

# Difficultés diagnostiques d'un exanthème fébrile d'étiologies différentes chez une même patiente tuberculeuse à Madagascar

## Difficulties in the diagnosis of a febrile exanthema of different etiologies in a tuberculous patient in Madagascar

R. Rakotoarimanana · O.H. Rakotonirainy · O. Razanamparany · T. Raonivelo · S. Ralandison

Reçu le 26 octobre 2011 ; accepté le 10 avril 2012  
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** Cet article illustre les difficultés de la prise en charge thérapeutique d'une tuberculose à travers le cas d'une patiente tuberculeuse ayant présenté successivement un syndrome d'activation macrophagique, une réaction médicamenteuse sévère et une dissémination de la maladie. Un mois après le début d'une polychimiothérapie antituberculeuse, Mme R.S., 45 ans, a présenté un exanthème fébrile, une confusion, une polyadénopathie, une bicytopenie et une cytolyse hépatique majeure. Le syndrome d'activation macrophagique était confirmé par le médullogramme et a répondu favorablement à la méthylprednisolone. Après un mois d'arrêt, les antituberculeux ont été repris, suivis d'une récurrence de l'exanthème fébrile, sans anomalies hématologiques, mais avec une cytolyse hépatique modérée. L'association syndrome hémophagocytaire (SAM) et tuberculose est rare. Il est important de faire la différence entre réaction médicamenteuse et récurrence du SAM. Si la corticothérapie a été efficace lors de la première éruption, le seul arrêt des médicaments a été suffisant pour faire disparaître les symptômes lors du second rash fébrile. La corticothérapie, l'arrêt et la réintroduction très progressive des médicaments antituberculeux ont été efficaces, bien qu'ils aient permis la dissémination de la maladie.

**Mots clés** Tuberculose ostéoarticulaire · Syndrome d'activation macrophagique · Réaction médicamenteuse · Corticothérapie · Hôpital · Antananarivo · Madagascar · Océan Indien

**Abstract** This article illustrates the difficulties in the treatment of tuberculosis through the case of a patient with tuber-

culosis presenting with a haemophagocytic syndrome, severe drug hypersensitivity and a dissemination of the disease. A month after tuberculosis chemotherapy was started, Mrs. R.S., aged 45 years, presented with febrile exanthema, confusion, multiple lymph nodes enlargement/polyadenopathy, bi-cytopenia and a severe hepatic cytolysis. The haemophagocytic syndrome was confirmed by a myelogram and had shown a good response to the administration of methylprednisolone. Tuberculosis chemotherapy was stopped for a month and when resumed, there was a recurrence of the febrile exanthema without haematologic abnormalities but a moderate hepatic cytolysis. The association of haemophagocytic syndrome with tuberculosis is a rare occurrence. It was important to differentiate drug hypersensitivity and recurrence of haemophagocytic syndrome, as the sole treatment interruption was sufficient to heal the patient during the second febrile rash. Corticotherapy, discontinuation of tuberculostatic treatment and a very progressive reintroduction of antituberculosis drugs was successful though it caused the dissemination of the tuberculosis disease.

**Keywords** Osteoarticular tuberculosis · Haemophagocytic syndrome · Drug hypersensitivity · Corticotherapy · Hospital · Antananarivo · Madagascar · Indian Ocean

## Introduction

La tuberculose ostéoarticulaire (TOA) représente 3 à 5 % des localisations de la tuberculose et 11 à 15 % des tuberculoses extrapulmonaires (TEP). Le diagnostic d'une TOA est souvent difficile, car, si la présentation clinique est hétérogène, les moyens diagnostiques sont souvent peu accessibles, notamment dans les pays sous-développés où la tuberculose est endémique. La survenue de différentes complications pendant le traitement complique la prise en charge. Nous illustrons ces difficultés par le cas d'une patiente présentant

R. Rakotoarimanana · O.H. Rakotonirainy · O. Razanamparany · T. Raonivelo · S. Ralandison (✉)  
Service de rhumatologie,  
hôpital Joseph-Raseta-Befelatanana,  
Antananarivo 101, Madagascar  
e-mail : stephane\_ralandison@yahoo.fr

une gonarthrite tuberculeuse de diagnostic et traitement difficiles, avec une évolution marquée par un syndrome d'activation macrophagique (SAM), une réaction médicamenteuse sévère et une dissémination de la maladie.

