

Une pneumonie d'hypersensibilité mimant une tuberculose miliaire chez un patient traité par anti-TNF α : à propos d'un cas de diagnostic difficile

Hypersensitivity pneumonitis mimicking miliary tuberculosis in a patient with history of recent TNF inhibitor use

RAIMO M.¹, COUTURIER B.², NOLARD N.³, BONDUE B.³ et DE VUYST P.³

¹Service de Médecine interne, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

²Service de Médecine interne, CUB - Hopital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

³Service de Pneumologie, CUB - Hopital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La pneumopathie d'hypersensibilité (PH) est une maladie complexe et hétérogène pour laquelle il manque actuellement de critères standardisés tandis que les guidelines les plus récentes suggèrent des algorithmes diagnostiques centrés sur la discussion multidisciplinaire. Le CT scanner haute résolution (HRCT), le lavage bronchoalvéolaire (LBA) et les biopsies trans-bronchiques (BTB) intègrent le raisonnement du clinicien au même titre que l'anamnèse et l'examen clinique.

Nous rapportons le cas d'un patient chez qui l'approche multidisciplinaire a été résolutive au vu des multiples éléments diagnostiques confondants. Un homme de 31 ans originaire du Maghreb, précédemment traité par adalimumab dans le cadre d'une maladie de Crohn, a eu un diagnostic de tuberculose miliaire posé sur la base de symptômes respiratoires (dyspnée, toux productive) et systémiques (transpirations nocturnes, pyrexie, perte de poids) et d'un d'infiltrat micronodulaire au CT scanner thoracique. Lors de la récurrence des symptômes, la recherche diagnostique a été initialement rendue difficile par les résultats contradictoires du LBA, à prédominance neutrophilique et par l'absence d'images typiques au HRCT. Une nouvelle exposition à l'agent suspecté responsable, l'*Amyloporia xantha*, ubiquitaire dans l'appartement, a déterminé l'apparition de signes biologiques et radiologiques plus classiquement associés à la PH. La discussion collégiale au fil de l'hospitalisation a permis de confirmer le diagnostic et l'amélioration clinique après éviction de l'antigène.

Rev Med Brux 2023; 44 : 216-220

Doi : 10.30637/2023.22-012

Mot-clés : pneumopathie d'hypersensibilité, diagnostic, adalimumab, tuberculose miliaire

ABSTRACT

Hypersensitivity pneumonitis is a complex and heterogeneous disorder that lacks diagnostic standardized criteria and for which the most recent guidelines foresee diagnostic algorithms based on multidisciplinary discussions. Complementary examinations such as high-resolution CT scan (HRCT), bronchoalveolar lavage (BAL) and transbronchial biopsies (TBLB) are as effective as history taking and clinical examination in supporting the clinician's thought process towards the diagnosis.

We report the case of a patient for whom a multidisciplinary approach has been fundamental for the resolution of the case itself, given the multiple deceptive diagnostic elements. A 31-year-old male patient from Maghreb, previously treated with *adalimumab* for Crohn's disease, was diagnosed with miliary tuberculosis based on respiratory (dyspnea, productive cough), and systemic symptoms (night sweating, pyrexia, weight loss) and a micronodular infiltrate found by thoracic CT scan. At recurrence of his symptoms, determining the diagnosis was difficult because of contradictory BAL results (predominance of neutrophilic cells) and atypical HRCT images. A new exposure to the suspected agent, *Amyloporia xantha*, ubiquitous in his apartment, caused the recrudescence of symptoms with biological findings and radiological signs usually associated with PH. The multidisciplinary approach, during the hospitalization period, allowed confirming the diagnosis and patient's clinical status improvement after the eviction of the aforementioned antigen.

Rev Med Brux 2023; 44: 216-220

Doi: 10.30637/2023.22-012

Key words: hypersensitivity pneumonitis, diagnosis, adalimumab, miliary tuberculosis

INTRODUCTION

Nous présentons un cas clinique qui illustre la complexité du diagnostic d'une pneumopathie d'hypersensibilité avec plusieurs éléments diagnostiques atypiques qui avaient initialement orienté vers une pathologie infectieuse. La discussion collégiale, comme souligné par les plus récentes guidelines^{1,2} a été résolutive pour orienter la prise en charge.

