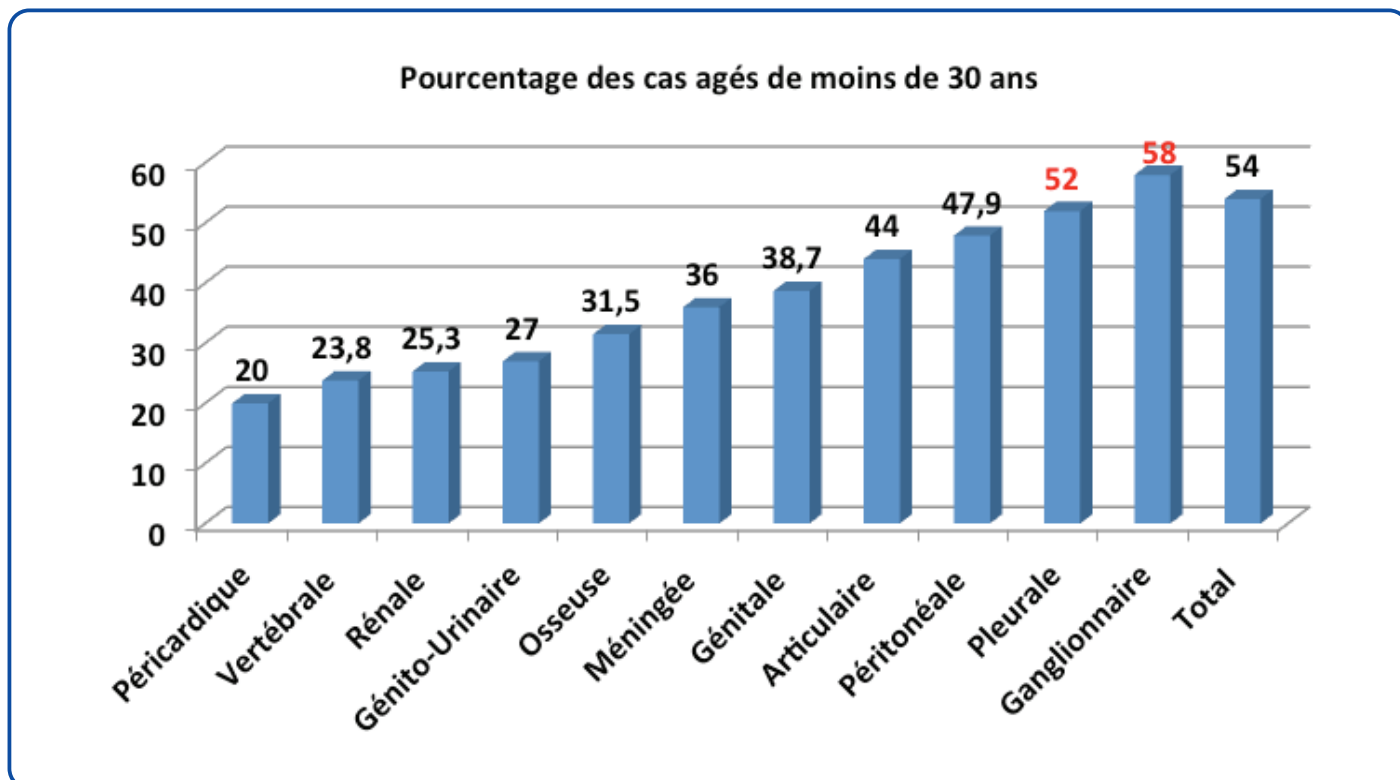


Figure 2 :

Tuberculose extrapulmonaire chez l'adulte jeune.

Tableau IV : Tuberculose extrapulmonaire chez l'enfant.

LOCALISATION	N	%
GANGLIONNAIRE	564	75,4
PLEURALE	57	7,6
PIT	55	7,4
PERITONEALE	23	3,1
Ostéo-articulaire	12	1,6
MENINGEE	8	1,1
ABCES	6	0,8
AUTRES	23	3,1
TOTAL	748	100

Fonction du sexe

- Plus de 60% des patients atteints de TEP sont de sexe féminin.
- La prédominance féminine est retrouvée dans toutes les localisations à l'exception de la localisation pleurale où la prédominance est masculine.
- La prédominance féminine la plus élevée est constatée dans la localisation ganglionnaire (71,2%).

Moyens diagnostic et leur pertinence

Dans notre population plus de la moitié des diagnostics de TEP sont dus à un examen anatomopathologique (figure 3).

Par contre la cytologie est un apport non négligeable dans les TEP ganglionnaire et principalement dans les localisations cervicales (figure4).

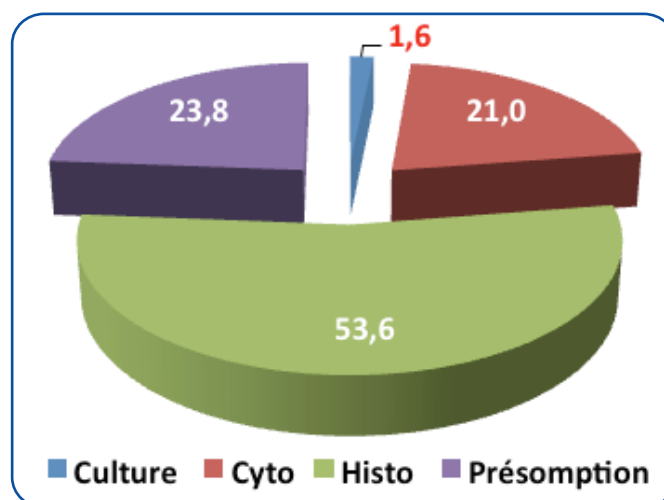


Figure 3 :

Pertinence des explorations dans les TEP.

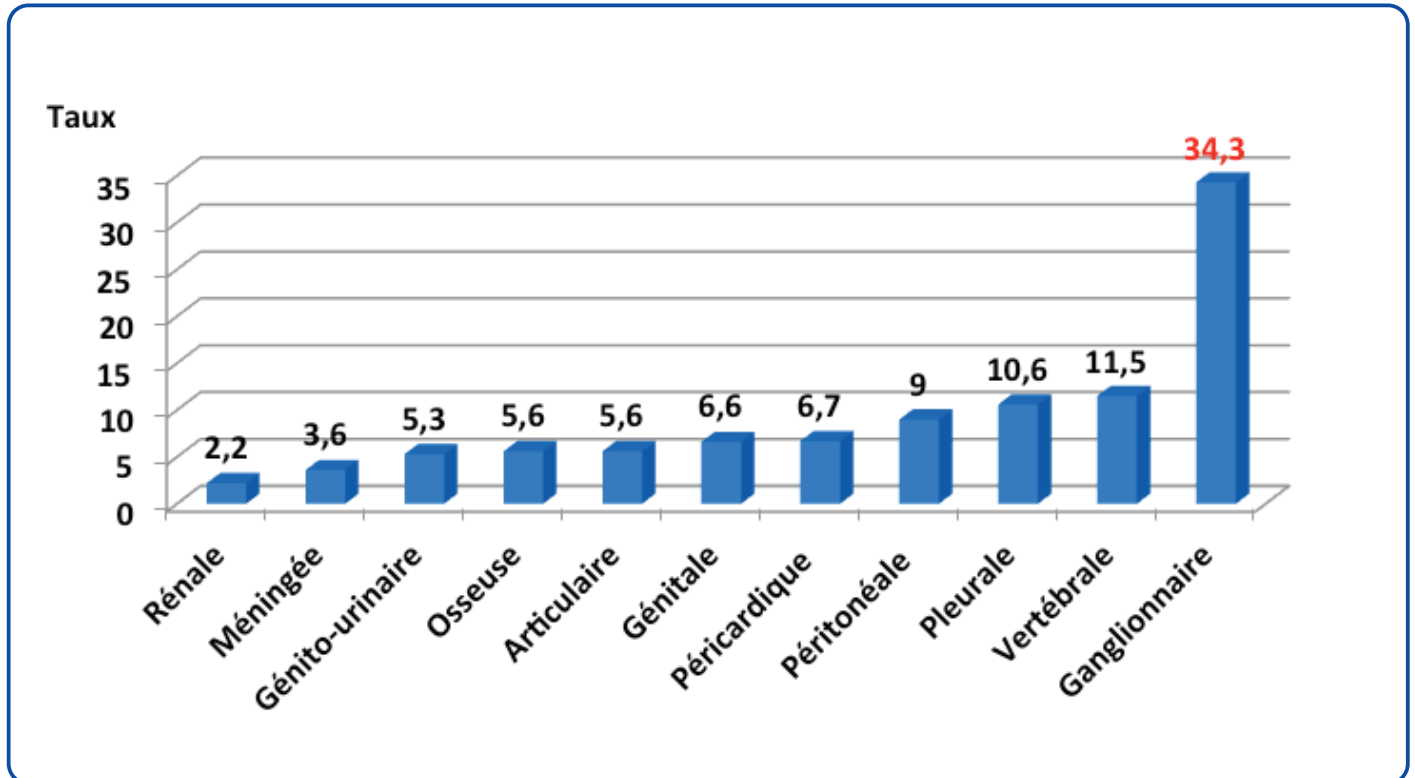


Figure 4 :

Apport de la cytologie dans le diagnostic des TEP.

Conclusion

Bien que l'incidence globale de la tuberculose a diminué de manière significative, la proportion des TEP augmente.

Cette augmentation des cas de TEP peut s'expliquer par:

- Les mesures de santé publique efficaces concentrées sur la lutte contre la tuberculose pulmonaire contagieuse, sont probablement moins efficaces contre la Tuberculose Extra Pulmonaire.

- Les facteurs favorisant la TEP sont encore mal connus, par rapport à ceux de la TP.

- Et par l'existence très probablement de «Faux positif» Il est actuellement nécessaire d'avoir plus d'informations sur les facteurs de risque spécifiques des TEP et des populations à risque.

Cela pourrait permettre aux cliniciens d'appliquer des arguments nouveaux de suspicion élevée pour les populations à risque de TEP.

La tuberculose ganglionnaire cervicale au Maroc

Etude multicentrique

. Mehdi Kissi¹, Sophia Nitassi¹, Ali Jahidi², Mohamed Anas Benbouzid¹, Razika Bencheikh¹, Nouredine Erraimi², Abdelilah Oujilal¹, Seloua Ouraini², Mohamed Zalagh², Fouad Benariba², Leila Essakalli¹

¹ Equipe universitaire ORL, Hôpital des Spécialités, CHIS, Université Mohammed V, Rabat

² Equipe universitaire ORL, HMIMV, CHIS, Université Mohammed V, Rabat

. Ahmed El Bousaadani, Sami Rouadi, Reda Abada, Mohamed Roubal, M.ohamed Mahtar
Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale, Hôpital du «20 août 1953», CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

. Najib Benmansour, Nouredine Elalami Elamine
Service ORL et CCF, CHU Hassan II, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohamed Benabdellah, Fès, Maroc

. Abdelaziz Raji, Haddou Ammar
Services ORL Universitaires civil et militaire du CHU de Marrakech, Maroc

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse due au *Mycobacterium Tuberculosis*.

Elle pose un problème majeur de santé publique dans le monde particulièrement en Asie et en Afrique.

Le Maroc constitue un pays d'endémie tuberculeuse avec une incidence qui dépasse régulièrement les 26000 nouveaux cas par an. L'incidence annuelle des nouveaux cas de tuberculose dans le monde est de 9 millions avec une mortalité estimée à 1,5 millions [1-3]. Elle a augmenté depuis l'invasion de l'épidémie du Syndrome d'immunodéficience acquise, l'accroissement démographique, la pauvreté et la migration des populations [1].

Dans notre contexte marocain cette infection sévit de façon endémique, et peut prendre des formes résistantes au traitement médical. Les localisations ganglionnaires cervicales sont assez fréquentes mais le profil de résistance aux antituberculeux et les modalités de prise en charge des patients sont non standardisés [2].

L'objectif de cette étude est de discuter les caractéristiques épidémiologiques et cliniques, les modalités de confirmation diagnostique et la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'adénopathies cervicales tuberculeuses.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective dans les services d'ORL et de chirurgie cervico-faciale de CHU et Hôpitaux militaires au Maroc. Les villes concernées sont Rabat, Casablanca, Fès et Marrakech. Nous avons inclus les patients ayant une tuberculose

ganglionnaire cervicale histologiquement confirmée.

La collecte des données s'est faite à partir de l'exploitation des dossiers médicaux, comptes rendus opératoires et suivi des patients à la consultation ORL. La période de l'étude s'est étalée sur 5 ans (janvier 2010 à juin 2015). Nous avons étudié le profil épidémiologique, la présentation Clinique et paraclinique, la prise en charge thérapeutique et l'évolution de cette population.

Le critère de jugement de la bonne évolution est la disparition des adénopathies cliniques et le bon état général des patients.

Nous avons obtenu les résultats après traitement statistique des données sur le logiciel SPSS.