## Observation

Il s'agissait d'une femme de 45 ans, présentant depuis deux ans un épanchement récidivant et isolé du genou gauche. Elle n'avait pas d'antécédent de contage tuberculeux ni de tuberculose évolutive. L'examen clinique n'a permis aucune orientation diagnostique précise. Les différentes investigations étaient initialement peu contributives (absence de syndrome inflammatoire biologique, radiographies articulaires normales). Le liquide articulaire était très riche en leucocytes (3 500 000/ml) avec 70 % de lymphocytes, sans cristaux et recherche bactériologique négative sur milieux ordinaires. Cependant, la culture sur milieu de Lowenstein était positive. La polychimiothérapie antituberculeuse rassemblée dans un seul comprimé était ainsi commencée.

Un mois après le début du traitement, notre patiente a présenté un rash érythématomaculopapuleux, suivi d'un coma vigile. Elle avait des adénopathies axillaires et sous-mandibulaires inflammatoires, le tout évoluant dans un contexte fébrile à 40° C. Sur le plan biologique, l'hémo-gramme montrait une anémie normocytaire normochrome à 8 g/l d'hémoglobine et une thrombopénie limite à 150 G/l de plaquettes. Il y avait une cytolysé hépatique majeure avec ASAT à 44 fois la normale et ALAT à 24 fois la normale, une LDH élevée à 1 313 U/l (N < 320 U/l) et une ferritine à 2 382 ng/ml (N < 40 ng/ml). Cette association bicytopénie et cytolysé hépatique aiguë sur fond de tuberculose évolutive nous a fait suspecter un SAM, confirmé par le médullogramme montrant de nombreux macrophages avec image de phagocytose. L'histologie des lésions cutanées n'a pas montré d'infiltration macrophagique. La recherche étiologique du SAM s'était limitée aux sérologies CMV, EBV, hépatites B et C, HIV, toutes revenues négatives. L'arrêt du traitement antituberculeux n'ayant donné aucune amélioration du tableau clinique et biologique, la patiente a été mise sous 240 mg/j de méthylprednisolone pendant trois jours, suivi d'un relais per os de prednisone à la dose de 1 mg/kg par jour pendant dix jours. Le résultat a été spectaculaire, avec disparition complète des lésions cutanées au deuxième jour, retour à la normale de la conscience au troisième jour, et diminution de moitié des valeurs initiales des transaminases après une semaine et normalisation au bout de 20 jours.

Après un mois d'arrêt, les antituberculeux ont été repris : on a alors observé une récurrence de l'exanthème fébrile à 39–40 °C. Il n'y avait pas d'anomalies hématologiques, et les transaminases étaient élevées avec ALAT à 1,5 fois la normale et ASAT à 4,5 fois. Les symptômes ont régressé

après le seul arrêt des médicaments antituberculeux, faisant penser à une réaction médicamenteuse aux antituberculeux. La réintroduction de la polychimiothérapie antituberculeuse, rassemblée dans un seul comprimé, mais à un dixième de la dose totale, a entraîné la récurrence des mêmes symptômes. Nous avons alors engagé un protocole de désensibilisation aux antituberculeux, en commençant par la prise isolée de pyrazinamide, en démarrant avec le dixième de dose totale, suivie d'une augmentation très progressive de la dose journalière. Puis, la dose optimale de pyrazinamide obtenue, nous avons fait de même avec l'éthambutol, et ainsi de suite pour la rifampicine et l'isoniazide.

Tous ces événements ayant retardé de quatre mois le traitement de la tuberculose initialement focalisée au niveau du genou gauche, d'autres localisations de la maladie ont été diagnostiquées par la suite : adénite avec fistulisation cutanée (diagnostic anatomopathologique) et une ascite tuberculeuse très probable (échographie), disparaissant au bout du traitement antituberculeux. L'évolution finale a été favorable avec disparition de tous les signes cliniques de la tuberculose et de ses complications après huit mois de polychimiothérapie antituberculeuse complète.