CAS CLINIQUE

Un patient de 31 ans originaire du Maghreb se présente aux urgences d'un hôpital non universitaire pour dyspnée au moindre effort, toux grasse, pyrexie, transpirations nocturnes occasionnelles en aggravation progressive depuis 3 mois, associées à une perte de poids. On note parmi les antécédents une maladie de Crohn diagnostiquée un an et demi plus tôt, traitée initialement avec des corticostéroïdes et de l'azathioprine puis par adalimumab. Un test cutané à la tuberculine et un test de libération d'interféron gamma (IGRA) s'étaient avérés négatifs avant l'instauration du traitement. Contre avis médical, le patient a arrêté son traitement chronique 3 mois avant le début des symptômes actuels.

Le patient est chauffeur de bus, hétérosexuel et non marié. Il vit seul dans un appartement, ne fume pas, ne boit pas d'alcool et ne consomme pas de drogues. Aucun hobby impliquant un contact avec des animaux et aucune allergie ne sont retenus. Il a voyagé au Maroc 2 mois auparavant. A l'examen physique, on trouve des crépitements pulmonaires diffus. Le bilan sanguin révèle une leucocytose ($13,6 \times 10^3/\mu\text{L}$, VN $3,5-11 \times 10^3/\mu\text{L}$) à prédominance neutrophile, sans excès d'éosinophiles (0,7%), une élévation de marqueurs inflammatoires (CRP 74 mg/L, VN < 5) et une légère hyponatrémie (132 mmol/L, VN 136-145). La gazométrie montre une hypoxémie avec une hyperventilation compensatoire ($p\text{O}_2$ 59 mmHg (VN 75-104), pH 7,47 (VN 7,35-7,45), $p\text{CO}_2$ 30 (VN 32-45)) nécessitant l'administration d'oxygène. La radiographie thoracique montre des opacités micronodulaires bilatérales disséminées confirmées par le CT scanner thoracique et suggestives d'une tuberculose miliaire. Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) montre un infiltrat pauci-cellulaire (Globules blancs (GB) $60/\mu\text{L}$) à prédominance neutrophilique (31 PMN soit 51%) mais également 33% de lymphocytes. Un panel PCR d'agents pathogènes respiratoires courants (*Adenovirus*, *Bocavirus*, *Cytomegalovirus*, *Coronavirus* (229E, NL63, OC43 et HKU-1), *HSV* (1 et 2), *HHV6*, *VZV*, *RSV* (A et B), *Entérovirus*, *Entérovirus D68*, *Influenza A* (H3 et H1-2009), *Influenza B*, *Métapneumovirus humain*, *Parainfluenza virus* (1,2,3 et 4), *Rhinovirus*, *Parechovirus*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*) et pour le *Mycobacterium tuberculosis* revient négatif sur le matériel du LBA. Compte tenu de la présentation radiologique atypique et des antécédents d'utilisation d'inhibiteurs

de TNF α , le patient est hospitalisé avec un diagnostic de tuberculose miliaire et une quadrithérapie antituberculeuse (rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide) est débutée. En raison d'une sérologie légèrement positive pour *Mycoplasma pneumoniae* (IgM 11 (VN <10), IgG 67 (VN <10)), un traitement par clarithromycine est ajouté pour une période de 14 jours. Pendant le séjour à l'hôpital, le patient présente une résolution progressive de la fièvre et une amélioration des symptômes respiratoires avec un sevrage progressif de l'oxygène, ce qui permet un retour au domicile au J8 avec un suivi ambulatoire programmé.

