

Fièvre d'origine indéterminée chez un jeune immigré: une tuberculose miliaire en Gruyère

Delphine Berthod, Nicolas Desbaillets, Jean-Louis Berney, Jean-Pierre Zellweger


Département de Médecine aigüe, Hôpital Sud Fribourgeois, Riaz

Summary

Fever of indeterminate origin in a young immigrant male: a case of miliary tuberculosis in the Gruyère region


We report a case of miliary tuberculosis diagnosed in a 19-year-old Congolese male presenting with fever of unknown origin. There was no risk factor for immunosuppression or history of a tuberculosis contact. All investigations, including Mantoux test and chest x-ray, were negative. One week later a second x-ray showed a bilateral reticulo-nodular pulmonary infiltrate strongly suggestive of miliary tuberculosis. The diagnosis was confirmed by the presence of Mycobacterium tuberculosis complex in bronchoalveolar lavage and subsidence of symptoms under anti-tuberculous treatment. We describe the physiopathology, epidemiology, clinical presentation, diagnostic pointers (including the new interferon gamma test) and treatment of miliary tuberculosis. We emphasise, first, the irrelevance of the Mantoux test in the diagnosis of miliary tuberculosis, and, second, the relevance of repeated chest x-rays given the fact that the miliary radiological infiltrate may appear after the clinical symptoms, as in the case we report here.

Description du cas

Un jeune homme de 19 ans, d'origine congolaise, présente depuis trois semaines un état fébrile sans signe de localisation clinique. Le patient n'est pas retourné dans son pays depuis huit ans et il n'y a pas de contact tuberculeux anamnestique. Il ne prend pas de médicament et n'est pas connu pour une immunodéficience. Son médecin traitant effectue une radiographie du thorax, deux frottis à la recherche d'un paludisme, des hémocultures, une culture d'urine et un test HIV. Tous ces examens sont négatifs. Devant la persistance de l'EF, le patient est adressé à l'hôpital. L'examen clinique est normal mis à part un état fébrile à 38,4 °C. Au laboratoire: CRP 90 mg/L; VS 63 mm/h; hémoglobine 95 G/L; lymphopénie (17,3% avec Lc à 5,7 G/L); LDH 918 U/L; natrémie 134 mmol/L. La radiographie d'entrée est normale (fig. 1 )

Démarche diagnostique

Le patient présente une fièvre d'origine indéterminée (symptomatologie > trois semaines, température axillaire >38,3 °C) faisant évoquer une étiologie infectieuse, néoplasique, idiopathique ou une maladie de système. Les sérologies pour les hépatites virales, CMV, parvovirus, toxo-

plasma, brucella et plasmodium sont négatives. Six paires d'hémocultures sont stériles. L'échocardiographie ne montre pas de signe d'endocardite. Le test de Mantoux est négatif. Sans piste diagnostique, une nouvelle radiographie du thorax (fig. 2 ) est effectuée une semaine après l'arrivée du patient (un mois de symptomatologie fébrile) qui révèle un infiltrat réticulo-nodulaire homogène et bilatéral confirmé par un CT-scan. Le diagnostic différentiel dans un tel contexte est large. Le patient ne toussant et ne produisant pas d'expectorations, on passe directement à la bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire et biopsie trans-bronchique. Une quadrithérapie est initiée par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et ethambutol. Les résultats du lavage broncho-alvéolaire montrent une prédominance de mono-macrophages mais l'examen direct après colorations de Ziehl et de Gram-Weigert est négatif. A la biopsie transbronchique, on note de nombreux granulomes épithéliaux gigantocellulaires nécrosants tuberculoïdes sur lesquels les colorations spéciales sont négatives. La culture est toutefoison positive pour *Mycobacterium tuberculosis* complex (sensible aux quatre antituberculeux prescrits). Notons que l'examen par PCR sur le matériel prélevé par bronchoscopie n'a pas été demandé. Celui-ci aurait permis une identification microbiologique en 24 h alors que, dans notre cas, quatre semaines ont été nécessaires pour la croissance du germe en culture. Le diagnostic définitif a été basé sur la présence de *Mycobacterium tuberculosis* complex dans le liquide broncho-alvéolaire et confirmé par la disparition des symptômes sous traitement anti-tuberculeux.

La miliaire tuberculeuse

La tuberculose miliaire résulte d'une dissémination systémique lympho-hématogène massive à partir d'un foyer chargé en *Mycobacterium tuberculosis* pulmonaire ou extrapulmonaire. Rappelons que 30% des personnes exposées au *Mycobacterium tuberculosis* vont être infectées, dont 90% resteront indemnes (infection tuberculeuse latente), 5% évolueront en moins de deux ans vers la maladie (tb primaire) et 5% la réactiveront plus tard (tb post-primaire). Lorsqu'une tuberculose miliaire se développe à partir d'une maladie primaire (généralisation précoce), la



Figure 1
Radiographie du thorax le jour de l'hospitalisation
(trois semaines après le début des symptômes).



