

TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE CERVICALE: RÉSULTATS DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX COMBINÉ

CERVICAL LYMPH NODE TUBERCULOSIS: RESULTS OF COMBINED ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

G. Kharrat ¹, S. Jebahi ¹, J. Kechiche ¹, A. Garaali ¹, A. Azaiez ¹, S. Mansour ¹,
R. Ben Hammouda ¹, K. Charrada ¹, I. Chaabane ², S. Ferchichi ¹

(1) Service ORL et chirurgie maxillo-faciale. Hôpital Mohamed Taher Maâmouri, Nabeul

(2) Service médecine interne. Hôpital Mohamed Taher Maâmouri, Nabeul

RÉSUMÉ

But: La tuberculose (TB) constitue un problème majeur de la santé publique. La forme ganglionnaire est la principale manifestation extra-pulmonaire de cette maladie avec une prédominance de la localisation cervicale. Depuis 2009, les associations à doses fixes d'antituberculeux (ADF) représentent le traitement de référence en Tunisie, néanmoins l'efficacité de cette forme suscite de nos jours des controverses. L'objectif de notre travail était d'étudier les résultats thérapeutiques du traitement antituberculeux combiné de la tuberculose ganglionnaire cervicale.

Méthodes: Etude rétrospective, descriptive et longitudinale; réalisée au service d'Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) de l'Hôpital universitaire Mohamed Taher Maâmouri à Nabeul durant la période s'étendant de Janvier 2011 à Décembre 2020 incluant 70 patients traités pour tuberculose ganglionnaire cervicale par les ADF.

Résultats: La durée moyenne de la cure par les ADF était de 8,02 mois. Une bonne observance du traitement par ADF a été constatée chez 82,8% des patients. Les effets indésirables attribuables aux ADF ont été notés chez 48,6 % des patients. La guérison a été déclarée dans 88,5%. Un échec thérapeutique et une réaction paradoxale ont été recensés chez 10% et 4,3% patients respectivement. Quatre récurrences (6,5%) ont été identifiées au cours du suivi des patients ayant reçu la totalité du traitement sous forme combinée et déclarés guéris, elles sont survenues à des délais de 10 mois; 3; 4,5 et 7 ans après la fin du traitement

Un traitement chirurgical a été nécessaire chez 18,5% des patients dont les indications étaient: la réaction paradoxale, l'échec thérapeutique et la récurrence.

Conclusion: Les ADF sont satisfaisants avec un taux d'observance thérapeutique élevé, un pourcentage de guérison assez important et des effets indésirables souvent mineurs.

Néanmoins, en cas d'évolution défavorable, le traitement combiné perd de son efficacité et l'association d'un geste chirurgical thérapeutique devient obligatoire

Mots-clés: Tuberculose ganglionnaire, Antituberculeux, Traitement combiné, Résultat thérapeutique

ABSTRACT

Aim: Tuberculosis (TB) is a major public health problem. The lymph node form is the main extra-pulmonary manifestation of this disease, with a predominance of cervical localization. Since 2009, fixed-dose combinations (FDC) of anti-tuberculosis drugs have represented the reference treatment. Nevertheless, their effectiveness is currently controversial. The aim of our study was to evaluate the therapeutic results of FDC treatment of cervical lymph node tuberculosis.

Methods: Retrospective, descriptive and longitudinal study; carried out at the ENT Department of the Mohamed Taher Maâmouri University Hospital of Nabeul during the period extending from January 2011 to December 2020 including 70 patients who had cervical lymph node TB and who were treated with FDC.

Results: The average duration of treatment with ADF was 8.02 months. Good compliance with FDC treatment was noted in 82.8% of patients. Adverse effects attributable to FDC were noted in 48.6% of patients. Recovery was declared in 88.5%.

Surgical treatment was necessary in 18.5% of patients whose indications were: paradoxical reaction, therapeutic failure and recurrence.

Conclusion: FDC are satisfactory with a high therapeutic compliance rate, a high percentage of cure and often minor adverse effects.

However, in case of unfavorable outcome, FDC lose their effectiveness and the combination of a therapeutic surgical procedure becomes mandatory.

