

Constellation de symptômes d'état fébrile, toux et perte de poids

Une toux trompeuse

Oriane Aebischer, Jean-William Fitting, Gérard Waeber

Service de médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne

Présentation du cas

Ce jeune patient de 36 ans, non tabagique, se présente chez son médecin traitant pour une toux sèche depuis 3 semaines associée à une baisse de l'état général, une sensation de chaud-froid (pas de température mesurée) et une dyspnée d'effort. L'examen clinique objective des râles crépitants en base droite. Le diagnostic de pneumonie communautaire est retenu et un traitement de clarithromycine est initié. L'état général et la dyspnée s'aggrave, motivant une nouvelle consultation chez son médecin traitant 2 jours plus tard. L'examen clinique est superposable, le laboratoire révèle un syndrome inflammatoire (leucocytes 11 G/l et CRP 46 mg/l) et la radiographie du thorax un infiltrat de la base droite. L'antibiothérapie de clarithromycine est poursuivie, avec ajout de co-amoxicilline. Aucune amélioration n'est notée après 5 jours d'antibiothérapie, motivant son hospitalisation. Le patient se plaint d'une dyspnée au moindre effort, une toux sèche sans expectoration ou hémoptysie, un état fébrile à 38,5°C sans frisson. L'examen clinique est non contributif. La radiographie du thorax (fig. 1) dévoile une condensation diffuse bibasale et un signe de la silhouette, des lignes réticulaires basales droites, ainsi qu'un émoussement des sinus costo-diaphragmatiques.



Figure 1: Radiographie du thorax à l'admission.

Question 1

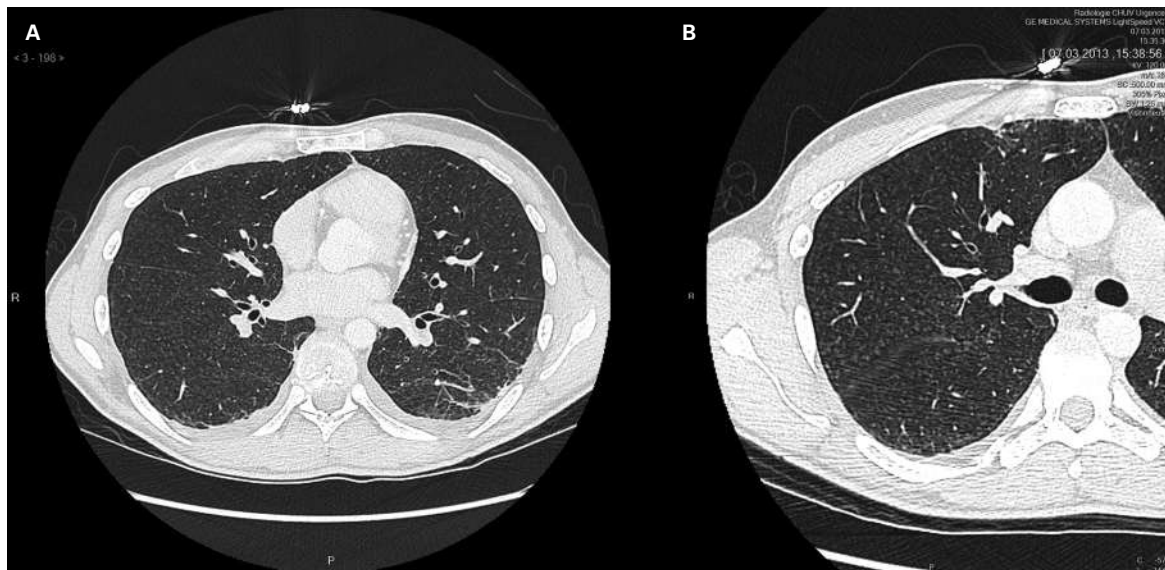
Lequel de ces examens ne fait pas partie du bilan initial?

