

Prise en charge de la tuberculose ganglionnaire

F. Tritar-Cherif, H. Daghfous

Service de pneumologie. Hôpital Ariana - Tunisie

La tuberculose ganglionnaire représente la localisation la plus fréquente de la tuberculose extrapulmonaire. Notée dans 30 % à 50% des cas, elle est souvent la seule manifestation de la maladie [1,2].

La tuberculose ganglionnaire cervicale a frappé l'humanité depuis des milliers d'années et était connue sous le nom de « scofulose, scrofula, scrapulo, écrouelle », un terme dérivé du latin pour « augmentation glandulaire. » La maladie était dénommée le « mal du roi » ou « King's Evil » au moyen âge à cause de la croyance répandue que la personne affectée pouvait être guérie lorsqu'elle était touchée par la royauté [3,4]. L'origine infectieuse de la scrofula a été avancée par Bollinger, May et Demme [5] vers la fin du 19^{ème} siècle quand ils ont noté que *Mycobacterium bovis* affectant les vaches était la cause de cette maladie.

Depuis, la pasteurisation du lait et les programmes de lutte antituberculeuse bovine ont pratiquement éliminé cette source d'infection humaine. Actuellement *M. tuberculosis* est la cause la plus fréquente de la tuberculose ganglionnaire [1,6].

Epidémiologie

L'augmentation du nombre des cas de tuberculose extrapulmonaire a été notée à la fois dans les pays en voie de développement que dans les pays développés depuis le milieu des années 1980. Près d'un cinquième des cas de tuberculose enregistrés aux États-Unis sont des formes extrapulmonaires, la tuberculose ganglionnaire représentant 30 à 50% de ces cas [6,7]. Avec le développement de l'infection VIH, les formes extra-pulmonaires sont encore plus fréquentes, observées chez plus de 50 pour cent des patients atteints de SIDA et de tuberculose pulmonaire ou de miliaire concomitante [8,9].

En Tunisie, la fréquence de la tuberculose extrapulmonaire n'a cessé d'augmenter durant ces dernières années, avec en 2012 un taux d'incidence de 17,20/100 000 habitants soit 57% de l'ensemble des localisations de la tuberculose. Le taux d'incidence de la tuberculose ganglionnaire, qui représente 51,5% des localisations extrapulmonaires, a doublé durant ces vingt dernières années passant de 2,3/100 000 en 1993 à 5/100 000 en 2012 [10].

La tuberculose ganglionnaire est plus fréquente chez les femmes d'âge moyen de 30 à 40 ans, chez les patients infectés par le VIH et chez les migrants en provenance des pays à forte prévalence de tuberculose (Asie, Inde et Afrique Noire) [6,11]. La localisation cervicale est la plus fréquente (70 à 90%). Les autres localisations possibles sont la région endothoracique, intra-abdominale, axillaire, inguinale, et intramammaire.

Les facteurs de risque, sont la provenance des pays endémiques, l'infection VIH, les mauvaises conditions socioéconomiques, la vie en collectivité, la toxicomanie, la réactivation tuberculeuse après une primo-infection chez la personne âgée (50-70 ans) ou chez la personne immunodéprimée [1,6]. D'autres facteurs de

risque liés à l'hôte sont possibles tels que les professions ou les pratiques culturelles favorisant l'exposition oro-pharyngée au complexe

M. tuberculosis (traite des vaches, consommation de lait cru), le facteur hormonal, et le tropisme d'organe déterminé génétiquement [12,13].

Présentation clinique

Généralement, Le patient se présente avec une tuméfaction cervicale d'apparition lente, souvent non douloureuse évoluant en moyenne entre trois semaines à huit mois. Les patients infectés par le VIH présentent habituellement de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids [14].

A l'examen, il existe une ou plusieurs adénopathies isolées, de consistance molle avec une taille moyenne de 3 cm dans 63 à 77% des cas. L'atteinte est souvent cervicale, au niveau du cou ou de la région sus-claviculaire, bilatérale dans 11% des cas.

Une tuberculose pulmonaire associée est rapportée chez 20 à 40% des patients. L'interrogatoire peut retrouver la notion de contagement tuberculeux et ou une infection tuberculeuse dans 22% et 16% des cas respectivement [1,2].

Non traités, les ganglions deviennent fluctuants et vont se drainer spontanément avec formation de fistule observée dans 10% des cas [1,2].

Diagnostic

Le diagnostic clinique de la tuberculose ganglionnaire est souvent difficile. Il repose sur l'anamnèse rigoureuse et l'examen physique complet.

