

L'anamnèse fournit des indications sur la cause

# Pneumonie persistante chez une femme en temps de COVID

Helena Sala<sup>a</sup>, médecin diplômée; Dr méd. Peter M. Messer<sup>b</sup>; Dr méd. Lilian Junker<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Klinik, Spital STS AG Thun, Thun; <sup>b</sup> Radio-Onkologie Berner Oberland AG, Thun

## Rapport de cas

Une patiente âgée de 51 ans a été adressée en urgence par le médecin de famille en raison d'une suspicion de COVID-19 avec dyspnée d'effort, toux d'irritation, tachycardie, sensation de soif accrue et accès de sueur récidivants depuis cinq jours.

L'examen clinique était normal. Les analyses biochimiques ont révélé un taux de CPR (protéine C réactive) légèrement accru (40 mg/l), une neutrophilie minimale (6,3 G/l) et une lymphopénie (0,9 G/l) en présence d'un nombre globalement normal de leucocytes. La radiographie thoracique a mis en évidence des diminutions de transparence dans le lobe supérieur gauche et la lingula, avec une configuration arrondie des consolidations (fig. 1).

## Question 1

Quel examen complémentaire est alors le moins indiqué?

- a) Tomodensitométrie thoracique
- b) PCR SARS-CoV2
- c) Bronchoscopie
- d) Cultures sanguines
- e) Analyse salivaire

Pour exclure un foyer pulmonaire arrondi, une tomodensitométrie (TDM) thoracique a été réalisée en complément. Celle-ci a révélé des infiltrats dans le lobe supérieur et sur de petites surfaces dans le lobe inférieur à gauche ainsi qu'au niveau de la lingula (fig. 2A, 2B).

Le frottis SARS-CoV2 était négatif. Des échantillons de sang et de salive ont été prélevés pour une culture sanguine et un examen micro-

biologique. Nous avons interprété le résultat comme une pneumonie du côté gauche.

## Question 2

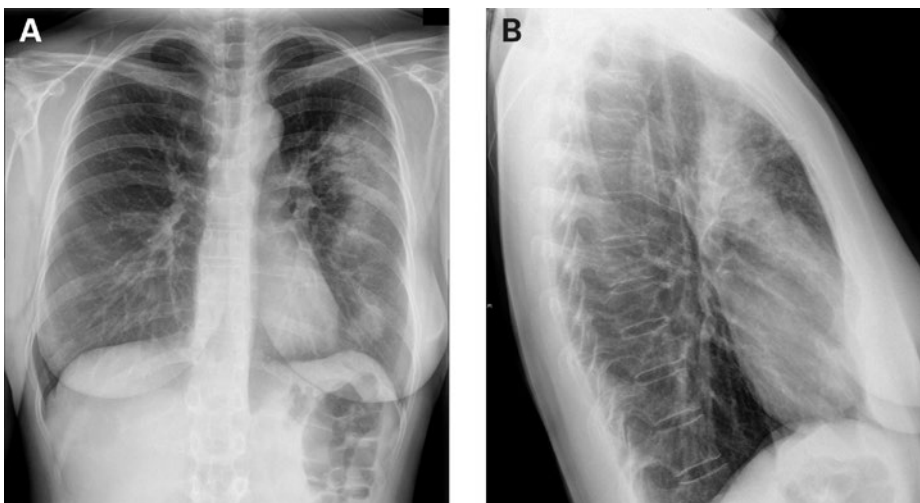
Quel antibiotique doit initialement être administré?

- a) Azithromycine
- b) Amoxicilline / acide clavulanique
- c) Doxycycline
- d) Ceftriaxone
- e) Lévofloxacine

Au vu des infiltrats étendus, un traitement intraveineux par amoxicilline/ acide clavulanique a été débuté conformément à la recommandation de la Société Suisse d'Infectiologie en cas de pneumonie acquise en communauté. Le jour suivant, la patiente, présentant un bon état général et des symptômes régressifs, a pu rejoindre son domicile où le traitement a été poursuivi oralement. Le traitement antibiotique a été suivi pendant au total sept jours.

