

République algérienne démocratique et populaire

Faculté de Médecine

Département Des sciences médicales

Service de Pneumologie

C.H.U. TLEMCCEN

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

**LES PNEUMOPATHIES
INTERSTITIELLES DIFFUSES**

Sous l'encadrement :

Pr : BENMANSOUR

Présenté par :

- ✚ LAOUFI Ahmed
- ✚ HASNAOUI Ibrahim

Année universitaire : 2011-2012

Dr M. BENMANSOUR
Chef de service
Pneumologie - Hôpital
C.H.U. TLEMCCEN

Remerciement :

Nous avons le grand plaisir de passer un stage de trois mois dans le service de pneumologie sous l'encadrement de monsieur le chef de service *Pr. BENMANSOUR*.

Durant ce stage, nous avons épuisé beaucoup de science et de connaissances pour pouvoir dans l'avenir participé à lever beaucoup de souffrances sur une minorité de notre peuple.

Nous espérons avoir beaucoup acquis en vous côtoyant monsieur le chef de service, les assistants et les médecins résidents dans les couloirs du service, dans les salles de consultation et autours des malades lors des visites quotidiennes.

Nous vous remercions monsieur le chef de service ; notre encadreur. Nous remercions aussi les assistants, les médecins résidents ainsi que l'ensemble du personnel chacun de son nom sans oublier personne.

LAOUFI Ahmed

HASNAOUI Ibrahim.

Sommaire

Objectifs

Introduction

I. Définition, classification, épidémiologie :

II. Diagnostic des PID chroniques :

Manifestations cliniques :

Imagerie thoracique :

Exploration fonctionnelle respiratoire :

Lavage broncho-alvéolaire :

Examens biologiques :

Prélèvements cytologiques et histologiques :

Examens cardiaques :

Etiologies des PID chroniques :

A. PID de cause connue :

1. Proliférations néoplasiques :
2. Causes infectieuses :
3. Causes hémodynamiques :
4. Pneumoconioses :
5. Pneumopathies d'hypersensibilité
6. Pneumopathies médicamenteuses :

B. PID de causes inconnues :

1. Granulomatoses :

- LA SARCOIDOSE
- Granulomatose à cellules de Langerhans

2. PID idiopathiques

- La fibrose pulmonaire idiopathique
- La pneumopathie interstitielle non spécifique
- La pneumopathie interstitielle desquamative
- la pneumopathie organisée cryptogénique
- Pneumopathie interstitielle lymphocytaire

3. Pneumopathie interstitielle au cours des connectivites et vascularites :

Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles :

4. Autres PID

- Lymphangioléiomyomatose :
- LA LIPOPROTÉINOSE ALVÉOLAIRE :

III. Particularités des pneumopathies interstitielles aiguës

1. Diagnostic positif
2. Diagnostic étiologique
3. Etiologie des pneumopathies interstitielles diffuses aiguës

- OEdème pulmonaire hémodynamique
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
- Pneumopathie infectieuse
- Pneumopathie médicamenteuse
- Pneumopathie d'hypersensibilité
- Syndrome hémorragique alvéolaire

Références

Pneumopathies interstitielles diffuses

Objectifs :

1. Connaître la définition des pneumopathies interstitielles diffuses.
2. Connaître les signes cliniques, radiologiques et fonctionnels des pneumopathies interstitielles.
3. Savoir qu'il en existe des formes aiguës ou chroniques, primitives ou secondaires.
4. Connaître les principales étiologies.
5. Connaître la stratégie diagnostique devant une pneumopathie interstitielle diffuse.

Points forts à comprendre :

- Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont caractérisées par un processus lésionnel diffus situé au niveau de l'interstitium pulmonaire, et qui se traduit radiologiquement par des opacités infiltrantes diffuses.
- Les PID **chroniques** de **cause connue** sont diagnostiquées en fonction du contexte étiologique :

1- Proliférations néoplasiques

2- infections

3- Causes hémodynamiques

4- pneumoconioses

5- pneumopathies d'hypersensibilités

6- pneumopathies médicamenteuses

Le recueil de l'anamnèse et l'examen clinique sont ici essentiels.