Key words: lymph node tuberculosis, Antituberculosis drugs, Combination therapy, Therapeutic outcome



INTRODUCTION:

La Tuberculose est une maladie infectieuse bactérienne causée par le "Mycobacterium Tuberculosis", communément appelé "Bacille de Koch" (BK). Selon les estimations les plus récentes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publiées en 2022, près de 1,7 milliard de personnes sont porteuses d'une tuberculose latente [1]. La Tunisie est considérée comme un pays à endémicité intermédiaire [2]. La localisation cervicale prédomine parmi les formes ganglionnaires, variant entre 60 et 90% des cas [3] AFB cultures, drug-susceptibility testing (DST. La mauvaise observance était le problème majeur avec l'utilisation de la forme dissociée des antituberculeux. En conséquence, depuis 1994, l'OMS et l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTR) ont désigné les associations à doses fixes d'antituberculeux (ADF) comme le traitement de référence en raison de nombreux avantages [4]. Cette présentation minimise le risque d'erreurs de prescription et de prise, de plus, elle favorise l'adhérence thérapeutique [4]. Par ailleurs, les ADF simplifient la gestion de l'approvisionnement en médicaments pour les programmes nationaux de lutte antituberculeuse [5]. Cette forme a été introduite en Tunisie en 2009 [2]. Toutefois, depuis son introduction, il a été observé une nette recrudescence des cas de tuberculose, d'où la mise en doute de l'efficacité des ADF par certaines études [6,7].

L'objectif de notre étude était d'évaluer les résultats thérapeutiques du traitement antituberculeux combiné de la tuberculose ganglionnaire cervicale

MÉTHODES:

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et longitudinale s'étendant de Janvier 2011 à Décembre 2020. Le nombre de dossiers recueillis a été de 104. Ont été inclus, les patients pris en charge pour une tuberculose ganglionnaire cervicale au service d'ORL de l'Hôpital universitaire Mohamed Taher Maâmouri de Nabeul, traités par ADF et surveillés aux consultations externes d'ORL, et/ou pathologies infectieuses de l'hôpital Mohamed Taher Maâmouri à Nabeul pendant la période du traitement. Nous n'avons pas inclus les patients âgés de moins de 16 ans, ceux ayant des données manquantes dans leurs dossiers et ceux traités par des antituberculeux dans leur forme dissociée d'emblée. Ont été exclus de notre étude les patients perdus de vue au cours du traitement et les patients dont le recul après la fin du traitement est inférieur à un an.

Nous avons recueilli les données de l'interrogatoire à savoir les données épidémiologiques, les antécédents personnels et familiaux, le statut vaccinal par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG), les habitudes, le motif et le délai de consultation ainsi que les signes fonctionnels. Nous avons recueilli les données de l'examen physique. Tous nos patients ont bénéficié

d'une radio thorax et d'une échographie cervicale complétée ou non d'une TDM cervico-thoracique. Les résultats des examens biologiques ont été relevés: l'Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine, la recherche de BK dans les crachats, la cytoponction ganglionnaire avec étude bactériologique (RBK), la technique de Polymerase Chain Reaction (PCR). Nos patients ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique comportant: une numération Formule Sanguine (NFS), un bilan hépatique (transaminases, phosphatase alcaline, bilirubine, gamma Glutamyl-Transférase), bilan rénal (urée, créatinine), uricémie, examen ophtalmologique (champ visuel, acuité visuelle, vision des couleurs) +/- Test d'acétylation.

Le schéma thérapeutique utilisé de première intention a été celui recommandé par l'OMS: deux mois de quadrithérapie Isoniazide/ Rifampicine/ Pyrazinamide/ Ethambutol (2HRZE) suivi de quatre mois de bithérapie Isoniazide/ Rifampicine (4HR). La dose des ADF a été adaptée au poids du patient (tableau I).

**Tableau I: Traitement antituberculeux (ADF):
posologie en fonction du poids chez l'adulte**

| ADF/poids | 25-29kg | 40-55kg | 55-70kg | >70kg |
|----------------------------------|---------|---------|---------|-------|
| HRZE (75mg+150mg+400mg+275mg) | 2 | 3 | 4 | 5 |
| HR (75+150) | 2 | 3 | 4 | 5 |

La surveillance sous traitement était mensuelle clinique, biologique +/- radiologique. Après la fin du traitement, les patients ont été recontrôlés à intervalles de plus en plus éloignés.

