

Une ascite pneumologique chez un contrôleur de trains

Ha Mo Linh Lê (1), Patrick Gohy (1), Aude Schillaci (2), Didier Deltour (2), Andoni Laka (3), Patricia Schatt (4), Philippe Machiels (1)

Pulmonary ascites in a train controller

The diagnosis of peritoneal tuberculosis is often delayed, given that this clinical condition has become rare in developed countries, while its presentation often proves to be indolent, with non-specific clinical features. In addition, the tests used to diagnose peritoneal tuberculosis do not enable us to distinguish this pathology from other abdominal diseases. Ziehl-Neelsen staining and polymerase chain reaction (PCR) analysis are not always sensitive. Culture growth can take up to 2 months before yielding results. While quick alternative non-invasive tests, such as plasmatic adenosine deaminase levels, may prove useful for diagnosis, laparoscopy remains the gold standard for peritoneal tuberculosis, allowing for both direct examination and tissue sampling in view of culture and histologic analysis.

KEY WORDS

Belgium, peritoneal tuberculosis, ascites, laparoscopy, PCR, adenosine deaminase

Le diagnostic de la tuberculose péritonéale, dont l'incidence est encore rare en Belgique, est difficile étant donné l'apparition subaiguë, le caractère aspécifique des symptômes qui miment d'autres pathologies intra-abdominales et le manque d'outils diagnostiques. En effet, l'examen direct et la recherche par PCR ne sont que peu sensibles, et la culture ne se positive qu'après plusieurs mois. Le dosage de l'adénosine déaminase aide au diagnostic, mais le *gold standard* est la coelioscopie exploratrice, permettant de visualiser les lésions et de réaliser des biopsies ainsi qu'une culture sur le liquide d'ascite. Le traitement consiste en une quadrithérapie classique durant six mois.

OBSERVATION CLINIQUE

Mr D., âgé de 47 ans, se présente au Service des Urgences pour fièvre depuis dix jours. Dans ses antécédents, le patient a bénéficié d'une sigmoïdectomie laparoscopique suite à une diverticulite compliquée d'une fistulisation à la peau trois mois auparavant. Il s'agit d'un contrôleur de trains sur la ligne Zaventem-Bruxelles. Il n'a pas effectué de voyage récent en dehors de la Belgique.

Il présente de la fièvre avec des pics fébriles jusqu'à 38,9°C depuis une semaine, associée à des douleurs abdominales diffuses. Le patient se plaint de distension abdominale et d'alternance entre diarrhée et constipation. Il évoque également une inappétence sans perte pondérale associée.

L'examen clinique d'admission révèle une matité déclive importante des flancs sans hépato-splénomégalie. La biologie montre un taux de globules blancs totaux à 4.5 10³/L associé à une lymphopénie. On observe également une légère anémie normocytaire et normochrome avec un taux d'hémoglobine à 12 g/dL. On met en évidence un syndrome inflammatoire avec un taux de CRP à 17.5 mg/dL (VN 0 – 0.5 mg/dL). La fonction rénale, l'ionogramme, les enzymes hépatiques, la bilirubine, le taux de protéines et l'électrophorèse des protéines sont normaux. Les sérologies virales (HIV, hépatites A, B, C) sont négatives. Le patient est par ailleurs déjà immunisé contre l'EBV et le CMV. Les marqueurs oncologiques (CEA, CA 19.9, AFP) sont négatifs. Les anticorps FAN et ANCA sont également négatifs.

Le bilan iconographique comprend une radiographie du thorax sans particularité et un scanner abdominal montrant de l'ascite intra-abdominale et une infiltration de la graisse péritonéale avec présence de formations micro-nodulaires.

Une ponction d'ascite à visée diagnostique est réalisée, révélant un liquide citrin. La numération montre un taux de globules blancs totaux à 520/mm³ avec 40% de neutrophiles et 47% de lymphocytes. Le taux de globules rouges est à 580/mm³, la concentration de protéines dans l'ascite est de 42 g/L et le taux de LDH à 241 mU/mL (ratio ascite/sérum: 0.36). La culture aérobie et anaérobie est négative. L'acide lactique n'a pu être dosé. L'hypothèse d'une ascite néoplasique ou infectée est évoquée, au vu de la prédominance neutrophilique dans le liquide d'ascite.