Résultats

Nous avons colligé **752 cas** de tuberculose ganglionnaire cervicale.

L'âge moyen était de 25,5 ans avec des extrêmes entre 6 mois et 71 ans. Une prédominance masculine était notée avec un sex-ratio de 1,6.

Dans la région de Rabat, on a noté 40% de patients sans profession suivis de 26% d'étudiants.

Le contage tuberculeux est retrouvé dans 12,4% des cas. On a noté également 9,6% de diabétiques, 5,8% d'hypertendus, 6,3% d'antécédent personnel de tuberculose, 18% de tabagiques chroniques, 9% de consommateurs d'alcool, 42% d'antécédent de consommation de produits laitiers crus et 2% de patients HIV positifs.

Les patients consultaient en moyenne après un délai de 3,7 mois.

Ils présentaient tous une tuméfaction cervicale, fistulisée à la peau dans 33% des cas, souvent associée

La tuberculose ganglionnaire cervicale au Maroc Etude multicentrique

à un fébricule (40%), des sueurs nocturnes (34%), une asthénie (45%) ou un amaigrissement (49%).

L'examen physique trouvait plusieurs adénopathies dans 46% des cas. Les territoires ganglionnaires II et III étaient les plus concernés. Le (tableau I) décrit la localisation des adénopathies retrouvées dans les aires ganglionnaires cervicales. Ces adénopathies étaient le plus souvent fermes (54%) et indolores (54%).

Tableau I : Siège des adénopathies

Territoire	pourcentage
IA	4%
IB	9%
IIA	22%
IIB	27%
III	25%
IV	9%
V	4%

A l'échographie, La taille moyenne des adénopathies était de 3,1 cm (tableau II). Elles étaient hypoéchogènes dans 71,5% des cas. Vingt quatre pour cent étaient nécrosées et 6% présentaient des calcifications.

L'intradermoréaction à la tuberculine était positive dans 58% des cas.

Une cytoponction était réalisée chez 27% des patients et orientait vers le diagnostic de tuberculose ganglionnaire dans 58% des cas par la mise en évidence de granulomes épithélioïdes géantocellulaire et/ou nécrose caséuse.

Tableau II : Taille des adénopathies

Taille des adénopathies	Pourcentage %
1-2cm	15
2-4cm	53
4-6cm	26
Plus que 6 cm	6

Le diagnostic histologique était confirmé par adénectomie dans 56% des cas, et par simple biopsie ganglionnaire dans 43% des cas, quand les adénopathies étaient profondes ou fistulisées à la peau.

Seuls 1% des patients bénéficiaient d'un curage

ganglionnaire d'emblée.

L'étude anatomopathologique a révélé un granulome épithélioïde géantocellulaire avec nécrose caséuse dans 92% des cas. Cette dernière était absente dans 8% des cas.

Le schéma thérapeutique antibacillaire le plus pratiqué était : deux mois de Rifampicine associée à l'isoniazide et la pyrazinamide, suivis de quatre mois de rifampicine et isoniazide. La figure 1 décrit les différents schémas utilisés.

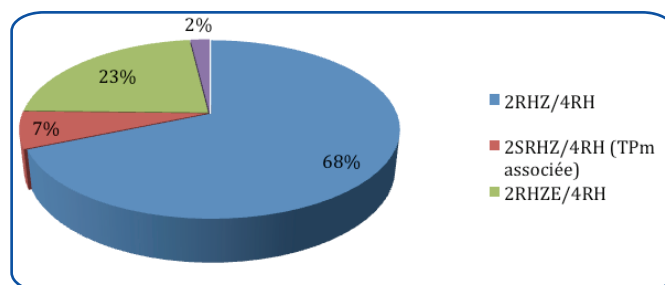


Figure 1 :

Schémas thérapeutiques antibacillaires

L'évolution clinique après six mois était favorable dans 86,5% des cas. Le traitement était poursuivi jusqu'à neuf mois chez les 13,5% restants. 9,5% d'entre eux évoluaient favorablement tandis que 4% sont opérés suite à des résistances ou des rechutes après la fin du traitement. 82% des patients opérés ont bénéficié d'un curage ganglionnaire et 18% d'une adénectomie thérapeutique. L'étude histologique post-chirurgicale a confirmé une tuberculose évolutive dans 1,4% des cas. 2,6% présentaient des lésions histologiques spécifiques de tuberculose sans germes identifiés.

Une polychimiothérapie anti-tuberculeuse adaptée au profil de résistance était préconisée en collaboration avec les infectiologues dans les cas de tuberculose évolutive.

Au total, nous avons souligné une évolution favorable dans 98% des cas. 1,4% des patients étaient perdus de vue et 0,6% présentaient des résistances aux antibacillaires et ont été pris en charge dans des services de maladies infectieuses.

Discussion

La tuberculose constitue un réel problème de santé publique au Maroc avec une incidence de 27437 nouveaux cas en 2012 [4]. Elle est due principalement au Mycobactérium Tuberculosis, agent découvert par Robert Koch en 1882. La tuberculose est particulièrement plus répandue en Afrique, en Asie et dans de nombreuses régions du globe [2]. Selon le rapport de l'organisation mondiale de la santé, 9 millions de cas ont été détectés en 2013 et 1,5 millions

de personnes en ont perdu la vie dans le monde entier [3].

La tuberculose peut toucher presque n'importe quel organe mais la localisation pulmonaire est la plus fréquente [5]. La tuberculose ganglionnaire est la forme la plus commune de tuberculose extra-pulmonaire (35%) surtout avec l'émergence du syndrome d'immunodéficience acquise [6, 7]. L'adénopathie cervicale est la forme ganglionnaire la plus courante. Il s'agit d'une forme paucibacillaire, secondaire à une diffusion lympho-hématogène [2, 8].

Notre étude a analysé le profil épidémiologique, la présentation clinique, les modalités de diagnostic et la prise en charge thérapeutique de 752 patients atteints de tuberculose ganglionnaire cervicale. Les hommes étaient majoritaires dans notre étude.

En France, 62% des cas de tuberculose ont été observés chez les hommes en 2013 [9].

L'âge moyen était de 25,5 ans. Cette prédilection pour l'adulte jeune est retrouvée dans la littérature.

En France en 2013, 55% des patients atteints étaient âgés de moins de 45 ans [9]. De nombreuses techniques diagnostiques sont actuellement disponibles.

Dans notre contexte, le diagnostic repose sur l'étude anatomopathologique du produit de biopsie exérèse ganglionnaire.

La biopsie exérèse ou adénectomie avec étude histologique reste le gold standard lorsqu'elle objective un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse [10-12].

Le diagnostic différentiel de la tuberculose ganglionnaire périphérique se fait avec une adénite due à d'autres mycobactéries, une adénite bactérienne, une maladie fongique, une toxoplasmose, une sarcoïdose, la maladie des griffes du chat, l'hygroma kystique, une hyperplasie non spécifique voire une tumeur primaire ou métastatique [10].

La cytoponction est une autre procédure diagnostique simple, elle se fait en ambulatoire mais reste coûteuse avec une sensibilité et une spécificité inférieures à l'histologie [13]. L'examen bactériologique n'est pas systématique dans notre contexte, le caractère paucibacillaire des adénopathies le rend difficile.

La biologie moléculaire peut apporter un diagnostic rapide et améliorer les résultats, mais elle reste jusqu'à ce jour non consensuelle et très coûteuse [14-16]. Dans notre contexte, la biologie moléculaire n'a été réalisée que dans quelques cas depuis 2014, ses résultats seront publiés dans une étude ultérieure.

La culture détermine l'espèce responsable et sa sensibilité mais n'est pas un examen de routine dans notre contexte, elle est réservée aux cas de persistance ou de récurrence d'adénopathies pour dépister les cas de multi-résistance. La positivité de la culture est très

variable dans la littérature, 10% à 60% selon les séries [13]. Le Mycobactérium Tuberculosis est le plus fréquent, le Mycobactérium Bovis n'est pas éradiqué. Dans une étude réalisée dans le service d'ORL et Chirurgie Cervico-faciale du CHU Hassan II de Fès, la culture était positive dans 17% des cas dont un cas doublement positif dans le ganglion et l'expectoration, le Mycobactérium Bovis n'était retrouvé que dans un seul cas, le reste présentait un Mycobactérium Tuberculosis sensible à tous les antibacillaires testés sauf dans un seul cas où il y avait une résistance à la rifampicine à 10%.

Campbell et al. ont comparé deux groupes de patients ayant une tuberculose ganglionnaire. Les patients du premier groupe ont bénéficié d'un traitement de six mois, tandis que les patients du deuxième groupe ont bénéficié d'un traitement de neuf mois. Ils n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative en termes de guérison, avec des avantages supplémentaires en termes de comorbidité et de coût pour le régime de six mois [17]. La chimiothérapie est systématiquement instaurée une fois que l'histologie confirme la tuberculose ganglionnaire. Les protocoles thérapeutiques utilisent au moins deux antituberculeux mais sans consensus admis par les sociétés savantes [17,18].

La chirurgie ganglionnaire bien qu'elle garde une place prépondérante dans le diagnostic de tuberculose, reste un traitement de deuxième intention en cas de persistance d'adénopathies résiduelles résistantes au traitement médical [17-19]. Dans notre étude, nous avons procédé au curage thérapeutique dans 4% des cas avec un taux de résistance aux antibacillaires de 0,6%. Ces derniers ont motivé une concertation multidisciplinaire.

Conclusion

Le Maroc constitue un pays d'endémie tuberculeuse. La localisation ganglionnaire cervicale est très fréquemment rencontrée. L'étude histologique des adénopathies cervicales constitue le moyen de diagnostic le mieux adapté dans notre contexte en raison de son accessibilité et de son moindre coût.

En l'absence de consensus sur la prise en charge de la tuberculose ganglionnaire, un protocole de 6 mois utilisant au moins deux antituberculeux paraît suffisant sauf en cas de rechutes où il peut être prolongé à 9 mois. Le curage fonctionnel est préconisé en deuxième intention en cas de persistance d'adénopathies résiduelles résistantes au traitement médical. La résistance aux antibacillaires constitue une menace nécessitant l'établissement d'un profil de résistance aux antituberculeux et la mise en place de stratégies

de prise en charge standardisées.

La prévention du contagé tuberculeux demeure également dans notre contexte un moyen efficace de réduction de l'incidence annuelle de la tuberculose.

Références

1. Chouaid C. Actualités de la tuberculose. *Rev Mal Respir* 2006; 23:80-5.
2. Handa U, MUNDI I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6:6-12.
3. Global tuberculosis report 2014. WHO report 2014.
4. Plan national d'accélération de la réduction de l'incidence de la tuberculose 2013-2016. http://ccm.tanmia.ma/plans/Plan_National_de_Lutte_Ainti_Tuberculose_2013-2016.pdf
5. Beyene D, Bergval I, Hailu E, Ashenafi S, Yamuah L, Aseffa A et al. Identification and genotyping of the etiological agent of tuberculosis lymphadenitis in Ethiopia. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 412-9.
6. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72: 1761-8.
7. Sharma SK, Mohan A Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 316-53.
8. Quast T, Browning R. Pathogenesis and clinical manifestations of pulmonary tuberculosis. *Dis Mon* 2006; 52: 413-9.
9. Aït Belghiti F, Antoine D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(9-10):164-71. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/2015_9-10_3.html
10. Artenstein A, Kim J, Williams W, Chung R. Isolated peripheral tuberculosis lymphadenitis in adults: current clinical and diagnostic issues. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 876-82.
11. Lee K, Tami T, Lalwani A, Schecter G. Contemporary management of cervical tuberculosis. *Laryngoscope* 1992; 102: 60-4.
12. Cantrell R, Jensen J, Reid D. Diagnosis and management of tuberculous cervical adenitis. *Arch Otolaryngol* 1975; 101: 53-7.
13. Gadre D, Singh U, Saxena K, Bhatia A, Talwar V. Diagnosis of tubercular cervical lymphadenitis by FNAC, microscopy and culture. *Ind J Tuberc* 1991;38: 25-7.
14. Sing K, Muralidhar M, Kumar A, Chattopadhaya T, Kapila K, Singh M et al. Comparison of in-house polymerase chain reaction with conventional techniques for the detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in granulomatosis lymphadenopathy. *J Clin Pathol* 2000; 53 : 355-61.
15. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, Magnussen H, Kristen D. Assessment of lymph node tuberculosis in northern Germany. A clinical review. *Chest* 2002; 121: 1177-82.
16. Marrakchi C, Maâloula I, Lahiani D, Hammami B, Boudawarab T, Zribic M et al. Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie. *Med Mal Infect* 2010 ; 40 : 119-22.
17. Campbell I, Ormerod L, Friend J, Jenkins P, Prescott R. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: Final results. *Respir Med* 1993; 87: 621-3.
18. Lanoix J, Douadi Y, Borel A, Andrejak C, El Samad Y, Ducroix J et al. Traitement de la tuberculose ganglionnaire : des recommandations à la pratique *Med Mal Infect* 2011 ; 41 : 87-91.
19. Zaatara R, Strunskia V, Pagea C. Tuberculose lymphonodale cervicale : prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Ann Otolaryng Chir Cervi Fac* 2009; 126: 6250-5.