- Les PID **chroniques** de **cause inconnue** comprennent notamment :

1-Granulomatoses

2-la fibrose pulmonaire idiopathique

3-les manifestations pulmonaires associées aux connectivites... etc.

Ces diagnostics nécessitent souvent une preuve histopathologique.

- Les principales causes de PID **aiguë** comprennent les *œdèmes pulmonaires* (hémodynamiques et lésionnels), et les *pneumopathies infectieuses* et *médicamenteuses*.

Les investigations cardiaques et le lavage broncho-alvéolaire (LBA) suffisent habituellement pour le diagnostic.

Introduction :

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) rassemblent plus d'une centaine d'entités différentes dont le point commun est de donner des opacités infiltratives diffuses sur la radiographie pulmonaire.

Contrairement à ce que le terme pneumopathie interstitielle pourrait laisser croire, les maladies en cause, si elles touchent essentiellement le compartiment interstitiel du poumon, peuvent aussi concerner le compartiment alvéolaire.

Les PID peuvent être classées en fonction de leur caractère aigu ou chronique et de leur cause, connue ou inconnue.

Les PID aiguës sont dominées par les causes infectieuses et hémodynamiques.

Le lavage broncho-alvéolaire est l'examen clé au cours des PID aiguës fébriles.

Le bilan cardiologique est indispensable au cours des PID aiguës non fébriles.

PID sub-aiguës ou chroniques sont dominées par la sarcoïdose, la fibrose pulmonaire idiopathique, les fibroses pulmonaires associées aux connectivites, la lymphangite carcinomateuse et l'insuffisance cardiaque.

La présentation clinique et les EFR des PID sont peu discriminatives.

Le scanner thoracique représente la pierre d'angle de l'orientation étiologique des PID sub-aiguës ou chroniques.

La prise en charge optimale nécessite la collaboration d'experts spécifiquement formés au diagnostic des maladies interstitielles pulmonaires (cliniciens, radiologues, anatomo-pathologistes, chirurgiens) à toutes les étapes de la démarche diagnostique.

I. / Définition, classification, épidémiologie :

Définition :

- ✓ Le tissu interstitiel pulmonaire comprend le tissu conjonctif de soutien des axes bronchiolovasculaires, des cloisons interlobulaires, du tissu sous-pleural, et des cloisons interalvéolaires.
- ✓ Les PID correspondent à des affections caractérisées par une infiltration de l'interstitium pulmonaire, par des cellules (inflammatoires ou néoplasiques), de l'œdème, ou une matrice extracellulaire riche en collagène.
- ✓ L'infiltration de l'interstitium souvent associée à des lésions :
 - des voies aériennes (bronchioles),
 - des alvéoles,
 - de la paroi des vaisseaux (capillaires, artérioles, veinules, lymphatiques).

Traduite à l'imagerie par des opacités *infiltrantes* diffus

Classification :

- ✓ Les PID peuvent être classées selon des critères *Cliniques, Etiologiques, Histopathologiques*.
- ✓ Certaines circonstances cliniques peuvent être associées à divers types de lésions Histopathologiques : par exemple, les PID iatrogéniques médicamenteuses peuvent s'exprimer sous forme de pneumopathie organisée, pneumopathie granulomateuse, ou pneumopathie aiguë à éosinophiles.
- ✓ A l'inverse, un type histologique défini de pneumopathie interstitielle (pneumopathie organisée par exemple) peut correspondre à des circonstances cliniques diverses (infections, pneumopathie iatrogénique, pneumopathie associée à une connectivite).

