

Auriez-vous pensé à ce diagnostic?

Fièvre et adénopathies médiastinales au retour de voyage

Ruxandra-Dumitrita Buzdugan^{a*}, médecin diplômée; Zisis Balmoupzis^{b*}, médecin diplômé; Marie Maillard^a, médecin diplômée; Dr méd. Volker Kirchner^d; PD Dr méd. Alban Lovis^b; PD Dr méd. Frédéric Lamoth^c; Prof. Dr méd. Sabina Berezowska^a; Dr méd. Jesica Mazza-Stalder^b

^a Institut de Pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) et Université de Lausanne, Lausanne; ^b Service de Pneumologie, CHUV et Université de Lausanne, Lausanne; ^c Service des maladies infectieuses et Institut de Microbiologie, CHUV et Université de Lausanne, Lausanne; ^d Service d'Oncohématologie, Clinique de Genolier, Génomier

*Co-premiers auteurs

Description du cas

Il s'agit d'une patiente de 51 ans en bonne santé qui avait voyagé en Colombie durant deux semaines en résidant en zone urbaine et rurale, étapes dans la jungle et dans des maisons traditionnelles, et qui a développé, environ trois semaines après son retour en Suisse, des pics fébriles surtout nocturnes jusqu'à 39 °C accompagnés d'une toux, d'une asthénie et de sudations.

Question 1: Quelle pathologie ne fait pas partie du diagnostic différentiel?

- a) Grippe
- b) Malaria
- c) Néoplasie maligne
- d) Schistosomiase
- e) Tuberculose



Ruxandra-Dumitrita Buzdugan

La fièvre est un symptôme fréquent au retour d'un voyage et le deuxième motif de consultation après la diarrhée aiguë ou chronique [1]. Une anamnèse détaillée avec un examen clinique rigoureux et des analyses de laboratoire permettent souvent d'orienter le diagnostic. Hormis les infections pouvant être contractées lors du séjour, le diagnostic différentiel doit toujours comporter les infections dites «cosmopolites» (broncho-pneumonie, infection urinaire, etc.). Pour les infections transmises par des piqûres d'insectes: la dengue et la malaria (*Plasmodium falciparum*) sont endémiques en Colombie, et les temps d'incubation sont des indices diagnostics très précieux [2]. La schistosomiase ne fait pas partie du différentiel, cette parasitose étant absente en Colombie. La fièvre pourrait également être la manifestation d'une maladie non infectieuse.



Zisis Balmoupzis

Les symptômes persistaient chez notre patiente malgré un traitement antibiotique administré pour une suspicion d'infection respiratoire. La dengue et la malaria ont été exclues. Une tomographie thoraco-abdominale a mis en évidence un nodule pulmonaire inférieur gauche, des adénopathies médiastinales et hilaires gauches, asymétriques. Un PET-CT (tomographie par émission de positons couplé à une TDM) ont montré un hypermétabolisme intense du nodule pulmonaire («standard uptake values» [SUV] 8) et des adénopathies médiastinales (SUV 28,1–38,9), hilaires (SUV 21,9) et retrohilaires gauches (23,4) et des adénopathies sus-claviculaires hypermétaboliques (SUV 3,7–23,1) bilatérales. Le tableau 1 donne un aperçu du diagnostic différentiel en cas des nodules pulmonaires accompagnés de fièvre.

Les dépistages pour le VIH et l'hépatite C sont revenus négatifs, de même que le bilan sérologique (angiuillose, échinococcose, toxocarose, trichinellose, filariose, virus dengue, virus West Nile, fièvre Q, toxoplasmose, cytomegalovirus, virus d'Epstein-Barr, encéphalite à tiques, brucellose, leptospirose). Le test IGRA («interferon-gamma-release assay»/Quantiferon®) était positif.

Question 2: Quel diagnostic ne semble pas expliquer le tableau?

- a) Lymphome
- b) Carcinome pulmonaire à petites cellules
- c) Tuberculose
- d) Sarcoïdose
- e) Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

L'hypermétabolisme plus marqué des adénopathies médiastino-hilaires par rapport au nodule pulmonaire

Tableau 1: Diagnostic différentiel des nodules pulmonaires fébriles (selon [3]).