- a) Culture d'expectoration
- b) Antigène urinaire pour le Legionelle et le Pneumocoque
- c) Hémocultures
- d) Test de dépistage HIV
- e) Bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire

Le diagnostic de pneumonie communautaire est retenu en présence d'une toux, dyspnée, état fébrile et infiltrat radiologique. Lors du bilan initial, une culture d'expectoration et des hémocultures sont effectuées et sont stériles; l'antigène urinaire pour le Legionelle et le Pneumocoque est négatif. Le test de dépistage HIV est négatif. L'évolution est favorable sous traitement de co-amoxicilline intraveineuse et clarithromycine, avec résolution de l'état fébrile, nette amélioration de la dyspnée et de la toux, ainsi qu'une amélioration radiologique avec diminution de la condensation bibasale (fig. 2). La bronchoscopie avec prélèvement bactériologique fut jugée inadéquate à ce stade. Le patient rentre alors à domicile. L'évolution est malheureusement défavorable, avec récurrence d'état fébrile, une toux sèche et une dyspnée au moindre effort. Le patient rapporte également une perte de poids de 5 kg en 3 semaines, des sudations nocturnes et une asthénie nouvelle. Le patient signale



Figure 2: Radiographie du thorax à la sortie.



Figures 3A et B: CT thoracique: micronodules prédominant dans les champs inférieurs.

que son épouse présente une adénopathie sous-mandibulaire depuis 24 heures et va également consulter son médecin ce jour. L'anamnèse ne révèle aucun contactage particulier; aucun contact avec des animaux ou exposition professionnelle particulière. Le patient mentionne un voyage au Congo d'une durée de 4 semaines il y a 2 ans. L'examen clinique est non contributif.

Question 2

Quel examen complémentaire vous semble le moins pertinent à ce stade?

- a) un laboratoire (FSS et CRP)
- b) un scanner thoracique
- c) un PET-CT
- d) recherche de BAAR dans trois expectorations consécutives et un TB-spot
- e) une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire et biopsie transbronchique

Le laboratoire montre la persistance d'un syndrome inflammatoire (leucocytes 27 G/l, CRP 24 mg/l). Une néoplasie pulmonaire est évoquée, mais semble moins probable qu'une tuberculose devant cette constellation de symptômes, surtout chez un patient ayant voyagé en Afrique, un PET-CT n'est donc pas effectué. Trois expectorations consécutives avec recherche de BAAR sont négatives. Le bilan est complété par un CT thoracique (fig. 3A et B) qui dévoile des micronodules, avec une prédominance dans les champs inférieurs, des épanchements pleuraux bibasaux et une atelectasie latéro-basale gauche.

Devant ces images radiologiques, le diagnostic de tuberculose miliaire est suspecté et un lavage bronchoalvéolaire est effectué. Voici la répartition: 41×10^6 cel-

lules, avec 39% de lymphocytes (norme <12%), 35% de neutrophiles (norme <3%), 23% macrophages (norme >85%), 0% d'éosinophiles (norme <0,5%) et 3% cellules bronchiques (norme <10%). La cytopathologie met en évidence une discrète inflammation chronique, absence de signe de malignité, de granulome et de BAAR. La PCR *Mycobacterium tuberculosis* et le TB-spot sont négatifs. Au vu de la distribution centrolobulaire des micronodules, ainsi que de la PCR négative pour *Mycobacterium tuberculosis* et un TB-spot négatif chez un patient immunocompétent, le diagnostic de tuberculose peut être raisonnablement exclu.

La distribution des micronodules peut orienter le diagnostic. Une distribution aléatoire évoque une tuberculose miliaire, une miliaire carcinomateuse ou une miliaire infectieuse. Alors qu'une distribution périlymphatique évoque le diagnostic différentiel de sarcoïdose, silicose et lymphangite carcinomateuse. Enfin, une distribution centrolobulaire, comme chez notre patient, évoque une bronchiolite infectieuse ou inflammatoire [1].