Epidémiologie :

- ✓ Les PID les plus fréquemment rencontrées sont : **la sarcoïdose, la fibrose pulmonaire idiopathique, les manifestations pulmonaires des connectivites, et les pneumopathies médicamenteuses.**
- ✓ La prévalence d'une atteinte interstitielle pulmonaire est élevée au cours des connectivites, en particulier au cours de la sclérodermie, de l'ordre de 50%.
- ✓ La prévalence de la pathologie interstitielle pulmonaire serait de l'ordre de 30/105, avec 3000 décès annuels, dont la moitié par fibrose pulmonaire idiopathique. Cela représenterait en France entre 12 000 et 15 000 nouveaux cas par an.

II/ Diagnostic des PID chroniques :

- ✓ Evoqué sur des arguments cliniques ou fonctionnels respiratoires, le diagnostic de PID repose d'abord sur l'imagerie thoracique. Dans 10% des cas cependant, la radiographie apparaît normale, et c'est la tomodensitométrie thoracique qui révèle l'atteinte infiltrante pulmonaire.

A) Manifestations cliniques :

- Début souvent insidieux:
dyspnée d'effort d'installation progressive
 - toux non productive
 - râles crépitants fins bilatéraux des bases
 - hippocratisme digital (fibrose pulmonaire idiopathique)
- Des signes généraux (amaigrissement, fébricule, asthénie, arthromyalgies) font suspecter :
 - une pneumopathie organisée cryptogénique,
 - une pneumopathie infiltrante d'origine infectieuse,
 - une atteinte pulmonaire d'une connectivite,
 - une pneumopathie interstitielle non spécifique.

***Que rechercher à l'interrogatoire ?**

- ❖ Un antécédent néoplasique (lymphangite carcinomateuse métastatique)
- ❖ Une exposition à des aérocontaminants (pneumoconiose)
- ❖ Des manifestations extrathoraciques (maladies systémiques)
- ❖ Une prise médicamenteuse (pneumopathies iatrogéniques médicamenteuses),
- ❖ Une cause possible de pneumopathie d'hypersensibilité (antigènes organiques inhalés : oiseaux, foin moisi, causes professionnelles multiples).

Principaux symptômes systémiques au cours des pneumopathies interstitielles diffuses chroniques :

Symptôme	Maladie associée
Erythème noueux	Sarcoïdose
Macules, papules cutanées	Myopathie idiopathique inflammatoire, médicaments
Télangiectasies	Sclérodermie
Syndrome de Raynaud	Sclérodermie
Uvéite, conjonctivite	Sarcoïdose, Gougerot-Sjögren
Hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales	Sarcoïdose, Gougerot-Sjögren
Adénopathies périphériques Hépatosplénomégalie	Sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse Sarcoïdose
Myosite	Myopathie idiopathique inflammatoire, sarcoïdose
Arthrite	Connectivite, vascularite, sarcoïdose
Diabète insipide	Granulomatose à cellules de Langerhans
Glomérulonéphrite	Vascularite, connectivite
Anomalies neurologiques	Sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse, connectivite, vascularite

***Diagnostic positif de pneumopathie infiltrante diffuse ?**

- ❖ Le diagnostic de PID repose sur l'imagerie thoracique.
- ❖ Dans 10% des cas cependant, la radiographie apparaît normale: c'est la tomodensitométrie thoracique qui révèle l'atteinte infiltrante pulmonaire.

B) Imagerie thoracique :

1. Radiographie :

La radiographie thoracique permet le plus souvent d'affirmer le diagnostic de PID, et d'évaluer certains éléments : la prédominance aux bases ou aux sommets ; l'évolution dans le temps ; la rétraction avec réduction du volume pulmonaire (comme au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique) ; plus rarement la distension thoracique, bien visible sur le cliché de profil (par exemple au cours de la granulomatose à cellules de Langerhans). Enfin, une discordance radioclinique, avec d'importantes anomalies radiologiques contrastant avec un faible retentissement clinique, est plutôt évocatrice de sarcoïdose.