Une antibiothérapie empirique à base de céphalosporine de deuxième génération (Céfuroxime) par voie intraveineuse est initiée aux urgences. L'évolution biologique et clinique est favorable pendant une semaine, cependant il persiste une ascite réfractaire nécessitant des ponctions évacuatrices à deux reprises à J7 et J14 de l'admission (J7 : GB 140/mm³ avec 6% neutrophiles and 60% lymphocytes, protéines 36 g/L, LDH 254 mU/L. J14: GB 340/mm³ avec 2% neutrophiles and 94% lymphocytes, protéines 30 g/L, LDH 231 mU/L, culture et examen direct restant négatifs). L'antibiothérapie à J7 est relayée par Céfotaxime (Claforan®) suite à un nouvel épisode fébrile avec hémocultures négatives.

La recherche étiologique se poursuit avec réalisation d'un bilan endoscopique qui se révèle non contributif. Devant l'absence de foyer primitif au syndrome infectieux, un PET scan est réalisé et montre un hypermétabolisme modéré du péritoine, de la queue du pancréas, et de multiples ganglions (médiastinaux, mammaires internes droits, sous-cutanés supradiaphragmatique, aortocaves, coeliaques, région obturatrice). Une échocoscopie est réalisée mais ne montre pas de pathologie pancréatique. La ponction du ganglion coeliaque révèle des placards irréguliers de cellules lymphoïdes et macrophagiques sans critère de malignité.

Il est alors décidé de réaliser une coelioscopie à visée exploratrice étant donné les arguments cliniques et iconographiques pour une pathologie péritonéale. La coelioscopie montre une importante quantité d'ascite séro-sanguine et des granulomes blanchâtres au niveau de la paroi péritonéale, avec visualisation d'adhérences entre le feuillet péritonéal et la paroi abdominale antérieure. Les résultats de la biopsie extemporanée mettent en évidence des granulomes inflammatoires avec présence de nécrose caséuse en leur centre, compatibles avec une infection à mycobactéries. La culture et l'examen direct d'ascite, de même que la culture de la biopsie restent néanmoins négatifs.

Vu la haute suspicion de tuberculose, un scanner thoracique est demandé, montrant des granulomes calcifiés au niveau para-hilaires droits et au niveau du lobe moyen.

Un test cutané à la tuberculine, une résonance magnétique de l'intestin grêle, trois expectorations matinales et des tubages gastriques sont également réalisés mais s'avèrent négatifs. Enfin, un frottis de la plaie chirurgicale suintante est pratiqué dont les résultats de la PCR et de la culture reviennent positifs pour un *Mycobacterium Tuberculosis* sensible au traitement classique. Suite aux résultats de

la PCR, une quadrithérapie est initiée à base d'isoniazide, ethambutol, rifampicine et pyrazinamide donnant une rapide amélioration clinique avec une résolution de l'ascite et de la fièvre, ainsi qu'une normalisation du syndrome inflammatoire biologique.

DISCUSSION

Le diagnostic de tuberculose péritonéale reste difficile dû au développement insidieux de la maladie, l'aspect aspécifique des symptômes et le manque d'outils diagnostiques rapides. Aussi, ce diagnostic est souvent peu suspecté dans nos régions et l'examen direct de même que la culture peuvent souvent se révéler négatifs (1). La plupart des publications proviennent par ailleurs de régions où l'affection tuberculeuse est endémique.

Il s'agit de la sixième localisation extra-pulmonaire de tuberculose, représentant ainsi 1 à 2% de toutes les localisations (2) L'atteinte péritonéale survient dans 30% en association avec une localisation pulmonaire (3). La tuberculose péritonéale est plus souvent présente chez les jeunes adultes ayant 30 à 40 ans (4).

L'incidence de la tuberculose péritonéale a pourtant augmenté ces dernières années dans les régions non endémiques suite à la migration des populations, au SIDA et aux traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, agents anti TNF). En Belgique, le rapport du FARES indique que l'incidence est de 8,6 par 100.000 habitants en 2014, ce qui correspond à une diminution de l'incidence par rapport à l'année précédente, et est l'incidence la plus basse enregistrée dans notre pays. L'incidence est plus élevée dans les grandes villes, notamment à Bruxelles, Liège et Anvers, qui comprennent des populations à risque. Bien que l'incidence soit plus élevée chez les patients jeunes dans la population générale, comme rapporté précédemment, on observe que la tuberculose atteint principalement les personnes de plus de 75 ans dans la population belge, avec une incidence quatre fois supérieure aux jeunes de moins de 15 ans (5).