La tuberculose ganglionnaire cervicale

A nouakchott

Mohamed Moctar Dahi², Sidi Mohamed Tayeb², Hacem Hamoud², Abdallahi Deddi², Cheikh Sidi Hanena¹.

¹Service ORL, Hôpital Cheikh Zaed,

²Service ORL et CCF Centre Hospitalier National, Nouakchott, Mauritanie

Introduction

Pathologie infectieuse contagieuse, la tuberculose occupe en Mauritanie la 2^{ème} priorité de santé publique après le paludisme.

Les formes pleuro-pulmonaires les plus fréquentes et les plus répandues arrivent très vite au niveau d'un service spécialisé. Par contre, les formes ganglionnaires aux multiples aspects cliniques parfois déroutants représentent un problème de diagnostic pour les praticiens. Les formes évoluées, les formes multi associées (tuberculose et cancer des VADS, tuberculose et SIDA ...) et des tableaux "oubliés" (scrofula) constituent une originalité de la tuberculose dans les pays en développement [1].

L'examen anatomopathologique constitue un moyen incontournable de diagnostic de ces formes dont la fréquence ne cesse de s'accroître, sans doute en raison des moyens de diagnostic biologique disponibles.

Notre étude a pour objectif d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de ces formes de la tuberculose et d'attirer l'attention des praticiens sur les difficultés du diagnostic.

Matériel et méthodes

Nous avons effectué, à partir des résultats anatomopathologiques, une étude rétrospective des formes ganglionnaires de la tuberculose sur une période de 5 ans (de 2010 à 2014) soit 184 cas. Le matériel d'étude représenté par les prélèvements biopsiques provenait du service ORL du CHN et des différents cabinets privés de la région. Les examens cytologiques et histologiques ont été réalisés au Laboratoire d'Anatomie Pathologique et de Cytologie-Histologie-Embryologie du CHN.

Les prélèvements biopsiques ont été fixés au formol tamponné à 10% ou au liquide de Bouin, les lames colorées à l'hématéine-éosine.

Pour chaque cas, les renseignements cliniques, la localisation précise des lésions et les résultats biologiques et histologiques ont été enregistrés. Tous les patients chez lesquels le diagnostic de tuberculose a été retenu ont été transférés au Centre de Pneumo-

Phthisiologie SNATL pour leur prise en charge thérapeutique. Les formes pleuro-pulmonaires de la tuberculose ont été exclues de cette étude.

Résultats

L'âge moyen des patients a été de 28,6 ans (extrêmes: 2-68 ans). 78% des malades avaient moins de 30 ans. Le sex-ratio a été de 1 / 1,34 (Figure1).

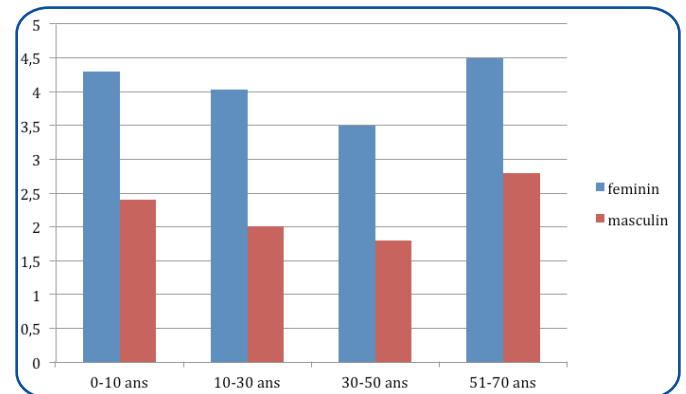


Figure 1 :

Répartition des cas de tuberculose cervicale selon l'âge et le sexe

L'atteinte ganglionnaire a été souvent multiple. Cliniquement, la tuberculose ganglionnaire s'est souvent manifestée par des masses pseudotumorales non suppurées (94,11%), ou sous forme d'abcès froid (5,88%). Des formes torpides au stade de fistulisation ont été rencontrées dans 20 cas.

A l'admission la localisation était jugulocarotidienne (n=84), sous angulomaxillaire(n=48) spinale (n=43), intraparotidienne (n=9)

La bilatéralité: les adénomégalies cervicales étaient bilatérales dans la majorité des cas (n=107).

Histologiquement, le type caséo-folliculaire a prédominé avec 55,88% des cas, suivi par le type caséux. (figure 3)



Figure 2 :

Patient présentant une tuberculose ganglionnaire fistulisée

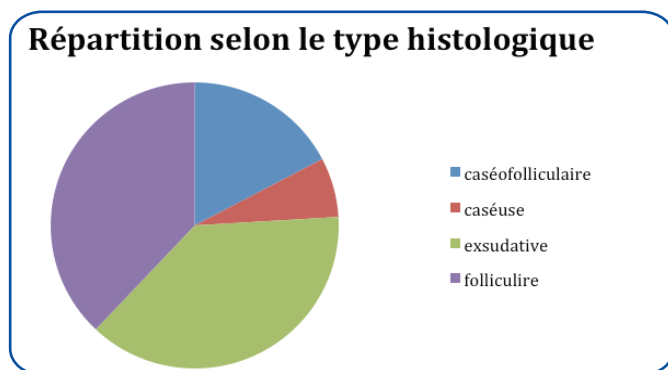


Figure 3 :

Type histologique

Discussion

Appelée aussi «scrofula» qui veut dire en latin ganglions oedématisés, cliniquement, la tuberculose ganglionnaire cervicale se présente comme un chapelet ganglionnaire avec des ganglions inflammatoires, douloureux, évoluant vers le ramollissement et la fistulisation

L'infection tuberculeuse est favorisée par la promiscuité et le déficit immunitaire.

La tuberculose ganglionnaire cervicale atteint plus fréquemment la femme contrairement à la tuberculose pulmonaire comme c'est le cas de notre série.

C'est une maladie qui concerne surtout l'adulte jeune entre 20 et 40 ans.

Dans notre série la moyenne d'âge est de 28,6 ans et 80% de nos patients avaient moins de 30 ans.

La localisation des adénopathies cervicales tuberculeuses est plus souvent unilatérale et atteint le plus souvent les chaînes sous angulo-mandibulaires (8) contrairement à notre étude où la bilatéralité a été retrouvée dans la majorité des cas (72%).

La localisation jugulo-carotidienne a été retrouvée dans 92% des cas et sous angulo-mandibulaire dans 84% des cas.

Le bilan d'exploration initial de la tuberculose ganglionnaire doit comprendre:

- l'échographie cervicale;
- une IDR à la tuberculine
- une radiographie de thorax.

Nous ne pratiquons pas de cytoponction directe à l'aiguille faute de spécialiste qualifié.

La biopsie-exérèse permet généralement de faire le diagnostic dans 100% des cas et permet d'isoler le germe en culture dans 60 à 90% des cas.

Dans notre série la confirmation histologique a été obtenue après biopsie exérèse chirurgicale.

Traitement

Selon le protocole national, le traitement de la tuberculose ganglionnaire a une durée de 9 mois; quadruple pendant 2 mois et double pendant les 7 mois restants.

Le suivi est clinique (ORL) à 2 et à 6 mois selon ce protocole thérapeutique.

A la fin du traitement: la taille des ganglions a diminué dans 75% des cas, le nombre des ganglions est resté élevé pour 17%.

Seulement chez 33 patients les adénopathies ont disparu.

La chirurgie nous la pratiquons après l'échec du traitement bien conduit pendant 9 mois.

Nous l'avons réalisé chez 7 patients; elle consiste à une cellulolympHADénectomie sur le mode conservateur.

Dans 3 cas nous avons fait une résection de cicatrice rétractile consécutive à une écrouelle.

Conclusion

Dans cette étude, l'adénite tuberculeuse se caractérise par des adénopathies multiples, parfois abcédées, souvent associées à des signes généraux, chez un sujet qui est volontiers un adulte jeune. La tuberculose

ganglionnaire cervicale est une affection fréquente. La biopsie-exérèse ganglionnaire revêt un double intérêt thérapeutique et diagnostique. Cette dernière repose sur l'examen histologique qui doit désormais être systématique. L'évolution de la tuberculose

ganglionnaire cervicale sous traitement est variable mais dans la majorité des cas favorable. Son association fréquente à l'infection à VIH indique la recherche systématique de cette infection chez tout sujet avec une adénite tuberculeuse.

RESUME

En Mauritanie, selon le risque annuel infectieux estimé par l'OMS, environ 7000 nouveaux cas étaient attendus en 2014 et moins de 4000 ont été dépistés au cours de la même année par les services de santé.

La lutte contre la tuberculose constitue l'une des priorités du département de la santé.

La tuberculose ganglionnaire cervicale est relativement fréquente à Nouakchott.

Ces aspects cliniques multiples, parfois déroutants, représentent un problème diagnostique pour les praticiens.

L'examen anatomo-pathologique apporte des arguments décisifs pour le diagnostic de ces formes.

Sur une période de 5 ans (2010 à 2014), nous avons effectué à partir des résultats anatomo-pathologiques, une étude rétrospective.

184 cas de prélèvements provenant de malades suspects de tuberculose ganglionnaire ont été examinés dans différents laboratoires.

87,6% des prélèvements provenaient du service ORL du centre hospitalier de Nouakchott (CHN), le reste des différents cabinets privés de la région.

La confirmation a été histologique.

Toute lésion ganglionnaire traînante devrait faire l'objet de prélèvement (adénectomie) pour un diagnostic de certitude.

Références

- 1- Beytout J, Petit MF, Farret F et al. Place actuelle de la tuberculose extra-pulmonaire en pathologie hospitalière: d'après une enquête pratiquée au CHU de Clermont-Ferrand. *Sem Hop Paris* 1998; 64: 1899-906.
- 2- Bouvet E. Epidémiologie de la tuberculose en France. *Med Mal Infect* 1994; 24 : 557-61.
- 3- Alfandari S, Valette M, Senneville E, Beuscart Cl, Chidiac CH, Mouton Y. Tuberculose ganglionnaire superficielle chez l'immuno-compétent. *Sem Hop Paris* 1996; 13-14: 389-92.
- 4- Aurégan G, Bichat B, Chakib S, Levagueresse R, Scaravilli P. Les tuberculoses ganglionnaires périphériques à Djibouti. *Med Trop* 1988; 48 : 101-5.
- 5- Ménard D, Pécarrère JL, Ramaroson F et al. Les tuberculoses extra-pulmonaires à Antananarivo. Principales localisations et diagnostics biologiques. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1995; 62 :77-82.
- 6- Gentilini M, Dufflo B. La tuberculose. In : Gentilini M, Dufflo B. *Médecine Tropicale*. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 1986 : 291-301.
- 10- Assimadi K, Tikhani O, Tatagnan K et al. Localisation extra-pulmonaire de la tuberculose chez l'enfant togolais. *Afr Med* 1989; 28: 575-5
- 11- Elloumi M, Fakhfakh S, Frikha M et al. Aspects diagnostique et thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire: à propos de 41 cas. *La Tunisie médicale* 1999; 10: 491-9

Tuberculose ganglionnaire cervicale en Tunisie

Etude multicentrique

Houda Chahed¹, Ali Mrabet², Ines Hariga³, Chiraz Mbarek³, Hanene Tiouiri⁴

¹Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital la Rabta

²Centre militaire d'hygiène et de protection de l'environnement, Tunis

³Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Habib Thameur

⁴Service des maladies infectieuses. Hôpital La Rabta. Tunis

Equipes participantes

1. Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital la Rabta

Chahed Houda, Jihene Marrakchi, Ibtissem El Beji, Hela Hachicha, Aida Gabsi, Azza Mediouni, Rim Bachraoui, Mohamed Ben Amor, Najeh Beltaief, Ghazi Besbes

2. Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Habib Thameur

Ines Hariga, Nadia Romdhane, Safa Kedous, Khalil Cheikh, Wafa Abid, Faten Bel Hadj Younes, Olfa Ben Gamra, Chiraz Mbarek Chaouch

3. Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Charles Nicolle

Rym Lahyani, Hajer Mbarek, Nour Ben Moussa, Naoual Hlila, Ayoub Ben Yahya, Khaoula Ouirani, Khaoula Tarhouni, Meriem Bahlouli, Sana Mahfoudhi, Khaled khammassi, M. Ben Salah

4. Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Militaire de Tunis

Samah Mezri, Hadhemi Belaid, Farah Hethili, Rania Ben Mhamed, Sonia Benzarti

5. Service ORL et chirurgie cervico faciale FSI, La Marsa

Senda Turki, Amani Hachicha

6. Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Menzel Bourguiba. Bizerte

Ines Riahi, Najwa Sayeh, Aymen Ben Youssef, Malek Ben Said, Makram Tbini, Zeineb Ayadhi

7. Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Tahar Maamouri. Nabeul

Rim Fdhila, Ghada Kharrat, Amira Farhati

8. Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Farhat Hached. Sousse

Wassim Kermani, Meherzi Abir, Amira Cheniti, Mohamed Abdelkéli

9. Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Fattouma Bourguiba Monastir

Rachida Bouatay, Amel El Korbi, Raweh Bouzguenda, Ezer Chebil, Khaled Harrathi, Jamel Koubaa

10. Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Taher Sfar. Mahdia

Nouha Ben Hamida, Ayoub Trabelsi, Jihene Houas, Nabil Driss

11. Service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Habib Bourguiba. Sfax

Boutheina Hammami, Syrine Ayedi, Amine Khbou, Malek Mnejja, Ilham Charfeddine, Abdelmonam Ghorbel

12. Service des maladies infectieuses. Hôpital La Rabta. Tunis

Rim Abdelmalek, Souheil Zayet, Ameni Bellaqj, Hejer Harrabi, Aida Berriche, Hanene Tiouiri

13. Service de pneumologie Pavillon B. Hôpital Abderrahmen Mami Ariana

Besma Hamdi, Anissa Berraies, Hana Blibech, Jamel Ammar, Leila Slim, Agnes Hamzaoui.