- Opacités linéaires (réticulation septale):

Elles témoignent de l'épaississement des septas interlobulaires

- lignes de Kerley A : fines, curvilignes, dans les régions moyennes et supérieures, obliques en bas et en dedans
- lignes de Kerley B : fines, horizontales, dans les régions latérales et antérieures, atteignent la plèvre. Quand elles s'alignent, elles correspondent aux lignes de Kerley D.
- lignes de Kerley C : correspondent à la superposition dans l'espace de plusieurs septas épaissis vus de face aux cloisons intralobulaires épaissies. Il s'agit de fines opacités linéaires entrecroisées et irrégulières.

- Opacités micronodulaires :

- les micronodules : opacités rondes de moins de 7 mm, reconnues sur la radio uniquement lorsqu'elles sont nombreuses ; elles définissent alors une miliaire. Les micronodules peuvent être le témoin d'une atteinte interstitielle ou bronchiolo-alvéolaire
- les nodules : opacités arrondies de plus de 7 mm. Au-delà de 20 à 30mm, on parle de masse.

- Epaississement péri-bronchovasculaire :

- Opacités hilifuges effaçant les contours vasculaires

- Les opacités alvéolaires :

- opacités denses et homogènes
- avec parfois bronchogramme aérien
- elles sont non systématisées dans le cas des PID

- Le verre dépoli :

- diminution très modérée de transparence du parenchyme, de limites floues
- souvent non visible en RT
- témoigne de l'atteinte de l'interstitium intra-lobulaire

- Images en rayon de miel :

- témoigne de l'évolution ultime de la PID vers la fibrose
- clartés arrondies, jointives, cerclées d'une opacité
- à prédominance périphérique.

2. Tomodensitométrie :

La tomodensitométrie en haute résolution en coupes millimétriques a pris une place essentielle dans la démarche diagnostique des PID.

L'analyse des signes élémentaires et de la répartition des lésions permet généralement une orientation diagnostique. La présence de micronodules oriente ainsi vers une sarcoïdose, une pneumopathie d'hypersensibilité, ou une pneumoconiose.

Une répartition péribronchovasculaire des opacités évoque en priorité une lymphangite carcinomateuse ou une sarcoïdose. Des opacités alvéolaires de répartition sous-pleurale sont très évocatrices de la pneumopathie organisée cryptogénique.

Certains aspects sont très caractéristiques d'un diagnostic précis, tels les nodules troués au stade initial de la granulomatose à cellules de Langerhans (histiocytose X), et l'aspect multikystique à un stade évolué.

La sarcoïdose, la lymphangite carcinomateuse, et la fibrose pulmonaire idiopathique, peuvent souvent être évoquées très fortement au vu du scanner.

- Opacités linéaires :

- épaississement des septas périlobulaires : opacités linéaires dessinant tout ou partie du lobule secondaire. L'épaississement peut être régulier, irrégulier, nodulaire
- épaississement de l'interstitium intralobulaire : petites opacités linéaires formant une fine réticulation au sein du lobule secondaire
- opacités linéaires trans-lobulaires : images linéaires de grande taille non systématisées le plus souvent curviligne sous-pleurale.

- Opacités micronodulaires :

- micronodules par atteinte lymphatique : ils sont denses, de contours nets, et sont distribués dans les septas interlobulaires, l'interstitium sous-pleural, l'interstitium péribroncho-vasculaires et en centrolobulaire.
- micronodules par dissémination hématogène : limites nettes, denses, sans prédominance dans leur distribution
- micronodules par atteintes bronchiolaires : limites floues, topographie centrolobulaire (càd au centre du lobule secondaire). Lorsqu'ils s'associent aux opacités linéaires intra-lobulaires, ils répondent à la description « d'arbre en fleur » ou « tree-in-bud »
- micronodules par atteinte vasculaire : limites floues, faible densité, de topographie centro-lobulaire.

-Épaississement péri-bronchovasculaire : il faut préciser l'importance de cet épaississement, son caractère uni ou bilatéral, régulier ou irrégulier,

-Opacités alvéolaires : opacités parenchymateuses effaçant le contour des vaisseaux et des bronches, contenant parfois un bronchogramme aérien. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une atteinte interstitielle mais la description des opacités alvéolaires est indispensable car elles sont présentes dans un grand nombre de PID.