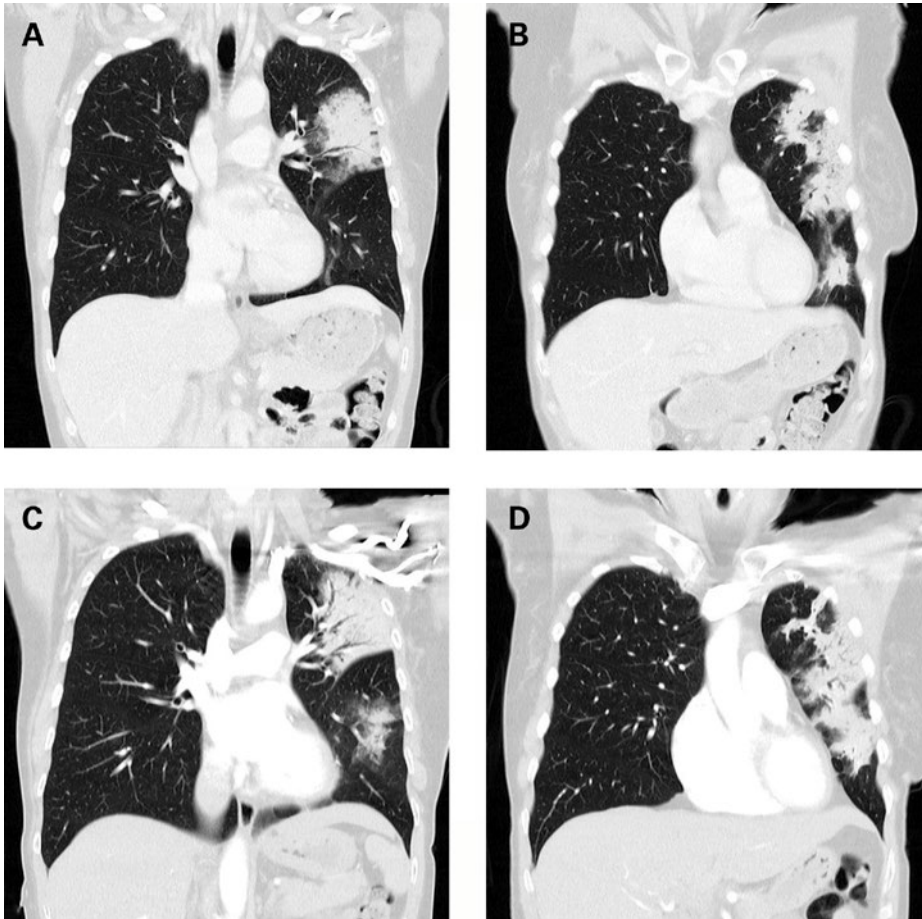
Une consultation autonome d'urgence a eu lieu une semaine après la sortie en raison de l'augmentation de la toux irritative et la dyspnée d'effort depuis deux jours ainsi que de températures corporelles subfébriles le soir. L'examen clinique n'a révélé aucune anomalie. Les analyses biochimiques indiquaient encore un taux légèrement accru de CPR (52 mg/l). Les symptômes ont été interprétés, sans autre examen, comme une toux d'irritation post-pneumonique et traités en ambulatoire par des gouttes de codéine.

Cinq jours plus tard, c'est-à-dire près de deux semaines après la consultation initiale, le médecin de famille a à nouveau adressé la patiente en présence d'une toux persistante ainsi que fièvre, sueurs nocturnes et fatigue croissante. L'examen



**Figure 1:** Radiographie thoracique lors de la première admission à l'hôpital (A: antérieure-postérieure, B: latérale): diminution de la transparence dans le lobe supérieur du poumon gauche et la lingula.

## Quel est votre diagnostic?



**Figure 2:** Tomodensitométrie thoracique. Lors de la première admission à l'hôpital (A, B): infiltrat dans les lobes supérieur et inférieur du poumon gauche et la lingule. Deux semaines plus tard (C, D): Augmentation de la taille des infiltrats du côté gauche.

clinique a uniquement mis en évidence des râles dans la partie supérieure du poumon gauche; la saturation transcutanée en oxygène à l'air ambiant était normale. Sur le plan biochimique, le taux accru de CRP (43 mg/l) persistait, sans leucocytose. Les cultures sanguines, qui avaient été réalisées lors de la première consultation, demeuraient stériles et aucun germe pathogène n'a été mis en évidence dans la salive.