14. Service de pneumologie Pavillon C. Hôpital Abderrahmen Mami Ariana

Hafaoua Daghfous, Fatma Cherif Tritar

15. Service de pneumologie Pavillon D. Hôpital Abderrahmen Mami Ariana

Aouadi Samira, Gharsalli Houda, Maalej Sonia, Douik El Gharbi Leila.

16. Service pneumologie Hôpital Habib Bourguiba Sfax

Rahma Gargouri, Wajdi Karim Rekik, Hajer Ayedi, Samy Kammoun.

17. Centre d'hygiène Hôpital Habib Bourguiba Sfax

Salma Smaoui, Feriel Akrouf

18. Dispensaire Farhat Hached Sfax

Neila Zalila

Introduction

La tuberculose ganglionnaire cervicale constitue la première localisation extra pulmonaire de la TBC en Tunisie. Malgré les recommandations de l'organisation mondiale de la santé (OMS), du comité national de lutte antituberculeuse et le développement des moyens diagnostiques et thérapeutiques, l'incidence de la tuberculose ganglionnaire cervicale est en perpétuelle croissance et la Tunisie reste un pays d'endémicité intermédiaire de TBC.

Cette recrudescence croissante de la TBC ganglionnaire en Tunisie, 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 réaliser ce travail dont les objectifs étaient:

- Décrire les particularités épidémiologiques de la TBC ganglionnaire cervicale chez nos malades tunisiens.
- Evaluer les approches diagnostiques et thérapeutiques de la TBC ganglionnaire cervicale chez nos malades.

Patients et méthodes

Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive dans laquelle nous avons analysé les dossiers de tous les patients pris en charge pour tuberculose ganglionnaire de localisation cervicale dans les différents centres qui ont accepté de participer à cette étude multicentrique, sur une période de 6 ans allant de Janvier 2008 à Décembre 2013.

Population étudiée

Notre étude a porté sur 1020 patients, pris en charge pour tuberculose ganglionnaire cervicale dans 15 centres d'étude sur une période de 6 ans (2008-2013). Il s'agit de 11 services d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, trois services de pneumologie et un service de pathologies infectieuses.

Nous avons respecté les critères d'inclusion et d'exclusion suivants pour plus de rigueur dans les résultats:

. Critères d'inclusion

- o Tuberculose ganglionnaire diagnostiquée et qui ont démarré le traitement entre 2008 et 2013.
- o Patients de nationalité tunisienne.
- o Tous les patients présentant une tuberculose ganglionnaire cervicale suspectée cliniquement et confirmée par l'étude bactériologique et/ou anatomopatholo-

gique ou cytologique.

. Critères de non inclusion

- o Les patients qui ont reçu un traitement d'épreuve sans certitudes bactériologique, cytologique ou anatomopathologique.
- o Les dossiers inexploitable.
- o Les patients perdu de vue en cours de traitement ou ceux qui n'ont pas terminé le protocole thérapeutique.

Recueil et analyse des données

Les données ont été recueillies à partir des fiches de consultation et des dossiers d'hospitalisation en suivant une fiche préétablie (Annexe 1). Ces données ont été saisies et traitées au moyen du logiciel SPSS version 15.0. Le traitement statistique des données a comporté deux volets ; le premier était purement descriptif, le deuxième analytique :

. Etude descriptive

- Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentages) pour les variables qualitatives.
- Nous avons calculé des moyennes et des écarts-types et déterminé l'étendue (valeurs extrêmes = minimum et maximum) pour les variables quantitatives.

. Etude analytique

- Comparaison de moyennes : Les comparaisons de 2 moyennes ont été effectuées au moyen du test t de Student.
- Comparaisons de pourcentages : Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson, et en cas de non-validité de ce test, et de comparaison de 2 pourcentages, par le test exact bilatéral de Fisher.
- Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Résultats

Epidémiologie

. Incidence

Notre étude a porté sur 1020 patients, pris en charge pour tuberculose ganglionnaire sur une période de 6 ans (2008-2013). L'incidence annuelle moyenne est de 16,67% (figure 1)

Tuberculose ganglionnaire cervicale en Tunisie : Etude multicentrique

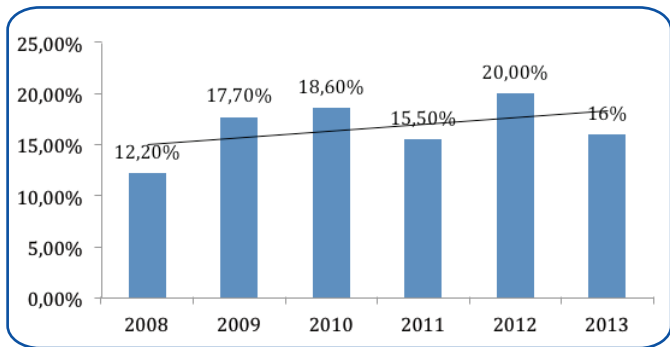


Figure 1 :

Incidence annuelle de la tuberculose ganglionnaire.

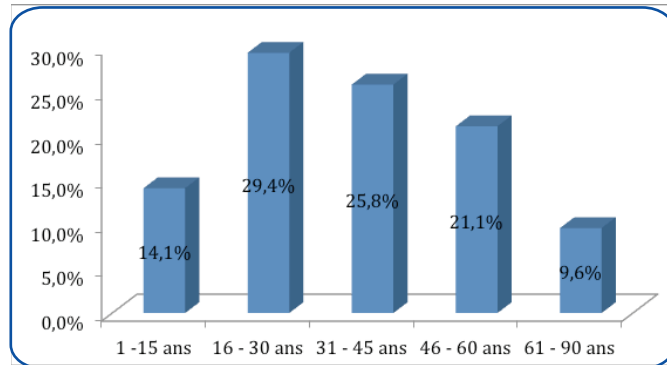


Figure 2 :

Répartition en fonction de l'âge.

. Age

L'âge moyen de nos patients était de $34 \pm 18,01$ ans avec des extrêmes de 2 et 92 ans (figure 2).

Cent quatre vingt et un patients (17,87 %) étaient des enfants âgés de moins de 18 ans. Dix neuf étaient âgés de moins de 5 ans (1,87 %).

. Genre

Dans notre population, la tuberculose ganglionnaire était prédominante chez les femmes (74% versus 26%) avec un sex-ratio de 0,35.

. Répartition par Centre d'étude

Quinze centres hospitaliers tunisiens étaient concernés par l'étude. Il s'agissait dans tous les cas de services hospitalo-universitaires. Les services d'ORL (11 centres) ont pris en charge 95,88% des patients (figure 3).

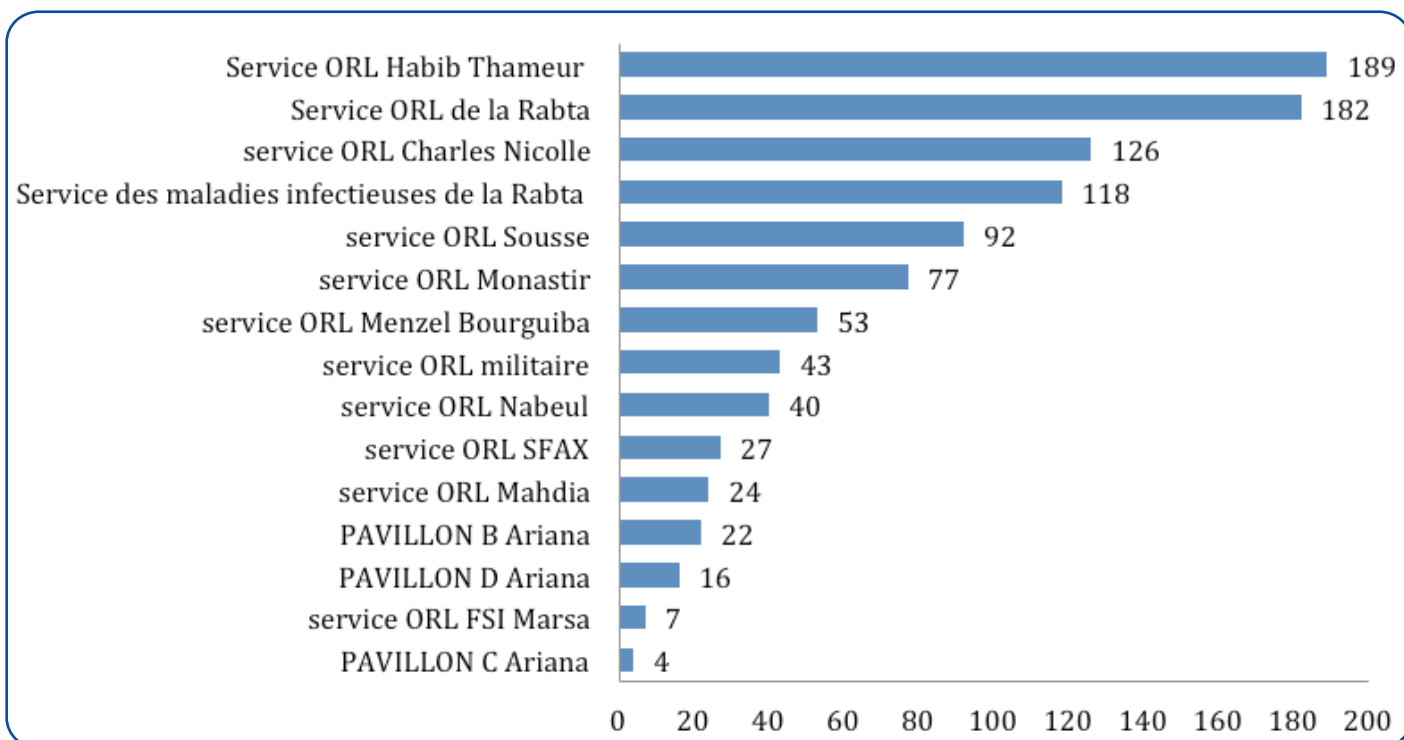


Figure 3 :

Répartition selon le centre d'étude

. Origine géographique

La majorité des patients étaient originaires de Tunis 29,76% (figure 4)

Etude clinique

Antécédents personnels

. Profession

La profession n'a été précisée que chez 14,6% des patients et aucun métier à risque n'a prévalu (figure 5).