Infections	Abscès pulmonaire, tuberculose, mycobactéries atypiques, histoplasmoses, coccidioidomycose, cryptococcose, blastomycose, aspergilliose, filariose, ascarirose
Néoplasies	Lymphome, carcinome pulmonaire, métastase
Origine inflammatoire	Sarcoïdose, vasculite, polyarthrite rhumatoïde

(«flip-flop fungus sign») est associée à une maladie granulomateuse dans la grande majorité des cas (91%) dont la cause la plus fréquente dans les zones endémiques est l'histoplasmosse (73%) [4]. Néanmoins un lymphome ne peut pas être exclu. Une néoplasie pulmonaire doit également être évoquée au vu de l'asymétrie des adénopathies hilaires et de la présence d'un nodule parenchymateux, même si la présence du «flip-flop fungus sign» rend ce diagnostic moins probable. L'exposition au tabac doit être investiguée pour suspecter un carcinome pulmonaire à petite cellule. Une tuberculose doit aussi être recherchée au vu de l'anamnèse, des symptômes, de l'imagerie et d'un test IGRA positif. La sarcoïdose ne peut pas être écartée du fait des symptômes systémiques et de la présence d'adénopathies hypermétaboliques. La pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* peut se manifester par un état fébrile et de la toux, néanmoins les adénopathies médiastino-hilaires et le nodule pulmonaire unique sont en défaveur.

Une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) et cytoponctions ganglionnaires guidées par ultrason («endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration» [EBUS-TBNA]) est revenu négatif pour le bilan microbiologique large, et la cytopathologie n'a pas révélé de cellules néoplasiques mais des lymphocytes représentatifs d'un ganglion lymphatique et l'absence de granulomes.

Question 3: Comment procéderiez-vous pour la suite?

- a) Nouveau traitement antibiotique empirique puis TDM thoracique de contrôle
- b) Médiastinoscopie avec biopsie-exérèse d'un ganglion
- c) Traitement fébrifuge et suivi clinique
- d) TDM thoracique de contrôle dans 3 mois
- e) Répéter la bronchoscopie

Un nouveau traitement antibiotique empirique ne nous semblait pas une option pertinente. Le diagnostic d'une néoplasie pulmonaire semblait peu probable mais un lymphome n'était pas écarté par la bronchoscopie EBUS. Le processus hautement hypermétabolique et donc très actif ne permettait pas une attitude expectative. La répétition de la bronchoscopie n'aurait probablement pas permis d'avancer raison pour laquelle nous avons réalisé une médiastinoscopie: l'examen histopathologique a montré une inflammation granulomateuse comportant parfois une nécrose centrale (voir fig. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne). Une amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour *Mycobacterium tuberculosis* sur le matériel frais est revenue négative. En présence de granulomes nécrosants et d'un test IGRA positif, une tuberculose active ne pouvait pas être exclue et un traitement empirique antituberculeux par isoniazide/rifampicine/

éthambutol/pyrazinamide (Rimstar®) a donc été introduit.

Question 4: Dans quelle lésion n'y a-t-il pas de granulomes nécrosants?

- a) Lymphome de Hodgkin
- b) Tuberculose
- c) Carcinome pulmonaire à petites cellules
- d) Infection fongique
- e) Sarcoïdose

Une réaction granulomateuse peut survenir dans de multiples pathologies y compris néoplasiques comme le lymphome de Hodgkin. Les granulomes nécrosants sont caractéristiques de la tuberculose mais ne sont pas spécifiques et peuvent également se retrouver dans des infections fongiques ou la sarcoïdose. Par contre, les granulomes nécrosants ne sont pas caractéristiques d'un carcinome à petites cellules.

La poursuite diagnostique imposait d'effectuer une coloration Grocott qui a mis en évidence des groupes de levures arrondies intra-cellulaires, de 3–4 µm, pseudo-encapsulées, parfois avec des bourgeonnements à base étroite (voir fig. S2 dans l'annexe joint à l'article en ligne).

Question 5: Quels sont les micro-organismes compatibles avec la morphologie décrite ci-dessus?

- a) *Histoplasma capsulatum*
- b) *Pneumocystis jirovecii*
- c) *Blastomyces dermatitidis*
- d) *Cryptococcus neoformans*
- e) *Paracoccidioides brasiliensis*

Les levures de *Pneumocystis jirovecii* sont en forme de croissant ou virgule sans bourgeonnement. L'image histologique est d'un matériel vacuolé éosinophile intra-alvéolaire, et pas d'une inflammation granulomateuse. Les spores de *Blastomyces dermatitidis* mesurent entre 8 et 15 µm et ont des bourgeonnements à base large. Les cryptocoques sont encapsulés (capsule mucoïde) et de taille variable. Les spores de *Paracoccidioides brasiliensis* ont une disposition spécifique radiaire de petits spores de 2–5 µm autour d'un «spore-parent» de 40 µm.

Dans notre cas, l'image histologique, l'histoire clinique et l'imagerie étaient en faveur d'une histoplasmosse qui n'a pas pu être documentée biologiquement: galactomannanes négatives, PCR panfongique ganglionnaire négative, sérologie négative, cultures pour champignons dimorphiques négatives. Cela est probablement dû au fait que ces techniques de détection ont un faible rendement et une sensibilité limitée.

Le traitement antituberculeux a donc été interrompu et nous avons débuté un traitement antifongique par itraconazole pour une durée totale de 10 semaines qui

fut très bien toléré avec résolution complète des symptômes. La TDM thoracique, effectuée 3 mois après la fin du traitement, montrait une excellente réponse avec disparition des adénopathies et diminution de la taille du nodule pulmonaire.