Quatre jours après sa sortie de l'hôpital, le patient revient à nouveau aux urgences en se plaignant d'une récurrence des symptômes respiratoires et l'apparition de diarrhées. La prise de sang révèle une recrudescence des marqueurs inflammatoires (CRP 97 mg/L, VN <5). Une radiographie pulmonaire s'avère inchangée. Une tomodensitométrie abdominale montre des signes d'iléite. Une poussée de la maladie de Crohn est suspectée et le patient est à nouveau hospitalisé avec un traitement proposé par corticoïdes que le patient refuse. Le patient décide de sortir d'hospitalisation le lendemain contre avis médical.

Cinq jours plus tard, le patient se présente aux urgences de notre hôpital universitaire avec une symptomatologie respiratoire (dyspnée sévère, toux productive, douleurs pharyngées et thoraciques), pyrexie au domicile et transpiration profuse. Le patient a continué à prendre le traitement antituberculeux. À l'examen physique, on note une tachypnée associée à une saturation en oxygène à 92% à l'air ambiant, confirmée par gazométrie ($p\text{O}_2$ 63 mmHg, pH 7,44, $p\text{CO}_2$ 43 mmHg). L'auscultation révèle des crépitements pulmonaires diffus, surtout aux bases. Le bilan sanguin montre des marqueurs inflammatoires élevés (CRP 110 mg/L, VN <5). La radiographie pulmonaire montre des opacités micronodulaires bilatérales diffuses (figure 1) et le scanner thoracique, une micronodulation diffuse compatible avec une tuberculose miliaire ou une pneumonie virale, des opacités macronodulaires principalement dans les régions supérieures et des adénopathies hilaires (figure 2). Un test rapide sur écouvillon nasal est positif pour le virus respiratoire syncytial (RSV). Un LBA montre une cytologie inflammatoire (GB $1100/\mu\text{L}$) à prédominance neutrophilique (46%), absence de lymphocytes (0%), macrophage 33% et 15% de monocytes. Le panel respiratoire PCR réalisé sur le LBA revient positif pour le RSV mais s'avère encore négatif pour *Mycobacterium tuberculosis* et pour tout autre pathogène. Le patient est hospitalisé avec un diagnostic provisoire de pneumonie virale à RSV exacerbant une tuberculose miliaire. Le traitement antituberculeux est poursuivi et la clarithromycine est arrêtée.

L'évolution clinique atypique avec une initiale amélioration puis une récurrence des symptômes respiratoires et systémiques à 15 jours du début du traitement antituberculeux mène toutefois à une remise en question du diagnostic. Un test de libération d'interféron

Figure 1

Radiographie du thorax : infiltrats micronodulaires bilatéraux.

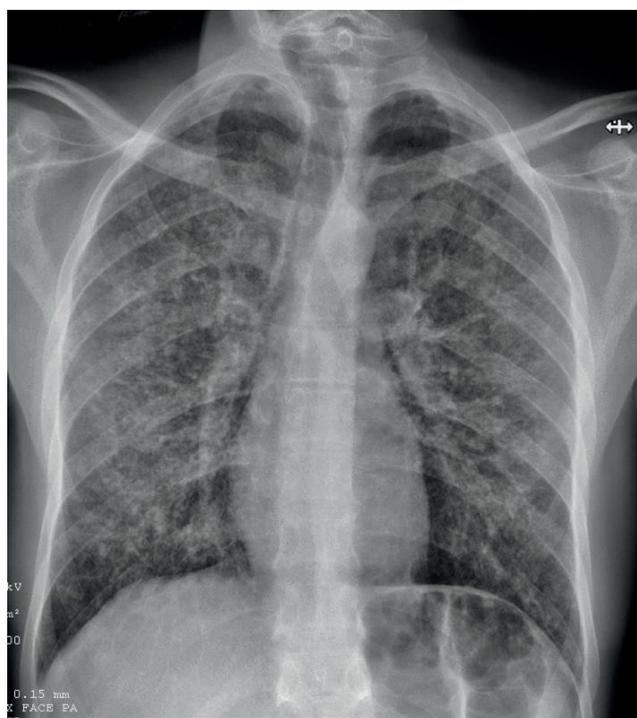


Figure 2

Scanner du thorax : micronodulation diffuse.