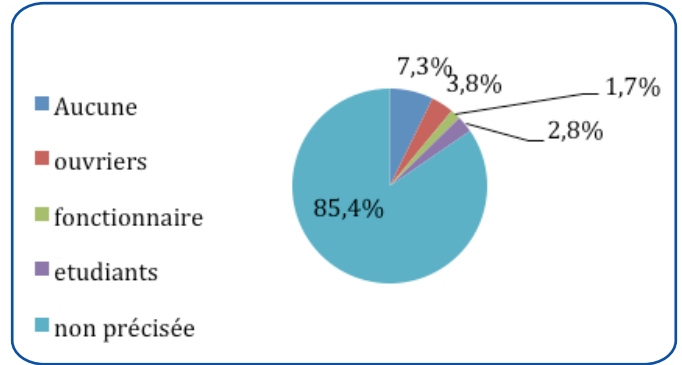


Figure 5 :

Profession des patients atteints de tuberculose ganglionnaire

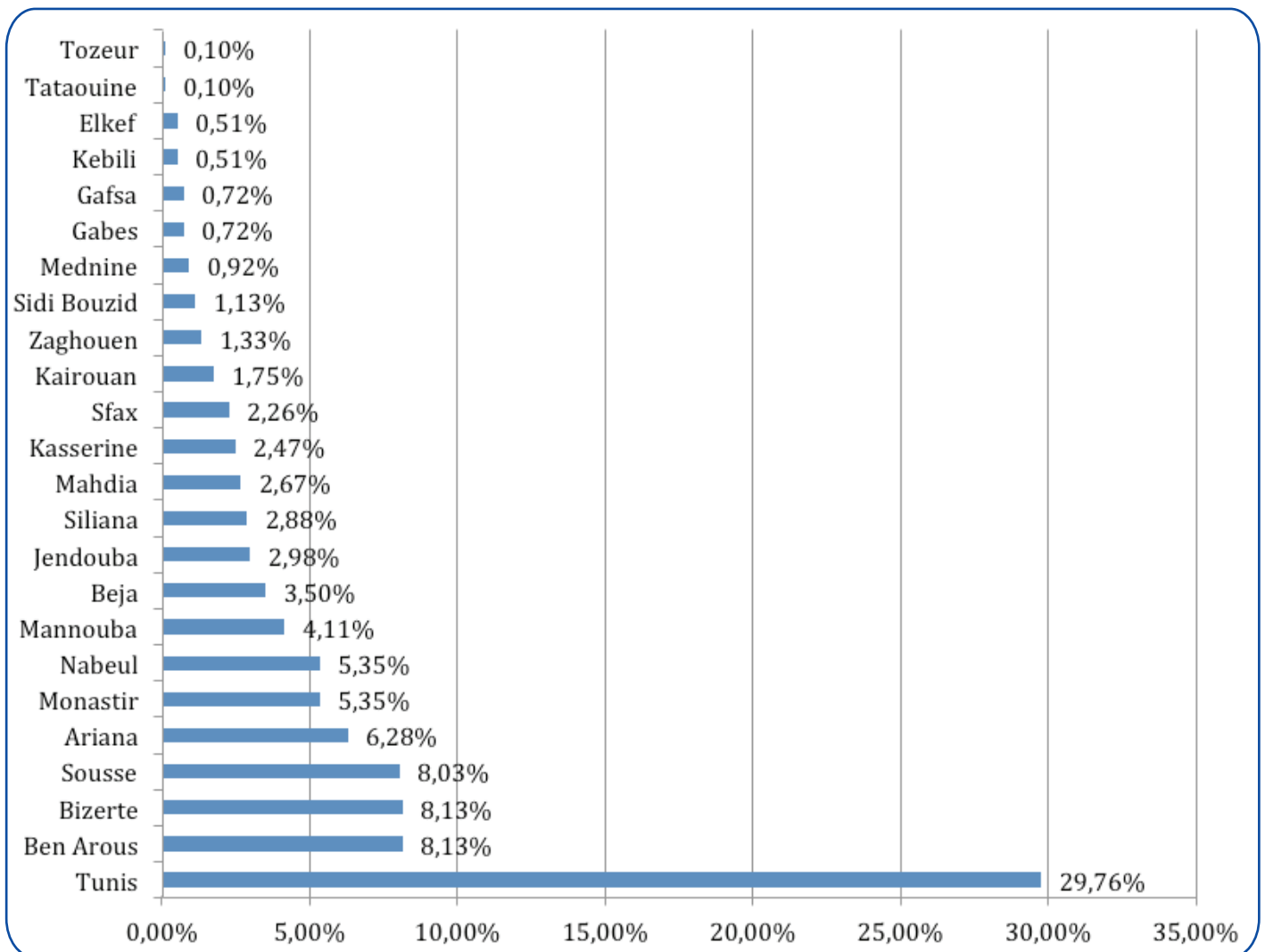


Figure 4 :

Origine géographique des patients

. Statut vaccinal

La vaccination par le BCG a été relevée dans 24,3% des cas. Seulement 1,2% n'ont pas été vaccinés. Dans 74,5% le statut vaccinal n'a pas été précisé dans l'observation des patients.

. Ingestion de lait non pasteurisé

La notion de consommation de lait ou de produits laitiers non pasteurisés a été recherchée chez 847 patients. Elle a été retrouvée chez 372 (39%) patients.

. Antécédents personnels de tuberculose

Des antécédents de tuberculose traitée ont été rapportés par 34 patients (3,4%). La localisation ganglionnaire était la plus fréquente (tableau I).

Tableau I : Antécédents personnels de tuberculose

Siège	Effectif	pourcentage
Ganglionnaire	19	55,88%
Pulmonaire	14	41,18%
Digestive	1	2,94%
Total	34	100%

. Autres antécédents

- Comorbidité

Des comorbidités associées ont été décrites par 156 patients (15,29%). Les principales comorbidités sont résumées dans la Figure 6. Deux patientes étaient enceintes. Une infection par le VIH connue et avouée a été relevée dans 8 cas (0,8%).

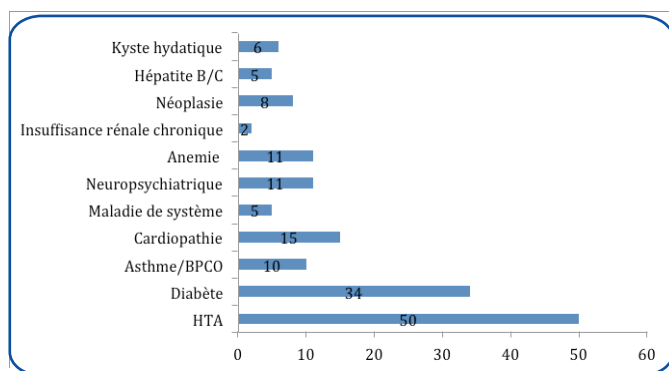


Figure 6 :

Comorbidités hors VIH chez les patients étudiés

- Tabagisme

60 patients (5,9%) étaient tabagiques et 0,9% consommaient de l'alcool.

- Toxicomanie

La toxicomanie a été notée dans 2 cas (0,2%).

Antécédents familiaux de tuberculose

Des antécédents familiaux de tuberculose ont été constatés dans 51 cas (5%).

Délai de consultation

Le délai moyen de consultation était de 5,99 +/- 6,3 mois avec des extrêmes allant de 7 jours à 60 mois.

Circonstance de découverte

Tous les patients ont consulté pour une tuméfaction cervicale qui était fistulisée à la peau chez 140 patients (13,8%).

Les signes généraux d'imprégnation tuberculeuse, constitués par la fièvre vespero-nocturne, les sueurs nocturnes, l'anorexie et l'amaigrissement ont été systématiquement recherchés : 300 patients (29,4 %) ont rapporté au moins un signe :

- Fièvre: dans 216 cas (72%).
- Altération de l'état général (amaigrissement, anorexie, asthénie): dans 170 cas (56,7%).
- Sueurs nocturnes: 192 cas (64%).

Parmi les 8 sujets HIV positifs 4 patients ont décrit au moins un de ces signes contre 29,4% patients HIV négatifs (p= 0,36).

La prévalence des signes d'imprégnation tuberculeuse a été de 24,4% chez les patients atteints de tuberculose ganglionnaire isolée et de 58,1% chez les patients présentant des localisations extra-ganglionnaires associées (p<10-3).

La prévalence des signes d'imprégnation tuberculeuse a été de 25,6% chez les patients atteints de tuberculose ganglionnaire cervicale et de 88,2% chez les patients ayant des localisations ganglionnaires extra-cervicales associées (p< 10-3)

Examen physique

. Caractéristiques des adénopathies

- Siège

Le siège jugulo-carotidien était prédominant.

Les adénopathies étaient jugulo-carotidiennes hautes dans 76,5%, moyennes dans 18,9% et basses dans 11,5 % des cas. L'atteinte spinale a été décrite dans 14,5% des cas (figure 7).

- Latéralité

L'atteinte ganglionnaire était unilatérale dans 720 cas (85,5%). Le côté droit était atteint chez 55,8% des patients.

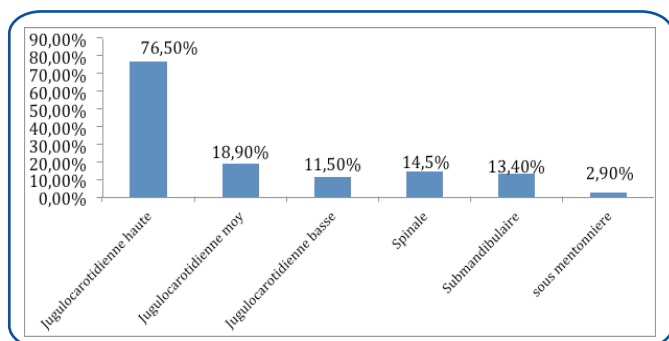


Figure 7 :

Topographie des adénopathies

- Nombre

Tous nos patients ont consulté pour une ou plusieurs adénopathies cervicales. Ces adénopathies étaient multiples dans 516 cas (50,9%) et unique chez 498 patients (49,1%).

- Taille

La taille moyenne des adénopathies était de 2,79 cm avec des extrêmes de 1 à 10 cm.

- Consistance

La consistance des adénopathies était ferme dans 64,3%, molle dans 17,1% et dure dans 7,9 % des cas.

- Mobilité

Les adénopathies étaient mobiles dans 59,7% et fixes dans 29,6 % des cas. Ailleurs la mobilité n'a pas été précisée (10,7%).

- Aspect de la peau en regard

La peau était saine dans 68,1% et inflammatoire dans 10,4 % des cas. La fistulisation à la peau a été constatée chez 115 malades (11,3%). L'aspect d'écrouelles a été observé dans 33 cas (3,2 %).

- Sensibilité

Les adénopathies étaient le plus souvent indolores dans 66,4%.

Imagerie

. Echographie cervicale

L'échographie cervicale de réalisation systématique n'a été retrouvée que dans 90,6% des dossiers. Elle a permis de confirmer la nature ganglionnaire de la tuméfaction cervicale.

Elle a montré essentiellement un aspect Hypo échogène homogène chez 75,98% des patients et un aspect

hétérogène dans 24,01% cas.

Les adénopathies étaient calcifiées dans 6,27% et nécrosées chez 42,64% patients (Tableau II). La taille échographique de la plus volumineuse adénopathie a été de 3,01 cm +/- 1,09 [extrêmes : 0,8- 9,6 cm].

Tableau II : Caractéristiques échographiques des adénopathies cervicales tuberculeuses.

Aspect échographique	Nombre	Pourcentage
Hypo échogène	639	75,98%
Calcifié	58	6,27 %
Nécrosé	394	42,64%

. TDM cervicale

Un scanner cervical a été réalisé pour 132 malades (12,9%) devant des adénopathies volumineuses ou de siège sus-claviculaire (Tableau III).

Tableau III : Caractéristiques tomодensitométriques des adénopathies tuberculeuses

Aspect tomодensitométrique	Nombre	Pourcentage
Hypo dense Hétérogène	94	71,21%
Nécrose	61	46,21%
Calcifications	6	4,54%

. Radiographie du thorax

Tous nos malades ont eu une radiographie de thorax. Des anomalies radiologiques ont été notées dans 41 cas (4,01 %).

- Elargissement médiastinal : 7 cas
- Epanchement pleural : 1 cas
- Lésion séquellaire d'une tuberculose pulmonaire ancienne : 28 cas
- Lésions de tuberculose pulmonaire active : 5 cas.

Bilan Biologique

. Vitesse de sédimentation

Réalisée chez 699 patients, elle était normale dans 53,93% des cas.

. Numération formule sanguine

Réalisée chez 699 patients, elle était normale dans Demandée chez 894 patients, elle était normale dans 89 % des cas. Elle a conclu à une anémie ferriprive dans 5,1 % des cas et inflammatoire chez 2,3 % des malades.

Une hyperleucocytose a été notée chez 3 % des patients et une leucopénie dans 4 cas (0,4 %).

. Test au quantiféron

Il était positif chez les deux patients qui en ont bénéficié.

. Intra-dermoréaction à la tuberculine

L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) réalisée dans 791 cas 77,54% des cas, elle a été positive (induration supérieur ou égale à 5mm) dans (90,3%) des cas (Tableau IV).

Tableau IV : Résultats de l'IDR

IDR	Nombre de cas	Pourcentage
< 5 mm	76	9,6%
5-9 mm	95	12%
≥ 10 mm	399	50,4%
Phlycténulaire	221	27,9%

Cyto-histologie

. Type de prélèvement

- Cytoponction ganglionnaire

Réalisée chez 527 malades (51, 7%), sous guidage échographique dans 3,79% des cas, elle a été affirmative de tuberculose caséo-folliculaire dans 28,08% des cas. Le diagnostic de tuberculose était probable dans 40,02% des cas, devant une adénite nécrotique ou d'un granulome sans nécrose (Tableau V).

Tableau V : Résultats de la cytologie ganglionnaire

	Nombre de cas	Pourcentage
Non concluante	108	20,49%
Evocatrice de tuberculose	232	40,02%
Affirmative de tuberculose	148	28,08%
Réactionnelle	25	4,74%
Suspecte de malignité	11	2,08%

- Cervicotomie diagnostique

La cervicotomie diagnostique a été pratiquée dans 929 cas (91,07%). Les 91 patients restants ont été traités sur les résultats de la cytoponction.