Le patient étant jeune et en bon état général, il est décidé de poursuivre les investigations en ambulatoire. 48 heures après son retour à domicile, il revient en consultation et rapporte une nouvelle récurrence, avec réapparition d'une toux sèche et d'un état fébrile.

Question 3

A ce stade, vous souhaitez effectuer?

- a) une nouvelle anamnèse
- b) un bilan immunologique
- c) un bilan allergologique
- d) une biopsie de moelle osseuse
- e) un PET-CT

Au vu de l'apparition de symptômes lors de chaque retour à domicile, avec amélioration pendant le séjour hospitalier, une pneumopathie d'hypersensibilité est suspectée. L'anamnèse est reprise une nouvelle fois; le patient se souvient alors de l'achat récent d'un humidificateur, précédant le début de ses symptômes.

Question 4

Quelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques effectuez-vous chez ce patient?

- a) prélèvements microbiologiques sur l'humidificateur
- b) dosage des anticorps spécifiques (précipitines) à l'antigène d'humidificateur
- c) éviction de l'humidificateur
- d) instauration d'une corticothérapie

Aucun critère diagnostique n'a été validé pour la pneumopathie d'hypersensibilité. Cependant six facteurs prédictifs ont été identifiés par Lacasse [2]: exposition à un antigène, précipitines positives, épisodes récurrents, râles crépitants fins à l'inspiration, symptômes apparaissant dans les 4 à 8 heures après l'exposition, perte de poids. Chez ce patient, les anticorps spécifiques (précipitines) à l'antigène d'humidificateur sont positifs, les 6 critères de Lacasse sont donc remplis. En présence des 6 facteurs prédictifs, la probabilité d'une pneumopathie d'hypersensibilité est de 98%. De plus, les examens radiologiques et le lavage broncho-alvéolaire sont compatibles. Une éviction stricte de l'humidificateur est effectuée et une corticothérapie est introduite en raison de l'atteinte subaiguë. L'évolution est rapidement favorable, avec une résolution complète des symptômes.

Discussion

La pneumopathie d'hypersensibilité, également appelée alvéolite allergique extrinsèque, est une inflammation granulomateuse non nécrosante causée par l'exposition répétée à un antigène [1].

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type III et de type IV. Après un premier contact sensibilisant, formation de complexes immuns, soit des anticorps circulants IgG (également appelés précipitines) associés à des antigènes. Les complexes immuns précipitent dans le parenchyme pulmonaire et activent le complément, ce qui entraîne une activation de cellules inflammatoires et la sécrétion de cytokines. La sécrétion de cytokines entraîne l'activation spécifique des macrophages et des lymphocytes T. La réaction inflammatoire est responsable des lésions tissulaires.

Le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité est affirmé en présence de critères cliniques, biologiques, radiologiques, ainsi qu'un lavage broncho-alvéolaire compatible.

Une anamnèse détaillée doit être effectuée, comprenant notamment l'exposition professionnelle et l'exposition au domicile du patient, afin d'identifier le facteur déclenchant.

Les manifestations cliniques sont aspécifiques: dyspnée, toux, symptômes grippaux, inconfort thoracique et perte de poids. Devant la constellation de symptômes d'état fébrile, toux et perte de poids, les diagnostics de tuberculose et de néoplasie ont été évoqués chez notre patient. A noter que la perte de poids fait partie des manifestations cliniques de la pneumopathie d'hypersensibilité, notamment des facteurs prédictifs de Lacasse.

A l'examen clinique, on retrouve le plus fréquemment un état fébrile et des râles crépitants fins, occasionnellement des sibilances et des ongles en verre de montre. La présence d'anticorps (précipitines) contre un antigène spécifique est un argument en faveur du diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité. A noter toutefois de nombreux faux positifs, témoignant un contact avec l'antigène spécifique, mais sans maladie associée. Des faux négatifs sont également possibles, en raison de taux de précipitines faibles (par exemple lors de corticothérapie) ou d'identification erronée du facteur déclenchant.