-La radiographie thoracique peut révéler des lésions évocatrices de tuberculose active dans 14 à 20% des cas. L'échographie cervicale peut montrer un aspect hypoéchogène hypodense du centre du ganglion avec prise de contraste à sa périphérie. La tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent révéler des petites masses confluentes avec des foyers nécrotiques périphériques et œdème des tissus mous. Ces aspects sont plutôt évocateurs de tuberculose ganglionnaire que de métastase ganglionnaire. L'échographie cervicale, tout comme l'IRM et la TDM, peut aussi aider à délimiter la lésion avant une cytoponction ou une adénectomie [15,16].

Dans tous les cas, Il faudra demander une sérologie VIH et les autres sérologies afin d'éliminer les différentes causes infectieuses non (tularémie, toxoplasmose, CMV,...).

Le test cutané intradermique (IDR) à la tuberculine est utilisé à la recherche d'une infection tuberculeuse. Les réactions positives (> 10mm d'induration) peuvent se produire au cours de l'infection par *M. tuberculosis*. Mais les réactions peuvent être faussement positives chez les personnes vaccinées par le BCG. Plus récemment, les tests de libération de l'interféron-gamma (IGRA) ont été utilisés dans le diagnostic de l'infection

tuberculeuse. Ils ne sont affectés ni par le BCG ni par les autres mycobactéries non tuberculeuses. Dans une étude menée en Corée du Sud sur la tuberculose ganglionnaire, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 86% et 67% pour l'IDR, et de 86% et 87% pour l'IGRA [17,18]. Cependant, lorsqu'ils sont négatifs, aussi bien l'IDR à la tuberculine que l'IGRA ne permettent pas d'éliminer une tuberculose ganglionnaire évolutive.

La cytoponction à l'aiguille fine (FNA) représente la technique diagnostique de première ligne, en particulier dans les pays où la tuberculose est endémique. C'est une technique simple, peu coûteuse, pratiquée en ambulatoire, avec une excellente sensibilité (88%) et spécificité (96%). Le diagnostic de tuberculose est basé sur la combinaison de granulomes épithélioïdes et de nécrose caséuse avec ou sans cellules géantes multinuclées. Lorsqu'elle est couplée à l'examen bactériologique (coloration de Ziehl-Neelsen (ZN) et culture sur milieu solide de Löwenstein), la cytoponction à l'aiguille fine permet le diagnostic de la tuberculose ganglionnaire dans plus de 85% des cas [19,20].

Dans une étude prospective menée à Tunis (service ORL) entre 2010 et 2011 et portant sur 142 cytoponctions ganglionnaires, le diagnostic de tuberculose a été confirmé par la FNA dans 81,60%, soit une sensibilité de 98% et une spécificité de 80%. Cependant les prélèvements bactériologiques (coloration de ZN et culture) étaient négatifs [21].

Dans une autre étude, menée au service des maladies infectieuses de Sfax, et ayant concerné 50 cas de tuberculose ganglionnaire périphérique, le diagnostic a été confirmé par la cytologie dans 31,3% des cas et par l'histologie dans 58,6% des cas. La coloration de ZN et la culture n'ont été positives que dans 29,7% et 10,8% des cas respectivement, ce qui souligne encore une fois le faible rendement de la microbiologie standard [22].

Si la cytoponction n'a pas permis de confirmer le diagnostic ou en cas de doute persistant, une adénectomie est indiquée avec l'envoi des prélèvements en histologie et bactériologie. L'exérèse chirurgicale reste l'approche la plus invasive permettant de confirmer le diagnostic avec une sensibilité élevée [2].

Le diagnostic définitif repose finalement sur la mise en évidence du *M. tuberculosis* mais il est souvent difficile du fait du caractère paucibacillaire de la tuberculose ganglionnaire. La technique de la coloration de ZN sur des frottis à la recherche des BAAR est largement utilisée et joue un rôle clé dans le diagnostic de la tuberculose, mais elle a une faible sensibilité (10% à 40 %) avec une bonne spécificité (100%). La microscopie par fluorescence utilisant des diodes émettrices de lumière (LED) est actuellement une technique prometteuse car elle permet une meilleure analyse des frottis des échantillons obtenus par FNA chez les enfants porteurs d'adénopathies tuberculeuses [24].