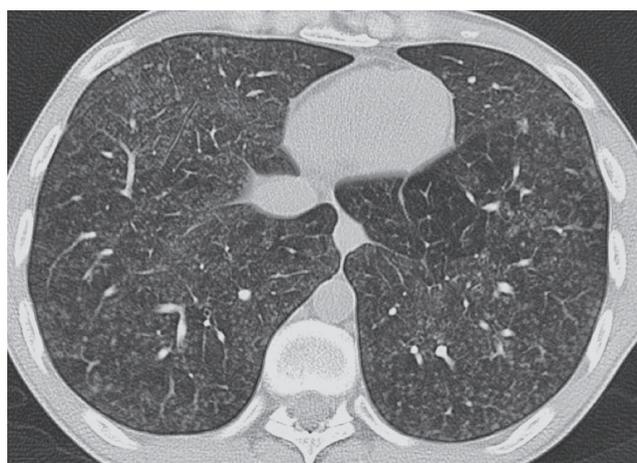
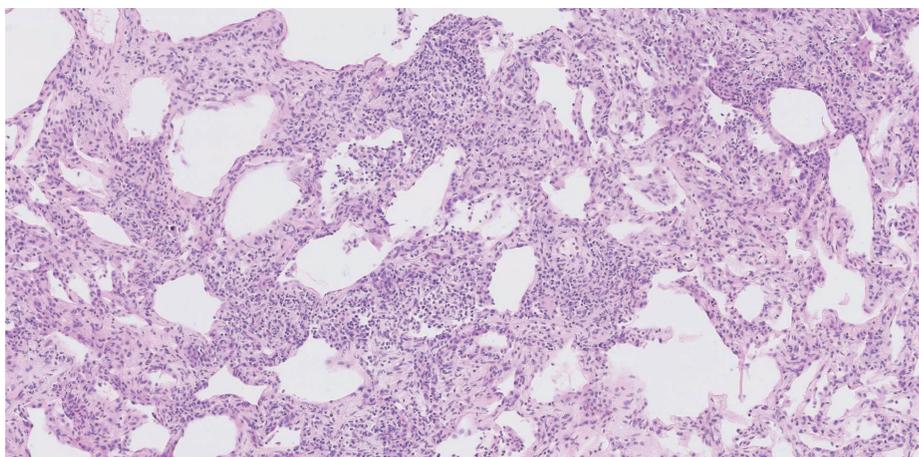


Figure 3

Cryobiopsies transbronchiques : pneumonie organisée avec infiltrat lymphocytaire.



gamma (Interferon gamma release assay, IGRA) est refait et s'avère encore une fois négatif. Le fond d'œil et l'échographie hépatique sont normales ce qui suggère l'absence de tuberculose extra pulmonaire. Devant l'impasse diagnostique et après concertation collégiale, une BTB est réalisée au cinquième jour. L'analyse cytologique est en faveur d'une alvéolite neutrophilique et l'analyse histologique montre une pneumonie interstitielle non spécifique (PINS) avec un infiltrat mixte neutrophilique et lymphocytaire et l'absence de granulome. Les recherches microbiologiques sont négatives. Entre-temps, l'état clinique du patient s'améliore rapidement, lui permettant de sortir pour le week-end. Cependant, en moins de 24 h, le patient revient à l'hôpital avec toux, dyspnée, frissons, fièvre et hypoxémie. Un scanner thoracique montre une réduction des images micronodulaires mais une augmentation des opacités en verre dépoli. Un nouveau LBA montre une prédominance lymphocytaire (38%), 36% de neutrophiles et 26% de macrophages. Des cryobiopsies transbronchiques mettent en évidence d'importants remaniements inflammatoires interstitiels caractérisés par la présence de très nombreux lymphocytes et de quelques bourgeons fibroblastiques intralvéolaire, image compatible avec une pneumonie organisée (figure 3). À ce stade, une pneumonie d'hypersensibilité est évoquée. Le patient est réinterrogé sur d'éventuelles expositions (contact avec oiseaux ou autres animaux, moisissures au domicile) qu'il nie avoir. La recherche de précipitines (anticorps anti-*Alternaria*, anti-*Micropolyspora vulgaris*, anti-*Micropolyspora faeni*, anti-*Mucor*, anti-*Penicillium*, anti-*Aspergillus fumigatus*, anti-déjections canari/perroquet/perruche/pigeon) est négative par immunodiffusion. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) montrent des troubles ventilatoires mixtes modérément sévères (CVL 3,42 L soit 58% valeur théorique (VT), CVL 3,42 L soit 60% VT, VEMS 2,49 L soit 53% VT, DEM 25-75 1,76 L/s soit 35% VT avec une DLCO modérément abaissé à 17,45 ml/min/mmHg soit 46% VT). Une enquête à domicile est réalisée vu la haute suspicion de présence d'un allergène responsable de la pathologie. Les prélèvements microbiologiques réalisés dans l'appartement humide révèlent en plus