La radiographie du thorax peut démontrer des opacités bilatérales, typiquement au lobe moyen et inférieur dans les formes aiguës, un infiltrat réticulonodulaire dans les formes subaiguës, et un infiltrat réticulaire dans les formes chroniques. Les anomalies au CT sont présentes dans environ 90% des cas, mais sont très variables. L'anomalie la plus fréquemment retrouvée est des micronodules centrolobulaires flous. Dans la forme subaiguë, on retrouve des opacités en verre dépoli diffus, ainsi qu'un aspect en mosaïque sur les coupes réalisées en expirium causé par le piégeage respiratoire (*air trapping*). Dans la forme chronique, on retrouve des réticulations, des bronchectasies de traction, et plus rarement des images en rayon de miel [3]. Dans la forme subaiguë l'atteinte prédomine aux lobes inférieurs, alors que dans la forme chronique l'atteinte prédomine aux lobes moyen et supérieur.

Les fonctions pulmonaires ne permettent pas de différencier la pneumopathie d'hypersensibilité des autres pathologies pulmonaires interstitielles. Elles sont effectuées pour déterminer le degré d'atteinte de la maladie. L'atteinte restrictive, associée à une diminution de la DLCO, est la plus fréquente [4].

Correspondance:
 Dr Oriane Aebischer
 Service de Médecine Interne
 CHUV
 CH-1011 Lausanne
 oriane.aebischer[at]chuv.ch

Au lavage broncho-alvéolaire, on retrouve typiquement une lymphocytose. A noter que lors de la phase aiguë on retrouve une neutrophilie pendant environ une semaine. Le rapport CD4/CD8 est augmenté dans la phase aiguë et chez les non-fumeurs, et il est diminué dans la phase chronique et chez les fumeurs [5]. Chez notre patient, la répartition du lavage broncho-alvéolaire avec une lymphocytose et une neutrophilie peut s'expliquer par l'atteinte subaiguë (symptômes présents depuis 2 à 3 semaines) combinée à une atteinte aiguë (examen effectué quelques jours après une exposition antigénique).

La biopsie transbronchique révèle classiquement des granulomes non caséux, avec un infiltrat lymphocytaire péribronchiolaire, par opposition à la sarcoïdose où l'infiltrat est lymphangitique. Dans les atteintes chroniques, on retrouve de la fibrose [6].

La pierre angulaire du traitement des pneumopathies d'hypersensibilité est l'éviction du facteur déclenchant. La persistance de l'exposition au facteur déclenchant est un facteur de risque pour développer une atteinte chronique, avec une fibrose pulmonaire.

Les corticoïdes sont indiqués dans les cas subaigus, chroniques et sévères. La dose usuelle est de 1 mg/kg/j de prednisone. La corticothérapie améliore le tableau clinique et fonctionnel (fonctions pulmonaires, anomalies radiologiques), mais ne modifie pas le pronostic à long terme [6]. L'amélioration clinique a généralement lieu en quelques jours et la corticothérapie peut être sevrée rapidement.

L'identification de l'agent responsable est crucial pour le diagnostic et le traitement. Dans ce cas clinique, une anamnèse rigoureuse et répétée était nécessaire pour poser le diagnostic.

Financement / Conflits d'intérêts potentiels

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- 1 Pralong J-A, Rochat T, Montet X et al. Pneumopathies interstitielles diffuses: corrélation clinico-radiologique. *Rev Med Suisse* 2009;5:2336-2343
- 2 Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:952-958.
- 3 Silva CI, Churg A and Müller N. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188:334-344
- 4 Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2012; 142(1):208-217.
- 5 Bourke S.J., Dalphin J.C., Boyd G. et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl 32, 81-92
- 6 Agache I, Rogozza L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clinical and Translational Allergy* 2013; 3:5

Réponses

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