-Verre dépoli : contrairement à l'opacité alvéolaire, la majoration de la densité du parenchyme du verre dépoli n'efface pas les structures bronchiques et vasculaires. Sa présence ne peut être affirmée que sur des coupes millimétriques et en inspiration.

-Images cavitaires :

- Kystes : lésions de contenu aérique et à paroi fine
- Rayon de miel : ensemble de kystes jointifs, de topographie généralement sous-pleurale et périphérique
- Nodule excavé : paroi plus épaisse et plus irrégulière qu'un kyste

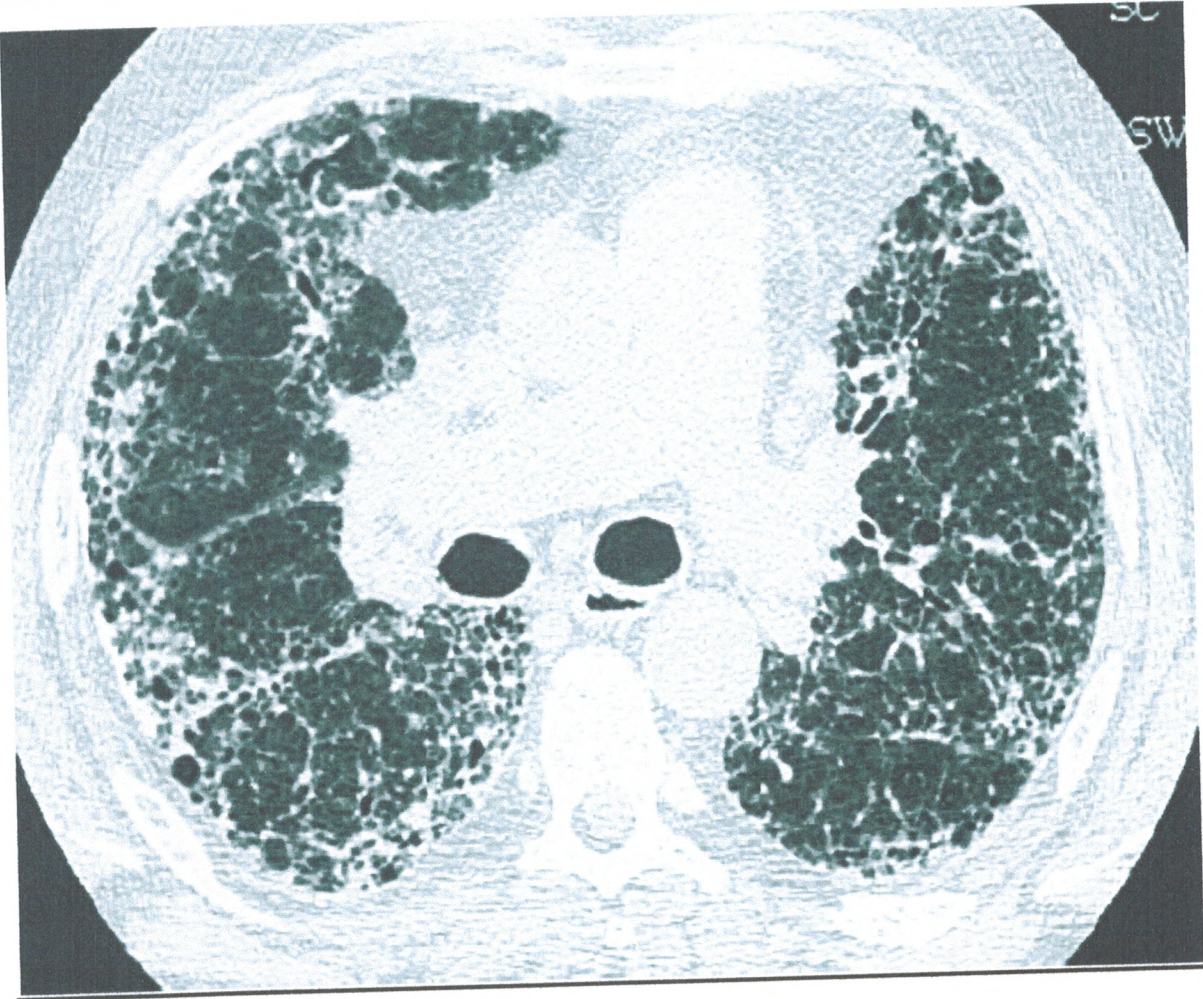
-Images évocatrices de fibrose :