## Discussion

La TOA est souvent secondaire à une dissémination hémotogène à partir d'un foyer évolutif initial, très souvent pulmonaire. La présentation clinique chez notre patiente n'est pas atypique en elle-même, mais le diagnostic est difficile, si les moyens sont limités, notamment dans les pays sous-développés où la tuberculose est endémique (manque de spécificité de l>IDR à la tuberculine et de la cytologie du liquide articulaire, manque de sensibilité de l'examen direct). La culture du liquide articulaire est un examen rarement prescrit, car peu disponible et difficilement accessible à la population. L'examen anatomopathologique de la membrane synoviale est contributif dans 50 à 75 % des cas [10]. La PCR (*polymerase chain reaction*) avec une spécificité de 92 à 98 % et une sensibilité de 50 à 70 % n'est pas un examen courant à Madagascar [11]. Malheureusement, tous ces examens à haut rendement diagnostique sont difficilement accessibles à la population des pays en voie de développement.

L'apparition de l'exanthème fébrile un mois après l'initiation du traitement antibacillaire bien conduit a compliqué la prise en charge de la maladie. L'exanthème, la fièvre, les signes neurologiques associés à la bicytopénie, l'importante cytolysé hépatique, élévation de la LDH et l'hyperferritinémie répondent aux critères diagnostiques de SAM [6]. Sans être spécifique, une ferritinémie supérieure ou égale à 500 µg/l a une sensibilité de 84 % dans le SAM, confortée par la découverte de l'hémophagocytose médullaire, élément

clé du diagnostic chez notre patiente [8]. L'association syndrome hémophagocytaire et tuberculose est rare, et on la rencontre notamment dans les formes extrapulmonaires ou disséminées de la tuberculose [5]. Il est certes délicat de rattacher le SAM de notre patiente à la TOA, mais la négativité des principales sérologies virales responsables des SAM d'origine infectieuse plaide en faveur de l'association SAM-TOA.

Théoriquement, le traitement immédiat du SAM repose sur la suppression rapide de la réaction inflammatoire sévère [2]. La dexaméthasone, l'étoposide, la ciclosporine et récemment le rituximab en sont les médicaments les plus fréquemment utilisés. Ce traitement immunosuppresseur est discutable dans les formes secondaires où le traitement étiologique est la règle, seule ou en association avec un immunosuppresseur. Dans le SAM associé à la tuberculose, il y a la hantise d'une aggravation éventuellement fatale de l'infection mycobactérienne, d'autant plus que l'association survient le plus souvent sur une tuberculose disséminée.

Dans une revue de la littérature, Brastianos et al. avaient colligé 37 patients présentant une association tuberculose-SAM et avaient constitué trois groupes : la survie était de 60 % dans le groupe qui combinait traitement antituberculeux et immunosuppresseurs, de 77 % dans le groupe avec quadrithérapie antituberculeuse seule et de 0 % dans le bras sans traitement [4]. Le faible effectif et le caractère rétrospectif de cette étude ne nous permettent pas de tirer des conclusions définitives. Néanmoins, notre patiente a tiré un bénéfice immédiat de la corticothérapie à forte dose, bien que son rôle dans la dissémination secondaire de la tuberculose vers d'autres organes soit possible.

La réaction médicamenteuse aux antituberculeux que développait notre patiente n'était pas en soi exceptionnelle, mais témoigne des difficultés potentielles dans le traitement de la maladie. Il était également important et difficile de faire la différence entre réaction médicamenteuse et récurrence du SAM. Nous avons eu assez d'éléments cliniques et biologiques pour rattacher le premier épisode d'exanthème fébrile au SAM et faire la part des choses entre les deux événements successifs, bien que les signes cliniques puissent se superposer. En effet, des SAM induits par les médicaments ont été rapportés, dont un seul cas très discutable induit par les antituberculeux [7,8]. De plus, l'hyperferritinémie chez notre patiente était évocatrice du SAM dans le contexte, la réaction médicamenteuse n'étant pas retrouvée comme cause d'une ferritinémie supérieure à 500 µg/l [1]. Enfin, l'absence de cytolysé hépatique et de bicytopenie aiguë lors du second épisode d'exanthème fébrile nous orientait vers une réaction médicamenteuse.