### Question 3

Quelle devrait être la prochaine étape?

- Répétition de la TDM thoracique
- Elargissement de l'anamnèse
- Début d'un traitement antibiotique plus large
- Bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire et biopsies transbronchiques
- Tout

La nouvelle TDM a mis en évidence des infiltrats pulmonaires de taille progressive du côté gauche (fig. 2C, 2D), de sorte qu'un traitement antibiotique par ceftriaxone en intraveineuse et clarithromycine par voie orale a été débuté.

Un interrogatoire plus poussé a révélé qu'un carcinome mammaire à gauche avait été diagnostiqué huit mois auparavant, entraînant une

tumorectomie et une lymphadénectomie sentinelle, une hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ainsi qu'une irradiation mammaire intégrale de 50 Gy et surimpression dans la région tumorale primaire de 10 Gy. Les doses de tolérance à l'irradiation des poumons et du cœur (V20 pour les poumons pas plus de 25–30) n'ont pas été dépassées: V20 avec une charge médiane des deux poumons de 3,6% (V20 = volume pulmonaire [volume pulmonaire total moins volume tumoral] irradié à une dose >20 Gy). Lors des examens cliniques de suivi après achèvement de la radiothérapie, la patiente demeurait exempte de symptômes.

### Question 4

Tous ces éléments font partie du diagnostic différentiel, sauf:

- Pneumonie bactérienne
- Métastases du carcinome mammaire
- Pneumonite après radiothérapie
- Pneumonie organisée
- Alvéolite allergique extrinsèque

En présence de l'évolution mentionnée ci-dessus ainsi que de l'augmentation constatée à la TDM des consolidations dans le poumon gauche et en

l'absence de réaction au traitement antibiotique, une bronchoscopie a été réalisée pour approfondir le diagnostic. En termes de diagnostic différentiel, nous avons pensé à un agent pathogène bactérien, une néoplasie ou une conséquence de l'irradiation. La bronchoscopie a révélé des rapports normaux. L'examen histologique des biopsies transbronchiques a mis en évidence une inflammation interstitielle de faible degré du parenchyme pulmonaire avec présence focale de corpuscules de Masson (prolifération de myofibroblastes sous forme de bourgeons mésenchymateux coniques dans les alvéoles), représentant une caractéristique histologique typique d'une pneumonie organisée (PO). Aucun germe pathogène n'a pu être mis en évidence. Il n'y avait aucune indication de déclencheurs médicamenteux puisque le seul médicament pris (tamoxifène) ne provoque pas de PO selon le «The Drug-Induced Respiratory Disease Website» (<https://www.pneumotox.com>) [1], de sorte que la radiothérapie adjuvante du sein gauche achevée 20 semaines auparavant était la cause primaire envisagée. En cas d'alvéolite allergique extrinsèque, des opacités en verre dépoli plutôt prononcées au niveau apical bilatéral seraient attendues.

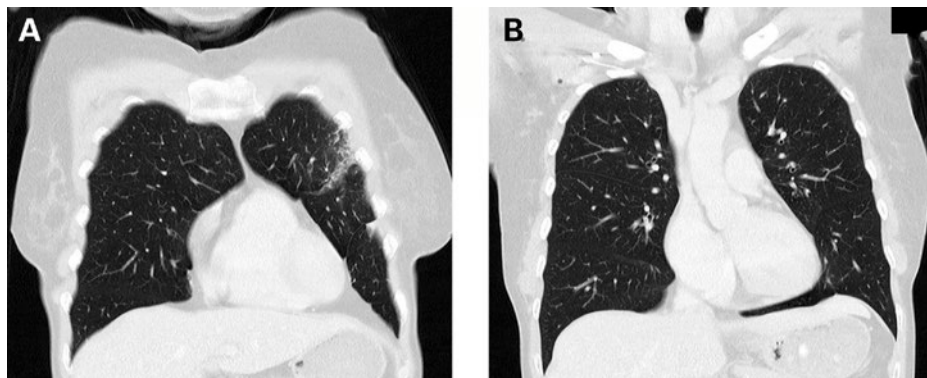
### Question 5

Quel est le traitement de première intention?