- Rayon de miel
- Bronchectasies de traction : dilatation des lumières bronchiques liée à la traction exercée sur les parois par le parenchyme pathologique adjacent
- Distorsion des scissures, des septas interlobulaires

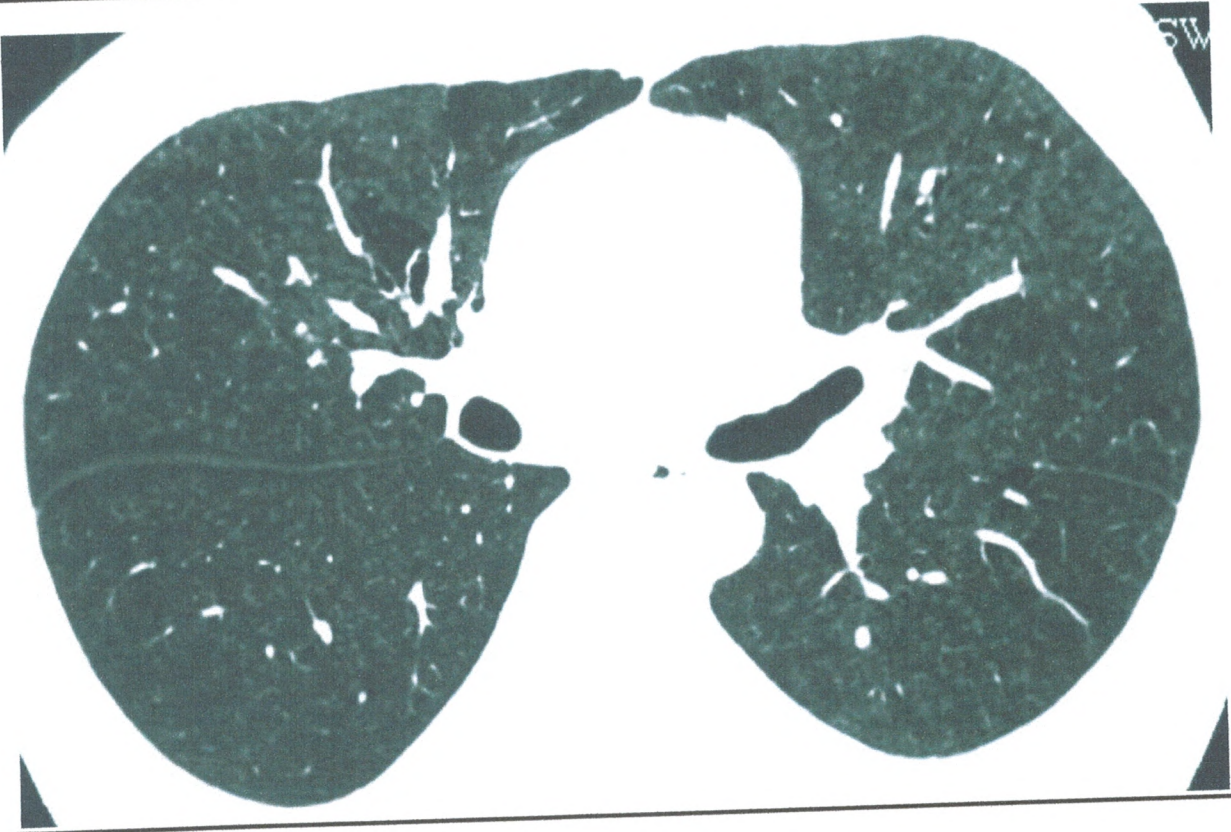
Orientation étiologique des pneumopathies interstitielles diffuses chroniques selon la radiologie :