Les autres facteurs favorisants comprennent la dialyse péritonéale, la cirrhose hépatique, le diabète sucré, les situations socio-économiques précaires, le traitement par injection de BCG dans le cancer de la vessie (1). Le diagnostic est d'autant plus difficile chez un patient sans facteurs de risque chez qui une tuberculose est rarement suspectée, comme c'est le cas de notre patient qui n'avait ni facteur favorisant une infection ou une réactivation de la maladie tuberculeuse, ni foyer primitif décelable autre que péritonéal.

La tuberculose péritonéale provient principalement d'une réactivation d'un foyer tuberculeux latent présent dans le péritoine, apparu au préalable par voie hématogène au départ d'un foyer pulmonaire. La contamination peut aussi se faire par voie hématogène d'une tuberculose pulmonaire active ou d'une forme miliaire (6). Il peut également y avoir une transmission par les organes adjacents (ovaires, trompes ovariennes), par ingestion de lait contaminé, ou une contamination directe du péritoine. Dans notre cas, le

patient exerce une activité professionnelle le mettant en contact direct avec une population potentiellement issue de régions où l'affection est endémique. Une transmission a donc pu se faire par inhalation de particules en premier lieu, avec réactivation d'un foyer péritonéal latent acquis par voie hématogène suite à un ancien foyer pulmonaire. Il n'y avait aucun argument pour une atteinte abdominale vu l'aspect macroscopique normale durant l'intervention ou postopératoire avec guérison classique de la fistule.

Il existe trois formes principales de tuberculose péritonéale, basées sur l'aspect macroscopique: la forme fibrosante avec un épaississement de l'omentum et un péritoine hyperhémie avec des nodules blanchâtres, la forme « plastique » où l'on retrouve de multiples adhérences avec des nodules jaunâtres et enfin la forme ascitique qui est la forme la plus fréquente (2).

Les signes et symptômes les plus communs sont la présence d'ascite, la douleur et la distension abdominales, la fièvre, les sueurs nocturnes, l'anorexie et la perte pondérale. On retrouve parfois d'autres caractéristiques comme la nausée, les vomissements ou une modification du transit intestinal. La présentation clinique de la tuberculose péritonéale est peu spécifique et a un caractère subaigu, ce qui contribue à la difficulté et au retard du diagnostic (1,4). Le diagnostic différentiel comprend la carcinomatose péritonéale, les maladies intestinales chroniques inflammatoires, le cancer colorectal et l'abcès profond (7).

Les résultats biologiques montrent classiquement un syndrome inflammatoire important et une anémie normocytaire et normochrome. Le taux de globules blancs est souvent normal mais une leucopénie ou une leucocytose peuvent être retrouvées. Une pancytopenie n'est pas rare. Une hypergammaglobulinémie polyclonale est également observée dans le cadre d'une tuberculose (1,4).

Le test cutané à la tuberculine et le test QuantiFERON détectent indirectement une infection tuberculeuse en évaluant la réponse des cellules T mémoires aux antigènes de *Mycobacterium Tuberculosis*. Le test cutané à la tuberculine est cependant peu spécifique chez les personnes ayant été vaccinées par la bacille de Calmette et Guérin et se montre peu sensible chez les patients présentant une anergie générale, notamment chez les patients immunodéprimés (5). Aussi, il n'est pas spécifique à la tuberculose active, mais indique simplement si le patient a été en contact avec le germe *Mycobacterium Tuberculosis* (4). Bien qu'il existe de faux positifs en présence de mycobactéries non tuberculeuses, le test QuantiFERON, mesurant la sécrétion d'interféron gamma par les cellules T, est plus spécifique que le test à la tuberculine car il évalue la réponse *in vitro* des cellules lymphocytaires aux antigènes du bacille de la tuberculose qui ne sont pas présents dans le vaccin ni dans les mycobactéries non tuberculeuses (5). Cette méthode n'est pas utilisée en routine mais pourrait servir au diagnostic dans les régions endémiques.

L'aspect du liquide d'ascite dans la tuberculose comprend certaines caractéristiques.

Il s'agit en général d'un liquide clair d'aspect citrin de type exsudatif à prédominance lymphocytaire. Le gradient de l'albumine sérique et ascitique est souvent inférieur à 11g/L et le taux de protéines totales est élevé (> 25g/L). Le taux de glucose est bas tandis que le ratio de LDH est élevé (1,4).