Une adénectomie a été réalisée dans 75,45% des cas, un curage ganglionnaire dans 15,06% et une biopsie des berges a été réalisée dans 9,47% lorsque l'adénopathie était inextirpable et devant l'adhérence aux organes nobles de voisinage.

. Résultats Anatomopathologiques

- Examen anatomopathologique extemporané

Il a été demandé dans 573 cas (73,08%) (Tableau VI).

Tableau VI : Résultats de l'examen extemporané

Examen extemporané	Nombre de cas	Pourcentage
Tuberculose	541	94,35%
Adénopathie inflammatoire	10	1,3%
Non concluante	17	2,2%
Sarcoïdose	4	0,5%
métastatique	1	0,1%
Non faite	211	26,9%

. Examen anatomopathologique définitif

Il a confirmé le diagnostic de tuberculose dans 786 cas (94,35%) devant des lésions caséo-folliculaires avec granulome épithélio-giganto-cellulaire. Dans 47 cas (5,65%), il a conclu à un granulome épithélioïdes sans nécrose.

Bactériologie

. Recherche de BK dans les crachats

Elle a été demandée chez 85 patients (16,1%). La présence de BAAR à l'examen direct a été notée dans 16 cas (18,82%). La culture a mis en évidence des colonies de type Mycobactérium Tuberculosis dans 1 cas.

. Recherche de BK dans le liquide de cytoponction

Elle a été demandée chez 201 malades (38,14%) parmi les 527 patients ayant eu une cytoponction ganglionnaire. La présence de BAAR à l'examen direct a été constatée dans 19 cas (9,45%). La culture était positive dans 4 cas (1,99%).

Parmi les patients ayant des antécédents personnels de tuberculose traité, 11 (32,35%) ont eu une étude bactériologique qui était négative dans tous les cas.

. Recherche de BK dans le prélèvement ganglionnaire

Elle a été demandée chez 104 malades (10,2%). La présence de BAAR à l'examen direct a été constatée dans 10 cas (1%). La culture était positive chez 7 patients (0,7%). Elle a conclu à un Mycobactérium Tuberculosis dans 3 Cas et un Mycobactérium Bovis dans 1 cas.

Tuberculose extra-ganglionnaire cervicale associée

On a recensé dans notre série une atteinte ganglionnaire extra cervicale associée dans 17 cas. D'autres localisations tuberculeuses extra ganglionnaires ont été décrites dans 46 cas (Tableau VII).

Tableau VII: Localisations de tuberculose extra ganglionnaires cervicale associées

Localisations extra-ganglionnaires	Nombre des cas
Tuberculose ganglionnaire extra-cervicale associée :	17 cas
Mediastinale	7 cas
Axillaire	7 cas
Inguinale	1 cas
Axillaire et inguinale	2 cas
Tuberculose ORL extra ganglionnaire associée :	14 cas
Oropharynx	1 cas
Cavum	8 cas
Thyroïde	1 cas
Tuberculose extra- ORL associée:	32 cas
Pulmonaire	13 cas
Cutanée	8
Digestive	2
Osteoarticulaire	3
Pulmonaire et cutanée	1
Pulmonaire et neuroméningée	1
Pulmonaire et osteoarticulaire	1
Pleurale	2
Disséminée	1

Bilan préthérapeutique

Un bilan pré thérapeutique a été demandé chez tous nos malades, afin de détecter une contre-indication éventuelle à la prescription de chimiothérapie antituberculeuse.

- Une clairance de créatinine basse a été diagnostiquée chez 2 patients.
- Le bilan audiométrique a montré une surdité de perception dans 10 cas et une surdité de transmission dans 13 cas contre indiquant ainsi la prescription de la Streptomycine.
- L'examen ophtalmologique était pathologique chez 18 patients avec une rendant la prescription de l'Ethambutol contre indiquée.
- Le Test d'acétylation a été réalisé dans 465 cas (45,6%) Il a révélé une anomalie de l'acétylation dans 64,3% des cas à type de :
 - o Acétyleurs lents : 222 cas (47,74%)
 - o Acétyleurs rapides : 77 cas (16,55%)

Traitement

. Traitement médical

Le traitement médical de la tuberculose est basé sur l'association de quatre antituberculeux contenant au moins deux antituberculeux majeurs : l'Isoniazide et la Rifampicine. Le traitement se déroule en deux phases:

- Phase initiale ou intensive de deux mois.

- Phase de continuation.

- Protocole

B. Depuis 2009, l'usage du traitement antituberculeux dans sa forme combinée est devenu systématique selon les recommandations de L'OMS. Le recours à la forme dissociée constitue une deuxième alternative en cas de contre- indication ou d'apparition d'effets secondaires liés au traitement nécessitant des modifications ou d'ajustement des doses thérapeutiques ou éventuellement l'association des antituberculeux de deuxième ligne.

› Antituberculeux de première ligne

o Antituberculeux d'associations à doses fixes : 577 patients (56,56%)

Ce schéma thérapeutique a comporté (Tableau VIII) :

Tableau VIII : Schémas thérapeutiques des antituberculeux d'associations à doses fixes

Protocole	Nombre (%)
HRZE/HR	490 cas (84,92%)
HRZE/HRE	25 cas (4,33%)
HRE/HR	4 cas (0,69%)
HRZS/HR	2cas (0,34%)
Non précisé	56 cas (9,7%)

o **Antituberculeux aux principes actifs isolés:** 443 patients (43,43%)

Différents protocoles ont été instaurés selon les résultats du bilan pré thérapeutique et les effets secondaires apparus en cours du traitement (Tableau IX).

Tableau IX : Schémas thérapeutiques des antituberculeux aux principes actifs isolés

Protocole	Nombre (%)
H+R+Z+E/H+R	312 (70,42%)
H+R+Z+E/H+R+E	16(3,16%)
H+R+Z+S/H+R	3(8,57%)
H+R+Z /H+R	9(2,03%)
H+R+E/ H+R	4(0,9%)
H+R+E/H+R+E	3(0,67%)
R+Z+E/R	2(0,45%)
R+Z+E/R+E	1(0,22%)
R+Z+E/R+Z	1(0,22%)
H+Z+E/H	1(0,22%)
Non précisé	55(12,63%)

➤ **Antituberculeux de deuxième ligne**

Les quinolones ont été prescrites chez 37 patients. Elles étaient indiquées en cas de contre-indication ou l'apparition des effets secondaires à l'un ou plusieurs antituberculeux de 1ère ligne ou en cas de survenue une réaction paradoxale (6 patients).

L'association amoxicilline - acide clavulanique a été prescrite dans 8 cas, l'Ethionamide, en association à la Rifadine, le pyrazinamide et la ciprofloxacine, chez un patient chez qui l'INH et l'Ethambutol étaient contre-indiqués.

➤ **Corticothérapie**

Les corticoïdes étaient prescrits dans 5 cas,

- Un 1 cas de tuberculose neuro-méningée associée.
- Deux cas de tuberculose ostéo-articulaire associée
- Deux cas de tuberculose pulmonaire associée.

- **Durée du traitement**

La durée totale de traitement a varié de 4 à 55 mois avec une moyenne de 9,77+/-3,89 mois. Quarante vingt dix patients (8,8%) seulement ont reçu 6 mois de traitement antituberculeux.

La durée de traitement en cas d'antécédents de tuberculose traitée, a été de 10,7 mois avec un écart type de 6,66 mois. Elle était de 9,27 mois avec un écart type de 3,14 mois en absence d'antécédent personnels de tuberculose (p=0,252).

➤ **TBC ganglionnaire cervicale isolée**

La durée moyenne du traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale isolée était de 9,89+/-3,09 mois. Elle a été significativement plus longue

en cas d'atteinte ganglionnaire multiple comparée à l'atteinte unique (10,37 mois+/- 4,74 contre 9,26 +/- 2,94mois; p<10-3).

➤ **TBC extra-ganglionnaire associée**

La durée du traitement a été significativement plus prolongée en cas de tuberculose extra-ganglionnaire associée (12,29+/-6,185 mois) comparée à une tuberculose ganglionnaire cervicale isolée (9,89+/-3,09 mois) p<10-3.

➤ **TBC ganglionnaire et co-infection VIH**

La durée du traitement en cas de co-infection par le VIH a été de 11,50 mois (écart type de 2,97mois) contre 9,73 mois (écart type 3,90 mois) chez les VIH- (p=0,202).

. **Traitement chirurgical**

Dans notre étude l'indication de la chirurgie a été posée dans 492 cas (48,23%).

- **Délai de chirurgie**

En dehors des patients qui ont eu une adénectomie ou une mise à plat à visée à la fois diagnostique et thérapeutique, le délai de prise en charge chirurgicale a varié entre 2 et 51 mois avec une moyenne de 9 ,62 +/- 8,92 mois.

- **Indication de la chirurgie**

Avant d'initier le traitement médical et lorsque l'adénopathie était unique, l'adénectomie ou la mise à plat avec biopsie des berges étaient un geste, à la fois, diagnostique et thérapeutique. Cette approche a été réalisée dans 404 cas. Il s'agissait d'une adénectomie dans 354 cas et d'une mise à plat dans 50 cas.

Au décours du traitement médical, on a eu recours à la chirurgie dans 78 cas. Dans ces derniers cas, les indications de la chirurgie ont été résumées dans le tableau 10 :

Tableau X : Indication du traitement chirurgical

	Nombre de cas (%)	Modalité chirurgicale	
Adénopathie persistante	32	Adénectomie	18 cas
		Curage sélectif	10 cas
		Curage fonctionnel	2 cas
		Mise à plat	2 cas
Réaction paradoxale	46	Adénectomie	17 cas
		Curage sélectif	23 cas
		Curage fonctionnel	3 cas
		Mise à plat	3 cas

. **Complications du traitement**

- **Traitement médical**

Les effets indésirables des antituberculeux ont été constatés dans 157 cas (15,7%) (Tableau n°11). La prévalence des complications a été de 15,2% en cas

de traitement combiné et de 16,2% en cas de traitement dissocié ($p=0,662$).

- Traitement chirurgical

Des complications du traitement chirurgical ont été révélées chez 3 patients: une parésie transitoire du rameau mentonnier dans 1 cas, une atteinte du nerf spinal dans 1 cas et un hématome de site opératoire chez un patient.

Tableau XI : Effets indésirables du traitement anti-tuberculeux

Complications	Nombre de cas
Cytolyse hépatique	56
Intolérance digestive	36
Rash cutané	35
Hyper uricémie	31
Photosensibilité	8 cas
Neutropénie	8 cas
Anémie	7 cas
Neuropathie	5 cas
Ophtalmologique	2 cas
Surdité	1cas

Evolution

. Surveillance

Tous les patients ont été suivis à la consultation afin d'évaluer l'observance et la réponse au traitement et détecter les complications thérapeutiques.

- Observance thérapeutique

La compliance au traitement était de 82,12%.

- Surveillance échographique

L'échographie cervicale n'a pas été systématique dans le suivi. En effet, elle a été réalisée après 2 mois de traitement antituberculeux dans uniquement 20 cas (1,96%) et après 4 mois dans 247 cas (24,21%). Elle n'a été indiquée avant la décision de l'arrêt du traitement que dans 36 cas (3,53%).

. Réaction paradoxale

Une réaction paradoxale a été constatée chez 61 patients (5,98%) (Tableau n°12). Le délai moyen de survenue était de 4,9 mois après le début du traitement médical avec des extrêmes de 1 à 28 mois. Parmi ces patients 88,37% étaient bien observants.

- Siège de la réaction paradoxale

Le secteur ganglionnaire siège de la réaction paradoxale a été précisé chez 49 patients (tableau12). Un seul secteur a été concerné dans 71,42% des cas et plus d'un territoire ganglionnaire dans 28,58% (figure 8).

Tableau XII : Secteur ganglionnaire de la réaction paradoxale

Secteur ganglionnaire	Nombre	Pourcentage
I	6	12,24%
II	33	67,34%
III	14	28,57%
IV	6	12,24%
V	7	14,28%
VI	1	2,04%

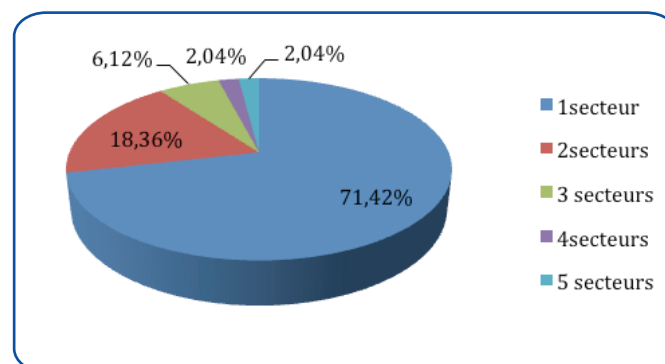


Figure 8 :

Nombre de secteurs ganglionnaires sièges de réaction paradoxale

- Approche thérapeutique

La durée moyenne de traitement antituberculeux en cas de réaction paradoxale a été de 12,83+/-5,63 mois. Elle a été significativement plus prolongée qu'en l'absence de réaction paradoxale (9,66+/-3,75mois ; $p<10^{-3}$). L'association de la ciprofloxacine a été préconisée dans 6 cas. Outre le traitement médical, le recours à la chirurgie a été indiqué dans 75,4% (tableau XIII). Nous n'avons pas eu recours à la corticothérapie.