Nous nous sommes basés sur le guide de la prise en charge de la tuberculose en Tunisie (2018) [8] pour juger les résultats thérapeutiques de nos patients. Ainsi, nous les avons classés selon ces issues thérapeutiques: Guérison: absence de tout signe d'évolutivité clinique et/ou échographique à la fin du traitement.

Échec du traitement: persistance, évolution des adénopathies préexistantes ou apparition de nouvelles adénopathies (à six mois de traitement).

Réaction paradoxale: majoration des lésions tuberculeuses préexistantes ou apparition de nouvelles lésions après une réponse initiale favorable au cours ou au décours du traitement antituberculeux.

Récidive : augmentation de la taille d'un ganglion résiduel ou apparition d'une ou plusieurs adénopathies après une cure complète de chimiothérapie antituberculeuse et une phase de rémission clinique.

Décès: patient qui décède pendant le traitement (toute cause)

Les conduites thérapeutiques secondaires ont été précisées

RÉSULTATS:

La moyenne d'incidence de la maladie était de sept cas/an. La moyenne d'âge était de 39 ans avec des extrêmes de 16 et 77 ans. La prédominance féminine était nette avec un sexe ratio M/F=0,29. Une



vaccination correcte a été notée dans 67,7% des cas. La consommation de produits laitiers non pasteurisés a été rapportée par 30 % des patients. Aucun patient n'avait un antécédent personnel de tuberculose ou d'infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH). L'immunodépression était présente chez 10 % des patients (diabète et insuffisance rénale terminale). Le motif de consultation le plus fréquent était une tuméfaction cervicale dans des 85,7% cas. Les signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, asthénie) étaient présents chez 26 patients (37,1%). Une dysphagie haute a été notée dans deux cas, une toux sèche chronique dans un cas. A l'examen cervical, le groupe ganglionnaire II était le plus fréquemment touché. L'atteinte ganglionnaire était multiple chez 74,29% des patients. Des signes inflammatoires et une fistulisation étaient présents dans 15,7 et 8,6% des cas, respectivement. Une localisation extra ganglionnaire était présente chez trois patients (deux cas de tuberculose pulmonaire et un cas du cavum). À l'échographie cervicale, la nécrose centrale a été constatée dans 61,4 % des cas. Une IDR effectuée chez 63 patients, était positive chez 55 patients. La cytoponction ganglionnaire a été effectuée chez 26 patients (37,14%). L'examen cytologique a été évocateur de tuberculose ganglionnaire chez 12 patients. La cytoponction a été couplée à la PCR dans cinq cas dont quatre sont revenues positives. La recherche de BK dans des liquides recueillis lors d'une ponction ganglionnaire ou du pus issu d'une fistule a été effectuée chez huit patients. Le BK était mis en évidence dans un seul cas à l'examen direct, dans deux cas après culture sur milieu Lowenstein Jensen. La confirmation diagnostique était histologique dans tous les cas via une adénectomie le plus souvent, mettant en évidence un granulome tuberculoïde giganto-cellulaire avec nécrose caséeuse dans 69 cas (98,6%) et sans nécrose caséeuse dans un seul cas. Le bilan pré-thérapeutique systématique a révélé des anomalies chez sept patients à savoir une insuffisance rénale, uricémie élevée, champ visuel pathologique dans respectivement 2, 4 et 3 cas. Ces anomalies n'ont pas contre-indiqué le traitement antituberculeux sous forme combinée. Les anomalies du champ visuel ont nécessité un contrôle ophtalmologique mensuel au cours du traitement. Pour les patients ayant reçu la totalité de la thérapie sous forme combinée (61 patients), la durée moyenne de la cure était de huit mois, 57,4% parmi eux ont reçu le traitement pendant une durée supérieure à six mois. La majorité des patients (91,4%) ont reçu la durée usuelle de deux mois de quadrithérapie. Cette durée a été écourtée chez 4 patients qui ont présenté des effets indésirables à type de cytolysse hépatique. La durée moyenne de la bithérapie était de six mois, variant selon l'évolution clinique entre une durée minimale de quatre mois et maximale de 15 mois. Une bonne observance du traitement par ADF a été constatée chez 82,8% des patients, les effets indésirables digestifs étaient la principale raison de la mauvaise observance. Chez neuf patients le passage à la forme dissociée a été décidé en cours du traitement,

devant des effets indésirables contre-indiquant un des antituberculeux ou afin d'ajuster la dose d'isoniazide à celle recommandée par le test d'acétylation (tableau II). Les effets indésirables attribuables aux ADF ont été notés chez 48,6 % des patients. L'hépatotoxicité était l'effet indésirable le plus fréquemment à l'origine de décision médicale d'interruption et modification du traitement (tableau II).