L'examen direct par coloration de Ziehl Neelsen a une valeur prédictive positive faible ; en effet, les résultats ne sont positifs que dans moins de 10% des cas, suite au caractère pauci-bacillaire de la tuberculose péritonéale (4,8). L'analyse par PCR est un test rapide permettant d'obtenir des résultats dans les 24 à 48 heures. Elle a une spécificité de 96% et une sensibilité de 90 à 100 % en cas de positivité de l'examen direct (9), mais celle-ci n'est que de 48 % lorsque l'examen direct est négatif. La sensibilité du test par PCR est donc faible puisque seulement 3 % des patients ont un examen direct positif. De même, la culture est souvent négative vu que le liquide d'ascite est peu bacillifère et son apport est limité par son délai important puisqu'il faut quatre à six semaines avant d'obtenir des résultats bactériologiques (1,4,9). On isole dans le liquide d'ascite principalement les mycobactéries du groupe *Mycobacterium Tuberculosis Complex* comme *M. tuberculosis*, *M. Bovis* ou *M. Africanum*, mais d'autres mycobactéries non tuberculeuses dites atypiques, présentes dans l'environnement et non pathogènes, peuvent occasionnellement être responsables d'une tuberculose péritonéale chez les patients à risque immunodéprimés (4).

La coelioscopie exploratrice est le *gold standard* afin de poser le diagnostic de tuberculose péritonéale. Sa spécificité et sa sensibilité sont très élevées (avec respectivement 93 % et 98 %) (9). Elle permet la visualisation macroscopique des lésions (présence de nodules péritonéaux, hyperhémie du péritoine, adhérences et ascite intrabdominale (10)), la mise en culture du liquide d'ascite et des biopsies péritonéales, et enfin la réalisation de biopsies montrant un aspect de granulomes caséifiés à l'histopathologie (1). Cependant, cette technique n'est pas toujours accessible dans les pays endémiques, retardant ainsi le diagnostic et la prise en charge. Le développement de techniques alternatives rapides et peu invasives permettraient d'améliorer la démarche diagnostique, la détection précoce et une meilleure prise en charge des patients (1).

L'adénosine déaminase (ADA) est une aminohydrolase qui convertit par déamination l'adénosine en inosine qui est nécessaire à la maturation et à la différenciation des cellules lymphoïdes. L'activité de cette enzyme est plus élevée dans les lymphocytes T et son dosage permet ainsi de différencier les cellules T des cellules B. La recherche du taux d'adénosine déaminase dans le liquide d'ascite peut donc servir d'outil diagnostique pour la tuberculose, avec une spécificité (100%) et sensibilité (92%) fort élevées en utilisant une valeur seuil à 39 UI/L. Le taux d'ADA peut être élevé en cas d'infection ou d'inflammation mais la valeur seuil utilisée est corrélée à la tuberculose péritonéale (11,12), permettant ainsi de différencier une ascite exsudative secondaire à une tuberculose péritonéale

d'une ascite sur carcinomatose péritonéale. Certaines études montrent cependant qu'une valeur seuil plus faible (21 UI/L) pourrait déjà permettre de distinguer l'étiologie de l'ascite (13). Cette pratique n'est malheureusement pas accessible en routine mais pourrait être utile dans les régions qui n'ont pas accès à la coelioscopie exploratrice (4). En Belgique, le dosage de l'ADA se fait à l'Hôpital Erasme (ULB) et au Centre Hospitalier Universitaire de Liège.

Le taux du CA-125 sérique est élevé dans la tuberculose péritonéale mais n'est pas spécifique à celle-ci ; en effet, il est majoré principalement dans le cancer ovarien mais également dans d'autres pathologies produisant de l'ascite comme la pancréatite, l'endométriose et certaines maladies auto-immunes. Ce dosage permet surtout de suivre l'activité du processus inflammatoire et la réponse thérapeutique, mais n'a pas de visée diagnostique. En effet, on observe une normalisation du taux de CA-125 sérique chez un patient tuberculeux après quatre mois de traitement antituberculeux (4,14).