Tableau XIII : Traitement chirurgical de la réaction paradoxale

	Effectif	pourcentage
Adénectomie	17	37%
Curage sélectif	23	50%
Curage fonctionnel	3	6,5%
Mise à plat	3	6,5%

- Résultats de l'étude bactériologique

L'étude bactériologique sur prélèvement ganglionnaire réalisée seulement dans 6 cas était négative.

. Guérison

Le taux de guérison sans récurrence a été de 97,16% avec un recul moyen de 13 mois.

. Récidive

Une rechute a été notée dans 22 cas (2,15%) après un délai moyen de 8,93+/-6,56 mois (1 à 24 mois). Le siège de la récurrence ganglionnaire a été rapporté dans 14 cas (figure 10).

Elle a atteint 2 secteurs ganglionnaires dans 71% des cas et un secteur ganglionnaire dans 29% des cas. La conduite thérapeutique a été une reprise du traitement médical dans tous les cas en association avec un traitement chirurgical dans 10 cas. Cette approche chirurgicale a consisté en :

- Un curage sélectif : 6 cas.
- Une adénectomie : 3 cas
- Une mise à plat : 1 cas

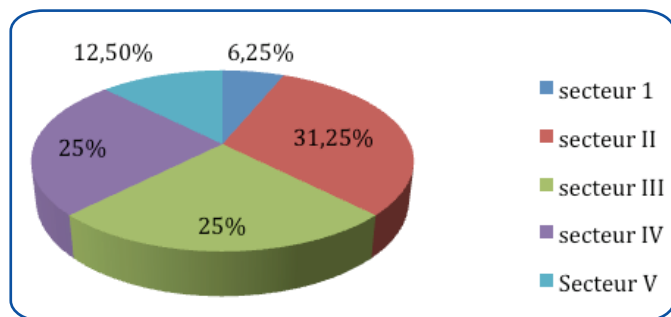


Figure 9 :

Siège de la récurrence ganglionnaire

. Décès

Le taux de guérison sans récurrence a été de 97,16%. Les 3 décès déplorés étaient secondaires à :

- Un syndrome d'hyper activation macrophagique : 1 cas
- Un pneumothorax dyspnéisant associée à une maladie de Hodgkin : 1 cas
- Une tuberculose neuroméningée : 1 cas

Discussion

La tuberculose ganglionnaire demeure un fléau mondial. Sa recrudescence actuelle peut être expliquée, en plus de la pandémie par le VIH, par la migration importante des populations et par l'augmentation de la résistance aux antituberculeux [1].

La Tunisie est un pays à endémicité intermédiaire de tuberculose; la tendance qui était décroissante depuis plusieurs années, est devenue stable voire croissante depuis 2002.

Notre étude confirme la tendance à l'augmentation de l'incidence de la tuberculose ganglionnaire en Tunisie. En effet selon le rapport de l'OMS de 2012,

son incidence ne cesse d'augmenter passant de 2,3/100.000 en 1993 à 5/100.000 en 2010 pour atteindre 8/100.000 en 2012 (2).

Sur le plan épidémiologique, la tuberculose ganglionnaire cervicale touche essentiellement l'adulte jeune âgé entre 20 et 40 ans mais elle n'épargne aucune tranche d'âge et prédomine chez les femmes (3,4,5).

Le diagnostic de tuberculose ganglionnaire doit être systématiquement évoqué devant toute adénopathie cervicale chronique. Toutefois, un interrogatoire minutieux, un examen ORL et somatique complet s'imposent, d'une part pour éliminer une autre étiologie notamment néoplasique et d'autre part pour rechercher des éléments de présomption clinique en faveur de la TBC. En effet des antécédents personnels de tuberculose traitée (3,4% des cas de notre étude) orienteraient vers une éventuelle réactivation ou d'une résistance au traitement antituberculeux (6). La consommation de lait et dérivés non pasteurisés constitue un facteur de risque de TBC à *Mycobacterium Bovis* qui serait responsable de plus de 50% de tuberculose ganglionnaire en Tunisie (7).

La présentation clinique typique de la tuberculose ganglionnaire associe une tuméfaction cervicale d'évolution insidieuse augmentant progressivement de volume et dont l'évolution se fait souvent vers l'adhérence aux tissus profonds et aux téguments. Telle que dans notre étude, cette tuméfaction peut être unique ou multiple, souvent unilatérale et de siège jugulo-carotidien (5). La prédominance unilatérale et jugulo-carotidienne pourrait être expliquée par une porte d'entrée habituellement bucco-pharyngée du BK et l'adénopathie représenterait un ganglion satellite du chancre d'inoculation (8). L'association des signes d'imprégnation tuberculeuse a été décrite dans 29,4% dans notre étude. Selon la littérature ces signes semblent être prédominants en cas de co-infection VIH (9). Dans notre travail, ils étaient prépondérants plutôt en cas d'atteinte ganglionnaire extra cervicale et en cas de TBC extra-ganglionnaire associés.

Ainsi nous recommandons une enquête clinique minutieuse associée à des explorations radiologiques et une sérologie HIV devant toute TBC ganglionnaire cervicale associée à au moins un signe d'imprégnation tuberculeuse et ce à la recherche d'autres localisations tuberculeuses pouvant justifier un ajustement thérapeutique.

L'échographie cervicale reste systématique devant toute tuméfaction cervicale. Elle permet de confirmer la nature ganglionnaire et de rechercher des éléments orientant vers l'origine tuberculeuse (10). Toutefois le diagnostic de TBC ganglionnaire est loin d'être

clinique ou radiologique. Il est évoqué sur des arguments cytologiques ou histologiques et confirmé bactériologiquement.

Pour certains auteurs la cytoponction constitue un moyen fiable non invasif, rapide et peu coûteux, qui permet d'orienter le diagnostic vers une tuberculose ganglionnaire avec une sensibilité variant de 85 à 98% (11). L'OMS recommandait la cytoponction ganglionnaire dans les pays endémiques à ressources limitées [12]. Toutefois cette dernière reste opératoire dépendant. Dans notre expérience elle n'a pu présumer du diagnostic que dans 28,08%. En outre, les faux positifs avec la cytoponction ne sont pas exceptionnels et on déplore le nombre de patients traités durant des mois pour une TBC diagnostiquée à la cytologie et chez qui la cervicotomie conclurait à une hémopathie ou à une origine métastatique (13).

De ce fait plusieurs auteurs s'accordent sur l'intérêt de la cervicotomie pour le diagnostic de la TBC ganglionnaire (3, 4). Nous pensons à travers nos résultats, que la cervicotomie diagnostique reste l'examen de référence confirmant le diagnostic de tuberculose ganglionnaire. Dans notre série, l'association de nécrose caséuse avec des granulomes géants cellulaires a été trouvée dans 94,35%. Dans les autres cas, le diagnostic a été retenu, outre l'histologie, sur l'association d'arguments cliniques et para cliniques.

La confirmation diagnostique de tuberculose reste bactériologique. Toutefois, dans notre travail l'étude bactériologique n'a été demandée que dans 38,14% après cytoponction et dans 10,2% après cervicotomie. Cette résignation serait-elle expliquée par le caractère pauci bacillaire de la tuberculose ganglionnaire et la faible rentabilité de la culture lente du BK (5). Mais d'autre part, un examen bactériologique positif permet de confirmer le diagnostic, d'identifier le germe en cause et d'ajuster le traitement antituberculeux. Cette étude doit être systématique d'autant plus que les études actuelles ont montré la croissance des atteintes à *M. Bovis* et l'émergence de souches résistantes au traitement antituberculeux conventionnel. Actuellement, le recours à la culture en milieu liquide Bactec 960 MGIT a permis de réduire cette durée moyenne à 12 jours avec une meilleure sensibilité estimée à 96,6% pour le *M. Tuberculosis* et de 85,5% pour les souches dysgoniques (14). En outre, plus récemment et grâce au développement de nouvelles techniques d'amplification génique, le test Xpert MTB/RIF permet en moins de 2 heures, la détection semi-quantitative d'ADN des mycobactéries du complexe *M. Tuberculosis* et la détection de leur résistance à la rifampicine. Selon le rapport de L'OMS de 2013, ce test permet de poser le diagnostic positif de TBC ganglionnaire à *M. Tuberculosis* avec une sensibilité

de 84,9% et une spécificité de 92,5%.

Le traitement de la tuberculose ganglionnaire reste médical. Il impose la réalisation préalable d'un bilan pré thérapeutique afin de détecter les contre-indications aux différentes molécules (1). La réalisation d'un test d'acétylation est utile afin d'ajuster au préalable la dose d'INH et prévenir les complications inhérentes d'un surdosage médicamenteux notamment neurologiques (15).

Depuis 2009, l'usage de la forme combinée dans le traitement de la TBC est devenu systématique en Tunisie afin de réduire les erreurs de prescription, de favoriser l'observance au traitement. Dans notre étude 56,56% des patients ont été mis sous antituberculeux sous forme combinée et 43,43% sous antituberculeux aux principes actifs isolés. Le recours à ce dernier protocole serait justifié en cas de contre-indication à l'un des antituberculeux de première ligne, en cas d'apparition d'effets secondaires, survenus dans notre étude dans 15,7% des cas, ou la nécessité d'ajustement des doses thérapeutiques.

La durée moyenne du traitement a été de 9,77+/-3,89 mois. Elle a été significativement plus prolongée en cas d'atteinte ganglionnaire multiple comparée à une atteinte ganglionnaire unique (10,37 mois+/- 4,74 contre 9,26 +/- 2,94 mois ; $p < 10^{-3}$) et en cas de tuberculose extra-ganglionnaire associée comparée à une tuberculose ganglionnaire isolée (12,29+/-6,185 mois contre 9,89+/-3,09 mois ; $p < 10^{-3}$).

Seulement 8,8% des patients ont reçu 6 mois de traitement antituberculeux, durée recommandée par l'OMS mais peu respectée (3). Tattevin a constaté dans une enquête que 7 infectiologues sur 10 ont traité les TBC ganglionnaires pendant une durée moyenne de neuf mois (16). La durée est d'autant plus prolongée en cas de la coïnfection VIH, la présence d'autres localisations tuberculeuses et en cas de réaction paradoxale associée (17, 5).

Le recours à la chirurgie reste sujet de controverse devant une pathologie infectieuse supposée être curable médicalement. Selon la littérature la chirurgie pourrait être indiquée en présence d'un abcès froid ou de masses ganglionnaires fistulisées, calcifiées, volumineuses voire compressives, laissant prévoir que le traitement médical seul serait insuffisant (18, 19). Elle serait aussi utile devant l'apparition d'une nouvelle localisation, l'absence de réponse ou la persistance d'adénopathies résiduelles malgré un traitement médical bien conduit (20).

Pour Kenfaoui [21], 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). Dans notre étude, elle

a été indiquée devant une adénopathie unique ou d'un abcès froid dans 404 cas, des adénopathies persistantes dans 32 cas et une réaction paradoxale dans 46 cas. Cette réaction paradoxale correspondait à l'augmentation de la taille des adénopathies, l'apparition de nouvelles adénopathies ou l'apparition d'une fistulisation malgré un traitement antituberculeux adéquat d'au moins dix jours, avec amélioration initiale. Elle serait due à une réponse cellulaire intense due à la présence d'antigène tuberculeux, plutôt qu'une infection non contrôlée. Son diagnostic serait évoqué après avoir éliminé une mal-observance au traitement ou une résistance thérapeutique.

Sa prévalence est variable dans la littérature variant entre 8-23% des cas. Dans notre série, elle est de 5,98% et survenue après un délai moyen de 4,9 mois (1 à 28 mois).

Le traitement des réactions paradoxales n'est pas bien codifié. Selon la littérature il comporte la poursuite du traitement antituberculeux, le plus souvent sans aucune modification [22]. La corticothérapie adjuvante au traitement antituberculeux a été proposée, mais sans efficacité prouvée [23]. L'indication de la chirurgie n'est pas standardisée non plus. Elle serait indiquée en cas d'adénopathies compressives avec retentissement sur les organes de voisinage [22]. Dans notre étude, la durée moyenne du traitement antituberculeux en cas de réaction paradoxale a été de 12,83+/-5,63 mois. Elle a été significativement plus prolongée qu'en absence de réaction paradoxale (9,66+/-3,75mois ; $p < 10^{-3}$). Les quinolones ont été associées dans 6 cas. Outre le traitement médical, le recours à la chirurgie a été indiqué dans 75,4%.