Les résultats du traitement par ADF étaient comme suit:

Parmi 61 patients qui ont reçu la totalité de la cure sous forme combinée, 54 (88,5%) ont été déclarés guéris à la fin du traitement (tableau III). Nous avons, par contre, noté un échec thérapeutique et une réaction paradoxale chez sept et trois patients respectivement. Quatre récurrences (6,5%) ont été identifiées au cours du suivi des patients ayant reçu la totalité du traitement sous forme combinée et déclarés guéris, elles sont survenues à des délais de 10 mois; 3; 4,5 et 7 ans après la fin du traitement. Pour tous les résultats défavorables, un traitement chirurgical secondaire (adénectomie +/- évidement ganglionnaire sélectif) avec examen bactériologique et antibiogramme ont été réalisés (tableau III). Le mycobactérium Bovis était le plus retrouvé. Aucun cas de résistance aux ADF n'a été objectivé par l'antibiogramme.

Tableau II: Effets indésirables des ADF et conduites tenues

| Effets indésirables | Nombre cas | Conduite tenue |
|--|------------|--|
| Hyperuricémie | 14 (20%) | Hyperhydratation + surveillance de l'uricémie Poursuite des ADF |
| Atteinte hépatique Cytolyse infraclinique | 13 (18,5%) | Surveillance, amélioration spontanée (9) Passage à la forme dissociée (3) |
| Cholestase infraclinique | 3 | |
| Subictère avec cytolysse | 1 | passage à la forme dissociée (arrêt pyrazinamide) |
| Atteinte digestive Nausées + épigastralgies | 11 (15,7%) | Traitement symptomatique (inhibiteurs de la pompe à protons et/ou antiémétiques) + poursuite des ADF |
| Nausées | 6 | |
| Épigastralgies | 3 | |
| Manifesterations cutanées Prurit | 4 (5,7%) | Antihistaminique + poursuite des ADF |
| Urticaire généralisée | 3 | antihistaminique + corticothérapie + passage à la bithérapie |
| Arthralgies | 2 | Antalgiques pallier I |
| Baisse de la clairance rénale | 1 (1,4%) | Hyperhydratation + surveillance du bilan rénal + poursuite des ADF |

Tableau III: Résultats du traitement par ADF de la tuberculose ganglionnaire cervicale

| Résultats du traitement | % | Conduite tenue |
|-------------------------|-------|--|
| Guérison | 88,52 | |
| Échec thérapeutique | 11,5 | Prolongation ADF chirurgie + examen bactériologique+ antibiogramme |
| Réaction paradoxale | 4,9 | |
| Décès | 0 | |
| Récidive | 6,5 | Chirurgie + examen bactériologique+ antibiogramme Reprise ADF |



DISCUSSION:

Le bilan pré-thérapeutique recommandé par le Center for Disease Control (CDC) comporte [5]:

- Examen clinique : interrogatoire (antécédents pathologiques, traitements en cours, recherche de contre-indications aux antituberculeux), prise de poids
- Bilan sanguin: hémogramme, bilan hépatique complet (transaminases, bilirubine et phosphatases alcalines), bilan rénal et une sérologie VIH. Bien que le CDC ne recommande pas le dosage systématique de l'uricémie, certains auteurs [9] le préconisent avant d'entamer le traitement et tout au long de la phase de quadrithérapie.
- Examen ophtalmologique qui comporte une mesure de l'acuité visuelle, un champ visuel et une vision des couleurs. En cas d'anomalies à l'examen initial, une surveillance mensuelle s'impose à la recherche d'une détérioration liée à l'éthambutol [9].

Plusieurs sociétés savantes notamment le CDC, l'American Thoracic Society (ATS), Infectious Diseases Society of America (IDSA) et l'Index TB India recommandent une durée de traitement similaire à celle prévue pour la forme pulmonaire, soit une durée totale de six mois [10]. Néanmoins, les recommandations de l'OMS publiées en 2022 préconisent, pour le traitement des formes extra-pulmonaires, une éventuelle prolongation en fonction de la décision des cliniciens [11]. Dans notre série la durée moyenne du traitement était de huit mois. En effet, comme dans plusieurs séries, il est fréquent que la durée totale de la cure dépasse les six mois [12,13].