de certaines espèces fongiques communes d'intérieur, une espèce largement prédominante, *Amyloporia Xantha*, dans toutes les pièces, surtout dans l'air. En raison des défis liés à la culture de cette espèce, son identification n'est obtenue que par analyse génétique et donc le sérodiagnostic centré sur la recherche de précipitines spécifiques pour cette espèce ne peut pas être réalisée. Devant les différents résultats, on retient le diagnostic de pneumonie d'hypersensibilité. Le traitement antimycobactérien est interrompu et le patient est invité à déménager. Cela permet une amélioration progressive des symptômes et des images radiologiques 2 mois plus tard.

DISCUSSION

La pneumopathie d'hypersensibilité (PH) est une maladie immune complexe et hétérogène. La physiopathologie est celle d'un phénomène allergique pour lequel un agent externe est capable d'induire une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes Th₁, différemment des autres pathologies allergiques (principalement l'activation des lymphocytes Th₂), ceci expliquant les présentations cliniques mimant parfois des maladies infectieuses³.

Dans la littérature, on retrouve de plus en plus d'agents incriminés (agents animaux, végétaux, microbiologiques, voire chimiques)⁴. Le rôle d'un trigger environnemental, par exemple un agent infectieux comme un virus respiratoire, pourrait expliquer la perte de tolérance immunitaire de la part d'un individu génétiquement prédisposé et le développement de la pathologie⁵. Dans ce cas-ci, l'exposition aux médicaments immuno-modulateurs comme l'anti-TNF α a été évoqué⁶. L'ancienne classification en forme aiguë, subaiguë et chronique a été substitué par la division des patients atteints d'une forme non fibrotique de ceux atteints de fibrose sur base des éléments cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques^{1,2}.

Le diagnostic différentiel de la PH nécessite une approche multidisciplinaire capable d'intégrer à l'anamnèse et l'examen cliniques les différents résultats des examens complémentaires vu l'absence de critères diagnostiques standardisés. Les plus récentes recommandations de pratique clinique publiées par la ATS/JRS/ALAT (*American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society/Asociacion Latinoamericana de Torax*)¹ et par l'*American College of Chest Physicians*² soulignent le rôle de la discussion collégiale et proposent des algorithmes décisionnels⁷.

Les deux premiers éléments de ces algorithmes sont l'évaluation de l'exposition à un antigène potentiellement inducteur et les images au HRCT. Pour le premier élément une anamnèse rigoureuse, des questionnaires adaptés et la recherche des précipitines plasmatiques (malgré leur modeste sensibilité et spécificité, respectivement de 83% et 68%)¹ sont les moyens proposés. Dans le cas de notre patient, aucun de ces éléments n'avait initialement pu orienter le diagnostic. La recrudescence des symptômes lors

du retour au domicile a été un indice majeur de suspicion de la PH. La présence d'une espèce fongique, *Amyloporia Xantha*, de façon ubiquitaire dans l'appartement a fait suspecter son rôle étiologique, malgré l'absence de cas rapportés dans la littérature. La recherche de précipitines spécifiques aurait pu confirmer le diagnostic mais les défis liés à la culture de l'espèce ne l'ont pas permis. L'imagerie par HRCT montre le plus souvent dans la forme non fibrotique, des images en verre dépoli, parfois avec un aspect en mosaïque, plus rarement des micronodules centrolobulaires ou un aspect de pneumonie organisée⁸. Dans notre cas, l'aspect typique en verre dépoli n'a pu être mis en évidence qu'après le dernier retour au domicile ce qui a rendu le diagnostic plus complexe.