L'évolution de la tuberculose ganglionnaire cervicale dans notre expérience s'est faite vers la guérison dans 97,16% des cas. Nos critères de guérison étaient essentiellement cliniques: disparition des adénopathies palpables ou persistance de ganglions infracentimétriques stables. Avant l'arrêt du traitement, l'échographie n'a été réalisée que dans 3,53%.

Le taux de rechute dans notre série a été de 2,15%. Le taux de récurrence est variable selon la littérature variant entre 2% et 10% (23). Cette récurrence serait-elle expliquée par l'absence de codification des critères de guérison de la tuberculose extra pulmonaire et notamment ganglionnaire ? (2). Nous pensons qu'une surveillance clinique et échographique régulière s'impose avant de décider l'arrêt du traitement. Dans tous les cas une surveillance au long cours se justifie pour détecter d'éventuelles récurrences imposant une prise en charge chirurgicale et une étude bactériologique permettant d'éliminer une tuberculose résistante.

Conclusion

La tuberculose ganglionnaire cervicale continue d'être un problème de santé publique en Tunisie associée à une lourde morbidité et un coût social et économique non négligeable. Malgré l'augmentation de l'incidence annuelle de la tuberculose ganglionnaire cervicale et malgré les nombreuses études actuellement publiées dans notre pays, peu de standards diagnostiques et thérapeutiques adaptés à notre contexte épidémiologique ont été élaborés.

Dans notre travail le diagnostic de la tuberculose a été essentiellement histologique après une cervicotomie diagnostique. La fiabilité de la cytoponction reste opérateur dépendant.

L'étude bactériologique constitue le principal point faible dans notre étude. Pourtant, elle est indispensable pour identifier le profil bactériologique et le profil de sensibilité du *Mycobacterium*, propres à notre pays. Ceci nous aidera à établir des protocoles thérapeutiques adaptés à notre contexte clinique. La durée du traitement médical et la place de la chirurgie restent non codifiées en l'absence de critères de guérison standardisés. Des études prospectives sont indispensables afin d'éclaircir encore plus de zones d'ombre dans la prise en charge de cette pathologie.

Références

- 1- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2013. Tuberculosis epidemiology, Tuberculosis, Pulmonary prevention and control, Tuberculosis economics. Tuberculosis, Multidrug-Resistant. Annual reports. www.who.int/entity/tb/publications/global/en/index.html, consulté le 29 Novembre 2013.
- 2- Direction des soins de santé de base. Ministère de la santé publique, République Tunisienne. Programme National de lutte contre la Tuberculose. Guide de prise en charge de la tuberculose PNL 2014
- 3- 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. *Path. Biol* 2003 ; 51 : 496-502.
- 4- Meddeb R. Tuberculose ganglionnaire cervicale à propos de 103 cas. *Th D Méd, Tunis* ; 2004
- 5- Gabsi A. Tuberculose ganglionnaire cervicale : Etude clinique et Evaluation des résultats thérapeutiques à propos de 501 cas. *Th D Méd, Monastir* ; 2014
- 6- Roubaud-Baudron C, Godard M, Greffard S, Bodaert J, Verny M Tuberculose ganglionnaire et réaction paradoxale. *Rev Med Interne* 2009;30:403.
- 7- Slim-saidi L, Gamara D, Messadi F, Ghariani A, Fourati R, Hili K, et al. A nationwide survey of multidrug resistance among tuberculosis patients in Tunisia, 2011-2012. 43rd union world conference on lung Health. 13-17 Kuala Lumpur Malaysia.
- 8- Brodey MV, Zeglin KM, Nayyar S, Degilio M et al. Tuberculous Cervical Lymphadenitis, *Clinical Microbiology Newsletter* 2010 ;52 :19-32.
- 9- Clevenbergh P, Maitrepierre I, Simoneau G, Raskine L, Magnier JD et al. Lymph node tuberculosis in patients from regions with varying burdens of tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Presse Med* 2010;39: 223-30
- 10- Yu M, Liu Q, Song HP, Han ZH, Su HL, He GB, Zhou XD. Clinical Application of Contrast-Enhanced Ultrasonography in Diagnosis of Superficial Lymphadenopathy. *J Ultrasound Med* 2010; 29:735-40.
- 11- Roopa A, Reddy N, Narayana SM, Shariff S. Role of Fine-Needle Aspiration Cytology and Fluid Cytology in ExtraPulmonary Tuberculosis. *Diagnostic Cytopathology*. 2012 ; 41, 392-8.
- 12- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent Recommandations à l'intention des pays de prévalence du VIH et disposant de ressources limitées. www.who.int/hq/2007/who_htm_tb_2007.379
- 13- Sudipta Pandit, Sabyasachi Choudhury, Anirban Das, Sibes Kumar Das, Soumya Bhattacharya. Cervical Lymphadenopathy—Pitfalls of Blind Antitubercular Treatment. *J Health Popul Nutr*. 2014; 32(1): 155-9
- 14- Wang JY, Lee LN, Lai HC, Hsu HL, Jan IS, Yu CJ et al. Performance assessment of the Capilia TB assay and the BD ProbeTec ET system for rapid culture confirmation of Mycobacterium tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 59: 395-9.
- 15- Miscoria G, Leneveu A, Walle C, Roux A. Application d'une méthode de dosage de l'isoniazide et de l'acétylisoniazide par chromatographie liquide haute performance à la détermination du phénotype d'acétylation. *Ann Biol Clin* 1988 ; 46:734-40.
- 16- Tattevin P. Tuberculosis treatment in 2007. *Med Mal Infect* 2007; 37:617-28.
- 17- Lanoix JP, Guimard T, Ettahar N, Grannec A, Fleteau C, Chapuze C. Risk factors for prolonged treatment of lymph node tuberculosis. *INT J TUBERC LUNG DIS*. 2012 ; 16: 373-5
- 18- Billy C, Perronne C Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *EMC-Maladies Infectieuses* 2004 ; 1 : 81-98.
- 19- Reaux CH, Colin L, Le Gall F, Godey B, Inigues JP, Le Clech G et al Adénopathies cervicales à mycobactéries tuberculeuses : données épidémiologiques, diagnostiques, et thérapeutiques actuelles. *JF ORL*. 1995 ; 44: 88-92
- 20- Jha BC, Dass A, Nagarkar MM, Gupta R, Singhal S. Cervical tuberculous lymphadenopathy: Changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J*. 2001; 77: 185-7.
- 21- Kenfaoui M. Les aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la tuberculose ganglionnaire à propos de 100 cas. *Th D Méd, Monastir* ; 2012
- 22- Cheng VC, Yam WC, Woo PC, Lau SK, Hung IF, Wong SP et al. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; 22 : 597-602.
- 23- Hawkey CR, Yap T, Pereira J. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1368-71.

Annexe 1: Fiche d'exploitation des dossiers

Dossier N°: Nom: Prénom:.....
N° d'identification anonyme.....

Centre d'étude : N° d'identification anonyme:
Sexe : H /___/ F /___/ Age: Profession:
Ville: Pays:

ATCD : Diabète /___/HTA /___/ Tuberculose: Personnels: Siège.....
Tt antituberculeux : durée(mois)..... Chirurgie
Corticothérapie /___/ Vaccination BCG : Oui /___/Non/___/Non précisée /___/
Familiaux de tuberculose :..... Infection VIH: Oui /___/ Non/___/
Autres:.....

HABITUDES : Tabac : Oui /___/ Non /___/ Alcool : Oui /___/ Non /___/
Toxicomanie : Oui /___/ Non /___/P roduits Laitiers crus : Oui /___/ Non /___/

MOTIF DE CONSULTATION : Délai S1 C1:
Tuméfaction cervicale : Oui /___/ Non /___/ Fistulisation cutanée /___/
Signes généraux d'imprégnation tuberculeuse :
Fébricule /___/ Sueurs nocturnes /___/ Asthénie /___/ Amaigrissement /___/
Autres signes : Dysphagie /___/ Dysphonie/___/ Otagies /___/
Autres :

Examen Physique :

a) Nombre : Taille (cm) :
• Siège :Secteur Ia /___/ Ib /___/ IIa /___/ IIb /___/ III /___/ IV /___/ V /___/VI /___/
• Consistance : Molle /___/ Ferme /___/Dure /___/ Phlycténulaire /___/
• Mobilité : Mobile /___/ Fixe /___/
• Peau en regard : Normale /___/ Fistulisée /___/
• Cicatrice d'écrouelles /___/
• Sensibilité : Oui /___/ Non /___/
• Autres chaînes ganglionnaires extra-cervicales oui /___/ non /___/
Siège

b) Autres localisations tuberculeuses :

ORL : Cavum /___/ Pharynx /___/ Larynx /___/

F.N /___/ Sinus /___/ Autres.....

Non-ORL : Cérébrale /___/ Ostéoarticulaire /___/

Pulmonaire /___/ Autres /___/

c) Reste de l'examen ORL :.....

d) Examen général : Fièvre : Non /___/ Oui /___/ A.E.G : Non /___/Oui /___/

e) Autres :

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Rx. Thorax : Normale /___/ Pathologique

- Echo. Cervicale(Adénopathie): Nombre : Taille (cm): Hyperéchogène /___/

Hypoéchogène /___/ Nécrose /___/

Hyperéchogène en périphérie, Hypoéchogène au centre /___/Calcification /___/

- TDM:..... IRM:..... Autres :.....

- VS:..... NFS:.....

- IDR à la tuberculine: Oui /___/ Non /___/ Résultats.....

- BK crachats: Ex. Direct: Négatif/___/Positif/___/Culture: Positif/___/Négatif/___/Type.....

- Cyto. Ponction du ganglion: Non/___/Oui /___/ Sous échographie Oui/___/ Non/___/

Non concluante/___/Résultats :.....

Bactério(liquide de ponction):Ex.Direct: Négatif/___/Positif/___/

Culture: Positif/___/Négatif/___/Type.....

- Test immuno Quantiferon: Oui /___/ Non /___/ Résultats

Autres :

Diagnostic anapath

- Biopsie : Oui /___/ Non /___/ AL /___/ AG /___/

- Adénectomie Oui /___/ Non /___/ AL /___/ AG /___/

- Curage ganglionnaire Oui /___/ Non /___/ type.....

- EX anapath extempo: Oui /___/ Non /___/ Résultats.....

- Ex anapath définitif: Granulome gigantocellulaire +Nécrose caséuse/___/

Granulome gigantocellulaire sans nécrose caséuse /___/

Autres.....

- Examen bactério du broyat ganglionnaire:

Ex.Direct : Négatif /___/ Positif /___/

Culture : Positif /___/ Négatif /___/ Type.....

Traitement :

Bilan pré thérapeutique : Audio : Hépatique : Rénal :

Acide urique..... Ophthalmo.....
Vision des couleurs : Oui/___/ Non /___/ Résultats.....
Test d'acétylation : Non fait /___/ Lent /___/ Rapide /___/
Dose INH recommandée:

Traitement ATB:

*Type : - Molécules isolées : Streptomycine dose durée (mois)
Ethambutol dose durée (mois).....
Isoniazide INH dose durée (mois).....
Rifampicine dose durée (mois).....
Pyrazinamide dose durée (mois).....
Autre dose durée (mois).....
- Combinées : HZRE /___/durée(mois) HR/___/durée (mois)
Observance : bonne/___/ mauvaise/___/ Non précisée/___/
*Complications du tt médical : non /___/oui/___/type/.....
CAT.....

Surveillance :

Echographie : 2mois /___/ 4 mois /___/ fin du traitement /___/
Réaction paradoxale Non /___/ Oui/___/ siège
Délai par rapport début du tt(mois).....
CAT : TT chirurgical : Non /___/ Oui/___/ drainage/___/ adénectomie/___/
Curage sélectif/___/ Fonctionnel/___/ non précisé/___/
Bactériologie : sur broyat/___/ sur caseum/___/Ex. Direct : Négatif /___/ Positif /___/
Culture : Positif /___/ Négatif /___/germe.....
ATBgramme : Non /___/ Oui/___/ sensible à..... Résistant à.....
Modification du tt Med : Non /___/ Oui/___/.....

Recul (en mois): après fin tt médical

Récidive ganglionnaire non /___/ oui /___/ siège

Taille (cm)..... Délai après fin tt :

Traitement Chirurgical : Date : AG /___/ AL /___/

Adénectomie /___/ Curage ggl. : Sélectif /___/ Fonctionnel /___/

Extempo. :

Anaph. Définitive :

Bactériologie sur broyat tissulaire: Ex. Direct : Négatif /___/ Positif /___/

Culture : Positif /___/ Négatif /___/ Type.....

ATBgramme

Suites opératoires :

Modifications du tt médical :

Durée totale du tt médical :

Guérison/___/ Décès/___/motif..... Aggravation/___/