Les réactions d'hypersensibilité aux antituberculeux sont rares (4 à 5 % des cas), beaucoup plus fréquentes en cas de co-infection avec le VIH. Tous les antituberculeux en sont potentiellement responsables, en premier lieu le pyrazina-

midé et l'isoniazide, induisant des réactions cutanées dans respectivement 2,4 et 2 % des cas [3]. Le mécanisme immunoallergique induit par ces médicaments survient surtout au cours des traitements intermittents, des interruptions ou d'une reprise thérapeutique, et ce, au cours des deux premiers mois. Les réactions médicamenteuses graves peuvent amener à l'éviction des molécules, néanmoins l'accoutumance peut constituer une alternative intéressante en cas d'allergie à plusieurs antibacillaires [9]. C'était le cas de notre patiente où l'arrêt des médicaments suivi d'une réintroduction très progressive ont été efficaces et ont permis la poursuite du traitement. Une nouvelle corticothérapie constituait un risque supplémentaire de favoriser une flambée de la tuberculose.

L'arrêt initial des antituberculeux, le report du traitement antituberculeux et la réintroduction progressive et séquentielle des médicaments avec une posologie croissante ont probablement favorisé la dissémination de la tuberculose et exposaient à l'émergence d'une résistance aux antibiotiques. Fort heureusement, cette dernière éventualité a épargné notre patiente.

## Conclusion

La tuberculose est une maladie aux multiples facettes dont la prise en charge relève de la médecine interne. Dans le cas présenté ici, la survenue d'un SAM et d'une réaction d'hypersensibilité ont nécessité une démarche diagnostique précise, car les implications thérapeutiques sont considérables. La corticothérapie, puis l'arrêt et la réintroduction très progressive des médicaments antituberculeux ont été efficaces dans ce cas, bien qu'ils aient permis la dissémination de la maladie. L'issue finale favorable est un réel succès de prise en charge, surtout dans un pays où les moyens de prise en charge sont précaires.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL (2008) Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 50(6):1227-35
- Argyrazi CK, Gabeta S, Zachou K, et al (2011) Favourable outcome of life-threatening infectious-related haemophagocytic syndrome after combination treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin infusions. *Eur J Intern Med* 22(6): e155-e7. Epub 2011 Aug 16
- Bouchentouf R, Yasser Z, Benjelloune A, Aitbenasser MA (2011) Les manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux : épidémiologie, mécanisme et conduite à tenir. *J Fran Viet Pneu* 2(05):1-92

4. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, et al (2006) Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 6:447–54
5. Chien CC, Chiou TJ, Lee MY, et al (2004) Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in a hemodialysis patient with protracted fever. *Int J Hematol* 79(4):334–6.
6. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al (2007) HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48(2):124–31
7. Jain D, Dash S (2004) Pancytopenia due to extensive hemophagocytosis following anti-tubercular treatment. *Am J Hematol* 75(2):118–9
8. Larroche C (2011) Le syndrome d'activation macrophagique acquis de l'adulte: comment le reconnaître et le traiter ? *Revue du rhumatisme*. In press (doi:10.1016/j.jbspin.2011.10.015)
9. Meybeck A, Just N, Nyunga M, et al (2003) Accoutumance orale rapide au Rifater<sup>®</sup>, association fixe de trois antituberculeux majeurs. *Rev Fr allergol immunol Clin* 43(2):125–7
10. Pertuiset E, Beaudreuil J, Hrusitzky A, et al (1997) Aspects épidémiologiques de la tuberculose ostéoarticulaire de l'adulte. Étude rétrospective de 206 cas diagnostiqués en région parisienne durant la période 1980–1994. *Presse Med* 26:311–5
11. Pertuiset E (2004) Tuberculose osseuse et articulaire des membres. *EMC — Rhumatologie-Orthopédie* 1(6):463–86