- Approche observationnelle
- Traitement antibiotique prolongé
- Stéroïdes systémiques
- Stéroïdes par inhalation
- Inhalation de LABA («long-acting beta2-agonists») / LAMA («long-acting muscarinic antagonists»)

Après établissement du diagnostic de PO, le traitement antibiotique a été arrêté et une prophylaxie de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* a été débutée par 50 mg de prednisone par jour (0,75 mg/kg de poids corporel) associés à la sulfaméthoxazole/triméthoprime (3×/semaine). La dose initiale de stéroïdes a été maintenue pendant quatre semaines et, en présence d'une régression des symptômes pulmonaires, diminuée progressivement sur 24 semaines. Ni les produits d'inhalation, ni les antibiotiques ne sont indiqués pour le traitement de la PO. Une approche observationnelle n'est pas non plus recommandée chez la patiente manifestement symptomatique.

Six semaines après le début du traitement stéroïdien systématique, seule une légère dyspnée persistait. Vingt semaines après le début de la prise de prednisone, entre-temps dosée à 10 mg par jour, la tomodensitométrie (fig. 3A, 3B) a montré une guérison presque complète des infiltrats, en présence d'une légère baisse subjective de performance.



**Figure 3:** Tomodensitométrie thoracique cinq mois après la première manifestation (A, B): petites opacités réticulaires dans la partie antérieure du lobe supérieur du poumon gauche.

## Discussion

La PO est une forme de pneumopathie interstitielle. La PO survient en raison d'une réaction inflammatoire à une lésion pulmonaire aiguë. La distinction est faite entre une pneumonie organisée secondaire (POS) et une pneumonie organisée cryptogénique (POC). Le déclencheur initial supposé est un dommage épithélial alvéolaire, suivi d'une fuite de protéines plasmatiques avec recrutement de fibroblastes et formation consécutive de fibrine dans l'espace alvéolaire [2]. Il s'agit d'une pneumopathie rare dont l'épidémiologie n'est pas bien documentée; le taux d'incidence d'une étude islandaise approche 2/100 000 habitants [2]. Les personnes concernées présentent des symptômes compatibles avec une pneumonie bactérienne (fièvre, toux, dyspnée, fatigue, inappétence et sueurs nocturnes). Les déclencheurs incluent les infections virales ou bactériennes, médicaments et maladies rhumatismales ainsi que les réactions à un autre processus pulmonaire tel qu'un abcès, une néoplasie ou une irradiation. Lorsque le déclencheur peut être identifié, il doit être traité ou éliminé. Plus de 50% des PO sont toutefois catégorisées comme cryptogéniques [2].

La différenciation avec une pneumonie bactérienne est primordiale pour le traitement. Le diagnostic d'une pneumonie organisée induite par radiation (RIOP) chez les patientes après radiothérapie mammaire réussie au cours des douze derniers mois peut être établi selon les critères diagnostiques de Crestani et al. [3]: 1. radiothérapie dans un délai de douze mois, 2. symptômes respiratoires ou généraux persistant généralement pendant au moins deux semaines, 3. infiltrats pulmonaires en-dehors du champ de radiation et 4. aucun autre déclencheur identifiable. La mise en évidence histologique de corpuscules de Masson dans les biopsies transbronchiques et/ou une répartition cellulaire concordante dans le lavage des alvéoles bronchiques – c'est-à-dire une population cellulaire mixte avec augmentation du nombre des lymphocytes et des gra-

nulocytes neutrophiles et éosinophiles – étaient davantage ce diagnostic.