La culture classique sur milieu solide reste l'étalon-or pour le diagnostic positif de la tuberculose ganglionnaire, mais la contrainte majeure est sa croissance lente (3 à 4 semaines). Le développement des méthodes de diagnostic rapide a permis de

raccourcir ces délais [25]. Ainsi la culture sur milieux liquide, permet d'avoir un résultat en 10 à 15 jours et les techniques de biologie moléculaire en 24 à 48 heures avec une sensibilité beaucoup plus élevée que les procédés classiques. L'autre avantage des méthodes moléculaires est l'identification directe des espèces et la détection de la résistance aux médicaments. Parmi ces méthodes, la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) en temps réel, le GeneXpert, technique entièrement automatisée, permet la détection rapide des mycobactéries du complexe *tuberculosis* et du gène *rpoB* qui est le gène de la résistance à la rifampicine (antituberculeux majeur) et fournit le résultat en 2 heures de temps [26,27].

L'OMS, dans sa mise à jour récente de 2013, a rapporté les résultats des études comparant le test Xpert MTB/RIF et la culture standard dans le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire. La sensibilité et la spécificité du test Xpert MTB/RIF pour la tuberculose ganglionnaire sont significativement plus importantes avec respectivement 84,9% (vs 72,92%) et 92,5% (vs 80,97%) [28].

Ainsi, le diagnostic définitif de la tuberculose ganglionnaire peut être fait par la culture ou la PCR dans 70% à 80% des cas permettant en plus de la distinguer des autres mycobactéries non tuberculeuses (MNT) telles que *M. scrofulaceum*, *M. avium* et *M. haemophilum* [25].

Il est également important de différencier la tuberculose ganglionnaire des autres maladies non infectieuses telles que les cancers (lymphomes, leucémie, métastases d'un carcinome), la sarcoïdose, la maladie de Castleman, les réactions médicamenteuses, et l'hyperplasie réactive non spécifique [1,2].

Traitement

Le traitement de la tuberculose ganglionnaire repose sur l'association des médicaments antituberculeux : isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E). Selon les recommandations de l'OMS, de l'IDSA et du PNLT, la durée totale du traitement est de six mois soit 2HRZE/4HR [1,6]. Des ponctions évacuatrices répétées avec lavage sont recommandées en cas d'adénopathies abcédées [29].

L'exérèse chirurgicale est indiquée si les adénopathies sont importantes et gênantes, en cas de doute diagnostique (lymphome, cancer, MNT), de persistance des adénopathies, de réaction paradoxale gênante et d'échec du traitement avec suspicion de résistance [1,6,30].

Les corticoïdes sont utilisés dans des conditions particulières : adénopathie volumineuse, gêne locale importante, problème esthétique et surtout en cas de compression bronchique chez l'enfant [31]. Mais le bénéfice réel du traitement corticoïde n'est pas connu. Il ne prévient pas la réaction paradoxale et n'a aucun effet sur sa durée.

Evolution

L'évolution est très variable et la réponse au traitement peut être lente ou compliquée de réaction paradoxale qui survient en moyenne au bout de 3 à 3,5 mois après le début du traitement avec une résolution au bout de 4 mois en moyenne. Les

manifestations sont une augmentation du volume des adénopathies (32%-68%), l'apparition de nouveaux ganglions (27%-36%), des adénopathies douloureuses (60%), la fistulisation d'une adénopathie au moins 10 jours après le début du traitement (12%-60%) et l'apparition du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) chez 22 à 60% des patients infectés par le VIH [32,33]. La survenue de réaction paradoxale ne nécessite pas de modification du traitement.

Il est à signaler qu'après l'arrêt du traitement bien conduit, des adénopathies peuvent persister dans 30 à 35% des cas [34].

Conclusion

La tuberculose ganglionnaire est souvent la seule manifestation de la tuberculose extra-pulmonaire. Elle survient chez les patients âgés de 30-40 ans, et elle est plus fréquente chez les femmes. Il faut y penser chez les patients migrants, immunodéprimés, et les patients âgés en raison d'une réactivation possible de la tuberculose. Sur le plan clinique, la tuberculose ganglionnaire se présente comme une adénopathie cervicale indolore, fluctuante, de plus de 3 cm de diamètre. Les sérologies usuelles sont négatives. L'IDR à la tuberculine et le quantiféron même négatifs ne permettent pas d'éliminer une tuberculose. L'échographie cervicale avec cytoponction couplée à la coloration de ZN et à la PCR permet une identification rapide de *Mycobacterium tuberculosis*. Le traitement est médical et repose sur les antituberculeux administrés en quotidiens pendant six mois (2HRZE/4HR). La tuberculose ganglionnaire peut répondre lentement au traitement avec le risque de développement de réaction paradoxale chez un grand nombre de patients (20%). L'exérèse chirurgicale initiale a une sensibilité diagnostique optimale et constitue un complément du traitement médical.