Plusieurs études comparatives [6,14] ont conclu qu'il n'existe pas de différence significative entre la forme dissociée et les ADF quant à la fréquence de survenue des effets indésirables à l'exception des troubles digestifs qui sont moins fréquents avec la forme combinée.

Les études évaluant l'observance thérapeutique dans le traitement de la tuberculose ganglionnaire sont rares. Cependant, il semble possible d'extrapoler la prévalence de la mal observance ainsi que son impact à partir de données issues des séries de tuberculose pulmonaire. Les taux de mal observance varient de 14,5 à 43,5% dans ces séries [15, 16, 17]. Dans notre série, il était de 17,2%.

Le taux de guérison dans notre étude est comparable à des études précédentes [14, 18, 19] (tableau IV). Ces taux sont satisfaisants. Ceci atteste de l'efficacité du traitement antituberculeux, néanmoins ces études ne comparent pas les ADF à la forme dissociée.

La prévalence de la réaction paradoxale est très variable selon les séries allant de 4,5 à 35% [20]. Le délai moyen de sa survenue est entre un mois à trois mois du début de la cure [21]. Il est impératif d'éliminer les principaux diagnostics différentiels notamment l'échec thérapeutique lié à une résistance médicamenteuse ou à une mal observance afin d'éviter une escalade thérapeutique inutile [22]. Dans

la plupart des cas, il est recommandé de poursuivre le traitement antituberculeux en cours [22]. L'efficacité de la corticothérapie dans la prise en charge de la réaction paradoxale a été prouvée surtout chez les patients tuberculeux porteurs de VIH, mais son utilisation reste encore controversée en dehors de ce groupe [23]. La chirurgie est indiquée dans les formes sévères avec des adénopathies volumineuses et/ou compressives [23].

L'échec thérapeutique est défini par la persistance, l'évolution des adénopathies préexistantes ou l'apparition de nouvelles adénopathies à la fin du traitement [6]. Cette situation a été notée dans sept cas dans notre étude. Cependant, 15 à 30 % des patients gardent des adénopathies résiduelles après une cure bien conduite, sans que cela ne signifie nécessairement une absence de réponse au traitement [13]. La prise en charge des patients qui gardent des adénopathies résiduelles varie selon les auteurs. Certains [18, 24] suggèrent une surveillance clinique avec une cytoponction et une étude bactériologique, tandis que d'autres [25] proposent une prolongation de la cure d'antituberculeux de trois mois voire une adénectomie avec étude bactériologique et anatomopathologique. En ce qui concerne notre étude, nous avons opté pour une prolongation du traitement de deux à trois mois avec une surveillance échographique +/- cytologie couplée à une PCR et un examen bactériologique. En cas d'échec thérapeutique confirmé malgré un schéma correct et une bonne observance, la première cause à explorer est une éventuelle résistance aux antituberculeux : la résistance à la rifampicine est la plus fréquente, le nombre de nouveaux cas de tuberculose résistante à la rifampicine dans le monde a atteint 450000 en 2021 [1]. Les recommandations de l'OMS, publiées en 2022, constituent une avancée significative en préconisant un schéma thérapeutique oral de six mois pour le traitement des formes résistantes et multirésistantes de tuberculose pulmonaire, ainsi que pour certaines formes extra-pulmonaires, y compris la tuberculose ganglionnaire. Ce protocole se base sur l'association de la bédaquiline, le prétomanide, la linézolide et la moxifloxacine [26].

La récurrence est définie soit par une réactivation endogène de la même souche de mycobactérie synonyme d'une première cure inadéquate ou inefficace, ou à une réinfection exogène par une souche différente [12]. Le taux de récurrence dans notre série est comparable à d'autres séries [13, 14, 27] (tableau V). Les études comparatives entre les ADF et les formes dissociées dans le traitement de la tuberculose pulmonaire ont mis en évidence une tendance plus élevée de récurrence avec les ADF [28, 29]. La récurrence justifie le recours à la chirurgie. Elle permet d'établir le diagnostic de récurrence, de collecter les échantillons pour une étude de résistance, et de réduire la durée d'un éventuel traitement antituberculeux [26].