Une PO après irradiation mammaire survient chez 1–3% des patientes [4]. Elle se manifeste généralement dans les six mois suivant la fin de la radiothérapie, mais peut encore survenir au bout d'un an [4]. Il n'existe aucun facteur de risque univoque. L'étendue de l'irradiation et la dose n'ont apparemment aucune influence sur le taux d'incidence [4]. Dans la publication de Katayama et al., une accumulation a toutefois été observée en cas d'âge >50 ans et d'hormonothérapie (telle que par tamoxifène) durant la radiothérapie [5]. Dans l'étude réalisée par Murofushi et al., cela était le cas à un âge >52 ans [6]. L'influence d'une hormonothérapie est controversée et n'a pas pu être mise en évidence dans toutes les études. Il semble que celle-ci ne doive pas être interrompue avant l'irradiation. Globalement, toute corrélation reste néanmoins ouverte au vu du faible nombre de cas [4–6]. Comparativement à une pneumonite radique, la PO associée à une irradiation mammaire est plus rare (1–9% versus 1–3%), mais survient, à l'inverse, indépendamment de la dose de radiation et peut aussi se situer en-dehors du champ de rayonnement [3]. Le V20 de notre patiente se trouvait dans la tranche inférieure avec 3,6% [7].

Le traitement d'une RIOP consiste, comme celui de la POC, en une administration de prednisone à un dosage initial de 0,75–1,00 mg/kg de poids corporel pendant quatre à huit semaines, avec réduction lente sur une période de six à douze mois [8]. En cas d'intolérance aux stéroïdes systémiques avec effets indésirables prononcés ou en l'absence de réponse thérapeutique, d'autres médicaments immunomodulateurs (p. ex. cyclophosphamide, ciclosporine ou azathioprine) peuvent être utilisés [8]. Chez les patientes oligosymptomatiques et lorsque l'atteinte pulmonaire est moindre, une approche expectative est possible [8].

Le taux de récurrence de la POC après fin du traitement est élevé et atteint jusqu'à 50% – avec toutefois une bonne réponse thérapeutique à

un nouveau traitement par prednisolone. Le taux de récurrence exact de la RIOP reste incertain en raison du faible nombre de cas [3, 4, 8].

## Réponses

**Question 1: c. Question 2: b. Question 3: e. Question 4: e. Question 5: c.**

## Correspondance

Helena Sala  
Medizinische Klinik  
Spital STS AG Thun  
Krankenhausstrasse 12  
CH-3600 Thun  
helena.sala[at]spitalstsag.ch

## Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

## Remerciements

Nous remercions le Dr méd. Thomas Zehnder, de la clinique médicale de l'hôpital de Thoun, pour l'examen critique de l'article.

## Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts potentiel.

## Références

- 1 Pneumotox online / Department of Pulmonary and Intensive Care University Hospital Dijon France [Internet]. Dijon: The drug-induced respiratory disease website – Tamoxifen. c2012 [cited 2021 Dez. 20]. Available from: <https://www.pneumotox.com/drug/view/300/tamoxifen>.
- 2 Gudmundsson G, Sveinsson O, Isaksson HJ, Jonsson S, Frodadottir H, Aspelund T. Epidemiology of organizing pneumonia in Iceland. *Thorax*. 2006;61(9):805–8.
- 3 Crestani B, Valeyre D, Roden S, Wallaert B, Dalphin JC, Cordier JF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM-O-P). *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1929–35.
- 4 Sato H, Ebi J, Tamaki T, Yukawa A, Nakajima M, Ohtake T, et al. Incidence of organizing pneumonia after whole-breast radiotherapy for breast cancer, and risk factor analysis. *J Radiat Res*. 2018;59(3):298–302.
- 5 Katayama N, Sato S, Katsui K, Takemoto M, Tsuda T, Yoshida A, et al. Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conservative therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1049–54.
- 6 Murofushi KN, Oguchi M, Goshu M, Kozuka T, Sakurai H. Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) syndrome in breast cancer patients is associated with age. *Radiat Oncol*. 2015;10:103.
- 7 Fumagalli G, Sanguinetti CM. Cryptogenic organizing pneumonia after radiotherapy for breast cancer. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(6):432–6.
- 8 AU Wells, N Hirani, on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63(Suppl V):v28–v30.



**Helena Sala, médecin diplômée**  
Medizinische Klinik,  
Spital STS AG Thun, Thun