Figure 2
Radiographie du thorax une semaine plus tard
(4^e semaine de maladie).

maladie est aiguë et rapidement progressive, mortelle dans 15–20% des cas chez les enfants et 25–30% chez les adultes [1]. Une généralisation tardive lors d'une tuberculose post-primaire peut être rapidement progressive, épisodique ou conduire à une tuberculose chronique. Le terme de tuberculose miliaire est dû à John Jacob Manget qui corréla en 1700 la ressemblance de l'aspect macroscopique des lésions à d'innombrables graines de millet. La maladie représente 1–2% de toutes les formes de tuberculose et 8% de toutes les formes de tuberculose extra-pulmonaire chez l'immunocompétent. Elle se rencontre plus fréquemment chez l'immunodéprimé. Avant l'ère antibiotique, elle apparaissait notamment chez les enfants (inférieurs à trois ans)

chez lesquels son incidence a fortement diminué grâce à la vaccination BCG. Depuis, ce sont surtout les personnes âgées qui présentent la maladie. Il existe actuellement un troisième pic, apparaissant chez les adolescents ou les jeunes adultes, probablement en raison de l'épidémie d'HIV et de la baisse d'immunité cellulaire iatrogène ou naturelle [1]. Des cas ont été décrits en association avec certains traitements immunosuppresseurs, en particulier les anti-TNF. En Suisse, il y a eu, en 2000, 18 tb miliaires sur 629 cas de tuberculose déclarés. La présentation clinique est variée, allant d'une anorexie sans fièvre à une fièvre d'origine indéterminée jusqu'à une présentation sévère telle qu'un syndrome de détresse respiratoire. Les symptômes sont le plus souvent non spécifiques (fièvre, sudations nocturnes, anorexie, perte de poids et faiblesse généralisée) mais présents dans plus de 90% des cas. On retrouve une atteinte pulmonaire dans 50% des cas, gastro-intestinale dans un tiers des cas, neurologique dans 15–20% des cas et cardiaque (péricardite) dans 10% des cas. La peau est surtout atteinte chez les immunodéprimés sous forme d'un rash généralisé (*tuberculosis cutis miliaris disseminata*) L'examen clinique met en évidence, mis à part la fièvre, des signes pulmonaires (72%), une hépatomégalie (52%) et des signes neurologiques dans 20% des cas [2]. Le test de Mantoux est positif dans moins de 50% des cas (en raison d'une anergie) et n'est donc pas utile pour le diagnostic [1]. On lui préfère actuellement le test Interféron Gamma, d'une plus grande spécificité notamment chez les immunodéprimés [3]. Le diagnostic repose sur une clinique compatible avec la maladie, l'aspect du cliché thoracique (typique dans 50% des cas) la mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* à l'examen microbiologique ou de granulomes à

Tableau 1. Etiologies des infiltrats radiologiques réticulo-nodulaires dans un contexte fébrile.

| Infectieux | | Néoplasique |
|--|--------------------|------------------------------|
| Viral | Fongique | Lymphome |
| Varicelle | Histoplasmose | Lymphangite carcinomateuse |
| Infections à CMV et influenza | Coccidiomycose | Mésothéliome |
| Rougeole | Blastomycose | Autres |
| Bactérien | Parasitaire | Amyloïdose |
| Légionellose | Toxoplasmose | Pneumonie d'hypersensibilité |
| Nocardiose | Strangyloïdose | Pneumoconioses |
| Infections à <i>Staphylococcus aureus</i> et autres bactéries pyogènes | Schistosomiase | Sarcoïdose |
| Psittacose | | |
| Tularémie | | |
| Bartonellose | | |
| Brucellose | | |
| Toxoplasmose | | |
| Strangyloïdose | | |

l'examen histologique, et enfin l'amélioration de la symptomatologie sous un traitement antituberculeux. Rappelons qu'il faut 50–100 000 bacilles/mm pour permettre un examen microscopique direct positif alors que 10–100 organismes suffisent pour une culture positive. Ainsi, chez les patients avec tb miliaire, Maartens a relevé 27% de frottis de liquides broncho-alvéolaires positifs contre 55% de cultures positives [2]. Quant à la PCR qui permet un résultat en 24 heures, sa sensibilité est d'environ 95% en cas d'examen direct positif avec une spécificité de 98%. En cas d'examen direct négatif, la sensibilité s'abaisse à 48–53% alors que la spécificité reste similaire [4]. L'infiltrat radiologique réticulo-nodulaire homogène et diffus apparaît souvent après l'apparition des symptômes [1]. Le traitement de la tuberculose miliaire est le même que celui de la tuberculose dans les autres atteintes, à savoir deux mois de quadrithérapie intensive (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et ethambutol) suivis de quatre mois de bithérapie (phase de consolidation)

par isoniazide et rifampicine. En cas de signes neurologiques, il est très important d'effectuer une ponction lombaire car une atteinte méningée prolonge la phase de consolidation (bithérapie) à dix mois, soit douze mois de traitement au total [5]

Conclusion

La tuberculose est une maladie dont l'incidence est en augmentation dans le monde. En Suisse, la proportion des cas de tuberculose chez des patients nés à l'étranger s'accroît. Il est donc indispensable d'y penser en cas de fièvre d'origine indéterminée. Dans la tuberculose miliaire, le test de Mantoux n'est pas utile en raison d'une anergie fréquente. Nous soulevons l'intérêt d'effectuer des clichés thoraciques répétés, puisque l'infiltrat miliaire classique peut apparaître avec retard par rapport à la symptomatologie clinique.

Références

- 1 Sharma KS. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:415–30.
- 2 Maartens, G, Willcox, PA, Benatar, SR. Miliary tuberculosis: Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med.* 1990;89:291.
- 3 Dheda K. Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:195–202.

- 4 American Thoracic Society Workshop. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(5):1804–14.
- 5 Nicolet G, Zellweger J-P. Traitement de la tuberculose. *Forum Med Suisse.* 2003;3(22):506–16.

Correspondance:
Dr Delphine Berthod
Département de Médecine aiguë
Hôpital Sud Fribourgeois
Site de Riaz
CH-1632 Riaz
dberthod@bluewin.ch