Références

- Uma Handa, Irneet Mundi, Sugandha Mohan. Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6(1):6-12.
- 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.
- Gale GL. Tuberculosis of the superficial lymph nodes. *Canadian Med Assoc J* 1953; 69: 303-309.
- Artenstein AW, Kim JH, Williams WJ, Chung RCY. Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: current clinical and diagnostic issues. *Clin Infect Dis* 1995. 20: 876-882.
- Sloane MF. Mycobacterial lymphadenitis. In: Rom WN, Garay SM eds *Tuberculosis*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004. 489-96.
- Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine* 2005; 84 (6): 350-62.
- Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1350-7.
- Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1991; 70: 384-97.
- Chen YM, Lee PY, Su WJ, Perng RP. Lymph node tuberculosis: 7-year experience in Veterans General hospital, Taipei, Taiwan. *Tubercle Lung Dis* 1992; 73:368-71.
- 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, République Tunisienne.
- Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004. 120: 316-353
- Kong Y, Cave MD, Zhang L, et al. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis: insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of *M. tuberculosis* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2007; 45:409-14.
- Hesseling AC, Marais BJ, Kirchner HL, et al. Mycobacterial genotype is associated with disease phenotype in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14:1252-8.
- Shriner KA, Mathiesen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis* 1992;15:601-5.
- 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; 26:383-9
- Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. *Eur J Radiol* 2006;58:345-59.
- Song KH, Jeon JH, Park WB, et al. Usefulness of the whole-blood interferon-gamma release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63:182-7.
- Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:761-76.
- Wright CA, van der Burg M, Geiger D, Noordzij JG, Burgess SM, Marais BJ. Diagnosing mycobacterial lymphadenitis in children using fine needle aspiration biopsy: cytomorphology, ZN staining and autofluorescence making more or less. *Diagn Cytopathol* 2008; 36:245-51.
- Asimacopoulos EP, Berry M, Garfield B, et al. The diagnostic efficacy of fine-needle aspiration using cytology and culture in tuberculous lymphadenitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14:93-8.
- S.Rammeh. *Apport de la cytoponction ganglionnaire dans le diagnostic de la tuberculose*. Thèse médecine Tunis. 2012
- 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
- Lau SK, Wei WI, Hsu C, Engzell UC. Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous cervical lymphadenopathy. *J Laryngol Otol* 1990; 104:24-7.
- van Wyk AC, Marais BJ, Warren RM, van Wyk SS, Wright CA. The use of light-emitting diode fluorescence to diagnose mycobacterial lymphadenitis in fine-needle aspirates from children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15:56-60.
- Jose-Mario Fontanilla, Arti Barnes, and C. Fordham von Reyn. *Current Diagnosis and Management of Peripheral Tuberculous Lymphadenitis*. 2011;53(6):555-562
- Pahwa R, Hedau S, Jain N, et al. Assessment of possible tuberculous lymphadenopathy by PCR compared to non-molecular methods. *J Med Microbiol*. 2005;54:873-8.
- Yohannes Derese, , Elena Hailu, Tekalign Assefa, Yonas Bekele, Adane Mihret, Abraham Aseffa, Jemal Hussien, Ibrahim Ali, , Markos Abebe. Comparison of PCR with standard culture of fine needle aspiration samples in the diagnosis of tuberculous lymphadenitis . *J Infect Dev Ctries* 2012; 6 (1):53-57.
- World Health Organisation (WHO). *Meta-analysis. Xpert MTB/RIF sensitivity and specificity against the reference standard 'Culture' as well as against a 'composite reference standard' for different extrapulmonary specimens*. Policy Update 2013
- Oktay MF, Topcu I, Senyigit A, et al. Follow-up results in tuberculous cervical lymphadenitis. *J Laryngol Otol*. 2006;120:129-32.
- Griffith DE, Aksmit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367-416.
- Nemir RL, Cardona J, Vaziri F, Toledo R. Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood: a double-blind study. II. Further term observation. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:402-10.
- 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.
- Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001; 120:193-7.
- Park KH, Cho OH, Chong YP, et al. Post-therapy paradoxical response in immunocompetent patients with lymph node tuberculosis. *J Infect* 2010; 61:430-4.