Tableau IV: Taux de guérison de la tuberculose ganglionnaire cervicale traitée par ADF

| Etude | Pays | Année | Taux de guérison (%) |
|--------------------|-----------------|-------|----------------------|
| Khuntar et al [18] | Inde | 2022 | 91,3 |
| Tahseen et al [19] | Pakistan | 2021 | 89,8 |
| Algarniet al [14] | Arabie Saoudite | 2023 | 72,9 |
| Notre étude | Tunisie | | 88,5 |

Tableau V : Taux de récurrence d'une tuberculose ganglionnaire cervicale traitée par ADF

| Etude / année | Pays | Taux de récurrence (%) |
|-------------------------|-----------------|------------------------|
| Seok el al 2019 [13] | Corée du sud | 5 |
| Zada et al 2022 [27] | Pakistan | 11,9 |
| Algarni et al 2023 [14] | Arabie Saoudite | 2,8 |
| Notre étude | Tunisie | 6,5 |

CONCLUSION :

L'utilisation des ADF comme traitement de 1ère intention de la tuberculose ganglionnaire cervicale est satisfaisante avec un taux d'observance thérapeutique élevé, un pourcentage de guérison important et des effets indésirables souvent mineurs imposant peu le passage à la forme dissociée. Néanmoins, en cas d'évolution défavorable, le traitement combiné perd de son efficacité et l'association d'un geste chirurgical thérapeutique devient obligatoire. Par ailleurs, des études supplémentaires comparatives et multicentriques sont souhaitables afin d'évaluer de manière plus fiable l'apport des ADF dans le traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale. Dans le but d'améliorer la réponse aux ADF, nous proposons également d'introduire d'autres associations thérapeutiques à composition différente ce qui offrirait davantage de flexibilité dans la gestion des effets indésirables et réduirait la nécessité fréquente de passer à la forme dissociée et également d'intégrer la Video Observed Therapy dans les efforts nationaux de lutte antituberculeuse. Cette technique de santé numérique, à la fois peu onéreuse et facile à mettre en place, permet de promouvoir et améliorer l'observance au traitement de la tuberculose.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent qu'ils n'existent pas de conflits d'intérêt



REFERENCES:

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2022 [En ligne]. Oct 2022 [Consulté le 12 déc 2023].
- World Health Organization. Profil de la tuberculose en Tunisie [En ligne]. Nov 2022 [Consulté le 12 déc 2023].
- Sharif N, Ahmed D, Mahmood RT, Qasim Z, Khan SN, Jabbar A et al. Comparison of different diagnostic modalities for isolation of mycobacterium tuberculosis among suspected tuberculous lymphadenitis patients. *Braz J Biol.* 2021 Aug;83:e244311.
- Aseffa A, Chukwu JN, Vahedi M, Aguwa EN, Bedru A, Mebrahtu T, et al. Efficacy and safety of 'fixed dose' versus 'loose' drug regimens for treatment of pulmonary tuberculosis in two high TB-burden African countries: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2016 Jun;11(6):e0157434.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of america clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016 Oct;63(7):147-95
- Ben Ayed H, Koubaa M, Rekik K, Marrakchi C, Ben Jemaa T, Makhoul M, et al. Safety and disease evolution of fixed-dose combination of antitubercular treatment compared to separate-drugs preparation in extra-pulmonary tuberculosis. *Curr Pharmacol Rep.* 2018 Déc;4(6):415-21.
- Mezri S, Bahlouli M, Mnasria S, Ben M'Hamed R, Akkari K. Résultats thérapeutiques du traitement combiné dans le traitement de la tuberculose ganglionnaire cervicale. *Journal of Functional Ventilation and Pulmonology.* [En ligne]. Nov 2010 [Consulté le 12 déc 2023];10(32).
- Tritar F, Hamzaoui A, Slim L, Gamara D, Maalej S, Berraies A et al. Chapitre6. Traitement de la tuberculose. Dans:Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie;2018 p 37
- Dobbs TE, Webb RM. Chemotherapy of tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017 Apr;5(2):23
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of america clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016 Oct;63(7):147-95.
- World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis; Module 4: treatment. Drug-susceptible tuberculosis treatment [En ligne]. Mai 2022 [Consulté le 12 déc 2023]. Consultable à l'URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240050761>
- Ulain N, Ali A, Khan M, Ullah Z, Shaheen L, Shareef N, et al. Improving diagnosis of tuberculous lymphadenitis by combination of cytomorphology and MPT64 immunostaining on cell blocks from the fine needle aspirates. *PLoS One.* 2022 Oct;17(10):e0276064
- Seok H, Jeon JH, Oh KH, Choi HK, Choi WS, Lee YH, et al. Characteristics of residual lymph nodes after six months of antituberculous therapy in HIV-negative individuals with cervical tuberculous lymphadenitis. *BMC Infect Dis.* 2019 Oct;19(1):867
- Sundari T, Mariana N, Permatasari DI, Rusli A, Sitompul PA, Rosamarlina R, et al. Effect of Fixed-dose combinations antituberculosis and separate formulations on clinical symptoms, weight gain, adverse effect and plasma concentration in tuberculosis and HIV coinfection cases. *J Clin Med.* 2023 Jul;10(2):209-16.
- Bea S, Lee H, Kim JH, Jang SH, Son H, Kwon JW, et al. Adherence and associated factors of treatment regimen in drug-susceptible tuberculosis patients. *Front Pharmacol.* 2021 Mar;12:625078.
- Zegeye A, Dessie G, Wagnaw F, Gebrie A, Islam SS, Tesfaye B, et al. Prevalence and determinants of anti-tuberculosis treatment non-adherence in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Jan;14(1):e0210422.
- Krasniqi S, Jakupi A, Daci A, Tigani B, Jupolli Krasniqi N, Pira M, et al. Tuberculosis treatment adherence of patients in Kosovo. *Tuberc Res Treat.* 2017;2017:4850324
- Khuntar BK, Roy AK, Gayen BK, Sau M. Directly observed treatment short-course in management of peripheral tubercular lymphadenitis. *Asian J Med Sci.* 2022 Aug;13(8):98-102
- Tahseen S, Khanzada FM, Baloch AQ, Abbas Q, Bhutto MM, Alizai AW, et al. Extrapulmonary tuberculosis in Pakistan a nation-wide multicenter retrospective study. *PLoS One.* 2020 Apr;15(4):e0232134
- Kassegne L, Bourgarit A, Fraisse P. Les réactions paradoxales au cours du traitement de la tuberculose (hors infection par le VIH). *Rev Mal Respir.* Mai 2020;37(5):399-411.
- Chahed H, Hachicha H, Berriche A, Abdelmalek R, Mediouni A, Kilani B, et al. Paradoxical reaction associated with cervical lymph node tuberculosis: predictive factors and therapeutic management. *Int J Infect Dis.* 2017 Jan;54:4-7
- Sarfaz S, Iftikhar S, Salahuddin N. Frequency, clinical characteristics, risks, and outcomes of paradoxical upgrading reactions during anti-tuberculosis treatment in tuberculous lymphadenitis: paradoxical upgrading reactions complicating anti-tuberculosis treatment in tuberculous lymphadenitis. *Pak J Med Sci.* 2019 Nov;36(1):27-32
- Done MM, Akkerman OW, Al Kailany W, De Lange WM, De Jonge G, Kleinnijenhuis J, et al. Corticosteroid therapy for the management of paradoxical inflammatory reaction in patients with pulmonary tuberculosis. *Infection.* 2020 Aug;48(4):641-5
- Bars L, Connors WA, Fisher D. Extra-pulmonary tuberculosis. *Can J Respir Crit Care Sleep Med.* 2022 Mar;6(1):87-108
- Rathi V, Ish P. Tubercular lymphadenopathy for postgraduates a minireview. *Journal of advanced lung health.* 2023 Oct;3(2):82-6
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis module 4: treatment drug-resistant tuberculosis treatment [En ligne]. Mai 2022 [Consulté le 12 déc 2023]. Consultable à l'URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
- Zada B, Durrani SN, Billah M, Iqbal J, Khan A, Nadeem M. Evaluation of treatment efficacy of surgical interventions for tubercular cervical lymphadenopathy. *Pak J Med Sci.* 2022 Oct;16(10):752-4
- Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué FM, Parker LA, Caylà J, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May;2016(5):CD009913
- Singh G, Patrikar S, Basannar DR, Bhatti VK. Health technology assessment of fixed-dose combination regimen in treatment of newly diagnosed smear-positive pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Med J Armed Forces India.* 2020 Apr;76(2):192-200