Discussion

L'histoplasmose est une infection fongique provoquée par le champignon dimorphique *Histoplasma (H.) capsulatum* qui est endémique sur le continent américain mais aussi dans certaines régions d'Afrique, d'Inde et d'Asie du Sud-Est. En Europe, l'histoplasmose reste rare mais elle a été déjà décrite en survenant de manière autochtone [5, 6].

Les symptômes et l'examen clinique de l'histoplasmose ne sont pas spécifiques et sa différenciation d'autres maladies infectieuses est souvent difficile. Un traitement antibiotique pour couvrir une pneumonie bactérienne acquise en communauté est souvent administré [7]. Le diagnostic différentiel de l'histoplasmose pulmonaire comprend aussi la tuberculose, la sarcoïdose et le cancer et des prélèvements tissulaires sont souvent nécessaires pour établir le diagnostic [8].

Le diagnostic définitif est confirmé par la culture microbiologique qui reste le «gold standard», avec démonstration du dimorphisme. Malheureusement, l'*H. capsulatum* est un champignon qui nécessite un temps excessivement long pour se développer en culture (2–6 semaines). Par contre, les analyses histologiques et cytologiques, avec la mise en évidence de levures, peuvent déjà orienter le diagnostic et permettre l'initiation d'un traitement [9, 10]. La PCR spécifique pour *H. capsulatum* ou la PCR panfongique (ciblant l'ADN ribosomal), réalisée directement sur les tissus prélevés, est aujourd'hui un moyen rapide et fiable pour valider le diagnostic. Les tests indirects, tels que la détection du galactomannane dans le sérum ou la sérologie, peuvent aussi aider. Le test antigénique urinaire a une meilleure sensibilité comparée au test sérique pour ce diagnostic (sensibilité 79–93% selon les études); la détection de l'antigène polysaccharidique

histoplasmique dans le LBA a aussi une bonne sensibilité (70–93%), mais ces tests ne sont souvent pas disponibles en dehors des régions endémiques [11].

L'amphotéricine B est le traitement de choix pour les formes graves ou pour l'infection disséminée alors que l'itraconazole est le traitement des formes légères ou comme relais après un traitement initial d'amphotéricine B [12].

Chez cette patiente, le diagnostic différentiel a été large et l'histoplasmose en a fait partie, après une visite dans une région endémique. La poursuite des investigations et le travail interdisciplinaire jusqu'à la réalisation d'un prélèvement tissulaire a été important et fut décisif afin d'éclaircir le diagnostic, guider le traitement et éviter de futures complications.

Disclosure statement

FL a déclaré avoir reçu des subventions de recherche de MSD, Pfizer, Novartis et des honoraires de conférencier de Gilead. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travellers. *N Engl J Med*. 2006;354:119–30.
- 2 Service de médecine de premier recours – DMCPRU – HUG. 2017. Fièvre au retour d'un voyage tropical.
- 3 Weinberger SE, McDermott S. Diagnostic evaluation of the incidental pulmonary nodule. Uptodate. <https://www.uptodate.com>.
- 4 Nagelschneider AA, Broski SM, Holland WP, Midthun DE, Sykes AM, Lowe VJ, et al. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;7(5):212–17.
- 5 Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, et al. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia*. 2020;185(5):843–65.
- 6 Schmiedel Y, Büchi AE, Berezowska S, Pöllinger A, Mühlethaler K, Funke-Chambour M. Autochthonous Case of Pulmonary Histoplasmosis, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(3):966–69.
- 7 Hage CA, Knox KS, Wheat LJ. Endemic mycoses: overlooked cases of community acquired pneumonia. *Respir Med*. 2012;106(6):769–76.
- 8 Wheat LJ, Conces D, Allen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(2):129–44.
- 9 Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:13–30.
- 10 Guemas E, Sobanska L, Demar M. Histoplasma capsulatum and Histoplasmosis: Current Concept for the Diagnosis. In: *Histoplasma and Histoplasmosis*. London, United Kingdom: IntechOpen, 2020 [Online]. Available: <https://www.intechopen.com/chapters/72531> doi: 10.5772/intechopen.92782
- 11 Azar MM, Hage CA. Laboratory diagnostics for Histoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2017;55(6):1612–20.
- 12 Azar MM, Hage CA. Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis. *Clin Chest Med*. 2017;38(3):403–15.

Correspondance:
Ruxandra-Dumitrita
Buzdugan
Institut de Pathologie
Romand
route de Denges 2
CH-1027 Lonay
rd.buzdugan[at]i-p-r.ch

Réponses:

Question 1: d. Question 2: e. Question 3: b. Question 4: c.
Question 5: a.

L'annexe est disponible en tant que document séparé sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08877>.