Le recours au lavage broncho alvéolaire à la recherche d'une lymphocytose occupe une place différente dans les deux algorithmes. Pour la ATS/JRS/ALAT, le LBA doit être réalisé préalablement à la discussion multidisciplinaire. Au contraire pour l'*American College of Chest Physicians*, un patient qui présente une clinique, un facteur d'exposition et une imagerie typique peut ne pas devoir réaliser le LBA et la décision est en effet soumise à la concertation multidisciplinaire.

Dans notre cas clinique, les données relatives au LBA ont été confondantes au départ, expliquant l'errance diagnostique et le recours à plusieurs reprises à la discussion multidisciplinaire. En effet, à l'arrivée dans notre hôpital, la cytologie du LBA était purement neutrophilique et ce n'est que sur le deuxième LBA, après la nouvelle exposition à l'antigène au domicile, que la lymphocytose ($> 30\%$) a pu être retrouvée. L'épiphénomène de l'infection aiguë à RSV pourrait expliquer la prédominance neutrophilique dans le LBA⁹. A posteriori, déjà sur le premier LBA, une lymphocytose avait pu être observée, attribué à tort à une tuberculose miliaire.

Le LBA garde son intérêt dans l'exclusion des agents infectieux, particulièrement ceux dont la mortalité est élevée en l'absence de traitement, comme la tuberculose qui doit être évoquée devant un infiltrat micronodulaire. La possibilité d'une anergie cutanée au test à la tuberculine et une négativité de l'IGRA chez les patients atteints d'une maladie auto-immune sous-jacente doivent également être tenus en compte et ne permettent pas d'exclure l'infection¹⁰.

Le recours aux biopsies pulmonaires devrait être réservé aux cas pour lesquels le diagnostic reste non défini après la discussion collégiale et évaluation des risques et des bénéfices^{1,2}. Pour la forme non fibrotique, 4 éléments clés sont classiquement retrouvés : 1) l'atteinte des petites voies aériennes ; 2) un infiltrat interstitiel cellulaire uniforme ; 3) à prédominance lymphocytaire et 4) la présence de granulomes et/ou cellules géantes multi-nucléées (son absence n'excluant pas le diagnostic). D'autres éléments, comme des foyers de pneumonie organisée peuvent supporter le diagnostic. Ces critères étaient présents dans les cryobiopsies réalisées lors de la réadmission à l'hôpital, mais absentes sur les premières BTB.

CONCLUSION

Ce cas illustre la complexité du diagnostic de certains cas atypiques de PH. Au-delà de la variabilité inter-individuelle de la pathologie, il faut considérer également l'évolution temporelle des signes cliniques et paracliniques, en remettant en question les hypothèses sur base des nouveaux éléments. La discussion multidisciplinaire a alors un rôle central et permet de résoudre l'errance diagnostique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M *et al.* Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:e36-e69.
2. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M *et al.* Executive summary diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2021;160:595-615.
3. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2012;142(1):208-17.
4. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):314-24.
5. Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, Israël-Assayag E, Cormier Y. Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4):1316-22.
6. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A *et al.* Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):256-64.
7. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163):210169.
8. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F *et al.* Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):952-8.
9. Davidson KR, Ha DM, Schwarz MI, Chan ED. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J Thorac Dis.* 2020;12(9):4991-5019.
10. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E *et al.* Official American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):111-5.

Travail reçu le 18 janvier 2022 ; accepté dans sa version définitive le 27 mai 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. RAIMO
Institut Jules Bordet
Service de Médecine interne
Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles
E-mail : miche.raimo@gmail.com