Le traitement recommandé de la tuberculose péritonéale est la quadrithérapie à base de d'isoniazide, ethambutol, rifampicine et pyrazinamide durant 2 mois, suivie d'une bithérapie par isoniazide et rifampicine durant 4 mois, pour une durée totale de 6 mois (15). Certaines études ont rapporté une durée totale de 12 mois mais aucun bénéfice n'a été démontré (16). On observe une normalisation des anomalies biologiques ainsi que la résolution des symptômes durant les trois premiers mois de traitement (4). La tuberculose péritonéale peut se compliquer dans certains cas par une occlusion, une fistulisation ou une perforation. On retrouve également des complications plus tardives comme la fibrose rétropéritonéale ou la sténose urétérale (16).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La tuberculose péritonéale est un diagnostic difficile dû au développement insidieux de la maladie, au caractère peu spécifique des symptômes, au manque de sensibilité et de spécificité des outils diagnostiques non invasifs et suite à l'incidence relativement rare dans nos régions.
- Il faut évoquer le diagnostic de tuberculose chez les patients se trouvant dans les catégories à risque (statut socio-économique, statut immunitaire, immigration), mais également chez les patients non paupérisés et sans facteurs de risque présentant une ascite d'origine indéterminée. Une anamnèse approfondie et rigoureuse permet d'orienter le diagnostic.
- La mise en évidence d'une ascite lymphocytaire doit évoquer le diagnostic de tuberculose péritonéale.
- L'outil de référence pour le diagnostic est la coelioscopie exploratrice permettant la visualisation des lésions macroscopiques, la réalisation de biopsies, **l'analyse** par PCR et la mise en culture du liquide d'ascite et des biopsies péritonéales.
- Le traitement antituberculeux dure six mois et comprend une quadrithérapie durant deux mois puis une bithérapie pour quatre mois.

RÉFÉRENCES

1. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review : tuberculous peritonitis – presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005 ; 22 (8) : 685-700.
2. Mimidis K, Ritis K, Kartaliss G. Peritoneal tuberculosis, *Ann Gastroenterol* 2005; 18 (3) : 325-329.
3. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2012. Geneva : WHO ; 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf
4. Guirat A, Koubaa M, Mzali R, Abid B, Ellouz S, et al. Peritoneal Tuberculosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011 ; 35 : 60-69.
5. Rapports épidémiologiques du FARES (Fonds des affections respiratoires asbl) : Registre belge de la tuberculose 2014. <http://www.fares.be/fr/tbc-publications-rapports-epidemiologiques>.
6. Getahun H, Matteelli A, Chaisson E, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2015 ; 372 (22) : 2127-35.
7. Patel N, Amarapurkar D, Agal S, Banjal R, Julshrestha P, Pramanik S, et al. Gastrointestinal luminal tuberculosis : establishing the diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 19 (11): 1240-1246.
8. Chow KM, Chow VC, Szeto CC. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am J Surg* 2003 ; 185 (6) : 567-573.
9. Abdallah M, Larbi T, Hamzaoui S, Mezlini E, Harmel A, Ennafaa M, et al. Abdominal tuberculosis : A retrospective series of 90 cases. *Rev Med Interne* 2011 ; 32 : 212-217.
10. Apaydin B, Paksoy M, Bilir M, Bilir M, Zengin K, Sari-beyoglu K et al. Value of diagnostic laparoscopy in tuberculous peritonitis. *Eur J Surg* 1999 ; 165 (2) : 170-174.
11. Saleh M, Hammad E, Ramadan MM, Abd El-Rahman A, Enein AF. Use of adenosine deaminase measurements and QuantiFERON in the rapid diagnosis of tuberculous peritonitis. *J Med Microbiol* 2012 ; 61, (4) : 514–519.
12. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis : a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2006 ; 40 (8) : 705–710.
13. Kang SJ, Kim JW, Baek JH, Kim SH, Kim BG, Lee KL, et al. Role of ascites adenosine deaminase in differentiating between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis, *World J Gastroenterol* 2012, 18 (22) : 2837-2843.
14. Mas MR, Cömert B, Saglamkaya U, Yamanel L, Kuzhan O, Ateşkan U, et al. CA-125 ; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. *Dig Liver Dis* 2000 ; 32 (7) : 595-597.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE Clinical Guidelines 117 Tuberculosis : Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=13422>
16. Amouri A, Boudabbous M, Mnif L, Tahri N. Profil actuel de la tuberculose péritonéale : étude d'une série tunisienne de 42 cas et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2009 ; 30 : 215-220.

AFFILIATIONS

- (1) Clinique Notre-Dame de Grâce de Gosselies, Service de Médecine Interne
- (2) Clinique Notre-Dame de Grâce de Gosselies, Service de Chirurgie digestive
- (3) Clinique Notre-Dame de Grâce de Gosselies, Service d'Anatomopathologie
- (4) Clinique Notre-Dame de Grâce de Gosselies, Service de Laboratoire clinique