Signe radiologique	Pneumopathie interstitielle chronique
Opacités réticulaires, rayon de miel, réduction du volume pulmonaire	Fibrose pulmonaire idiopathique, asbestose
Nodules, miliaire	Sarcoïdose, pneumopathie d'hypersensibilité, silicose, cancer métastatique, tuberculose, granulomatose à cellules de Langerhans
Opacités en verre dépoli	Pneumopathie d'hypersensibilité
Stries de Kerley	Oedème pulmonaire, lymphangite carcinomateuse
Kystes, pneumothorax, distension thoracique	Granulomatose à cellules de Langerhans, lymphangioléiomyomatose
Pleurésie	Lymphangite carcinomateuse, insuffisance cardiaque
Adénopathies médiastinales	Sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse, silicose, tuberculose, lymphome

Opacités réticulaires



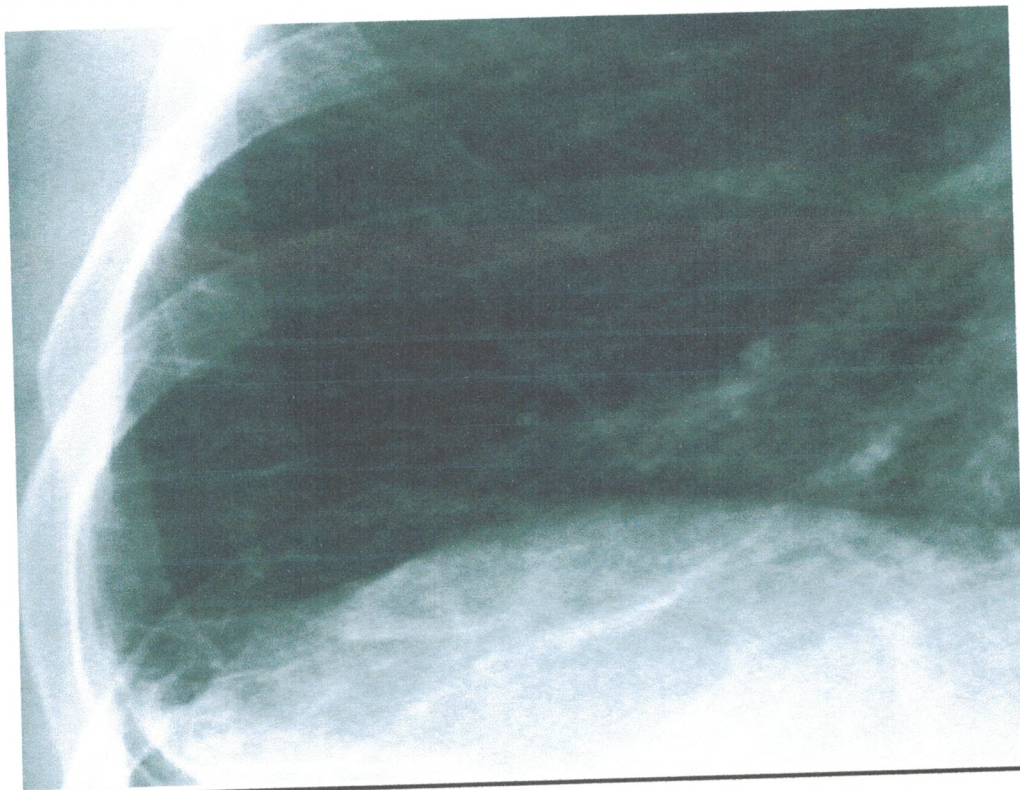
Micronodules



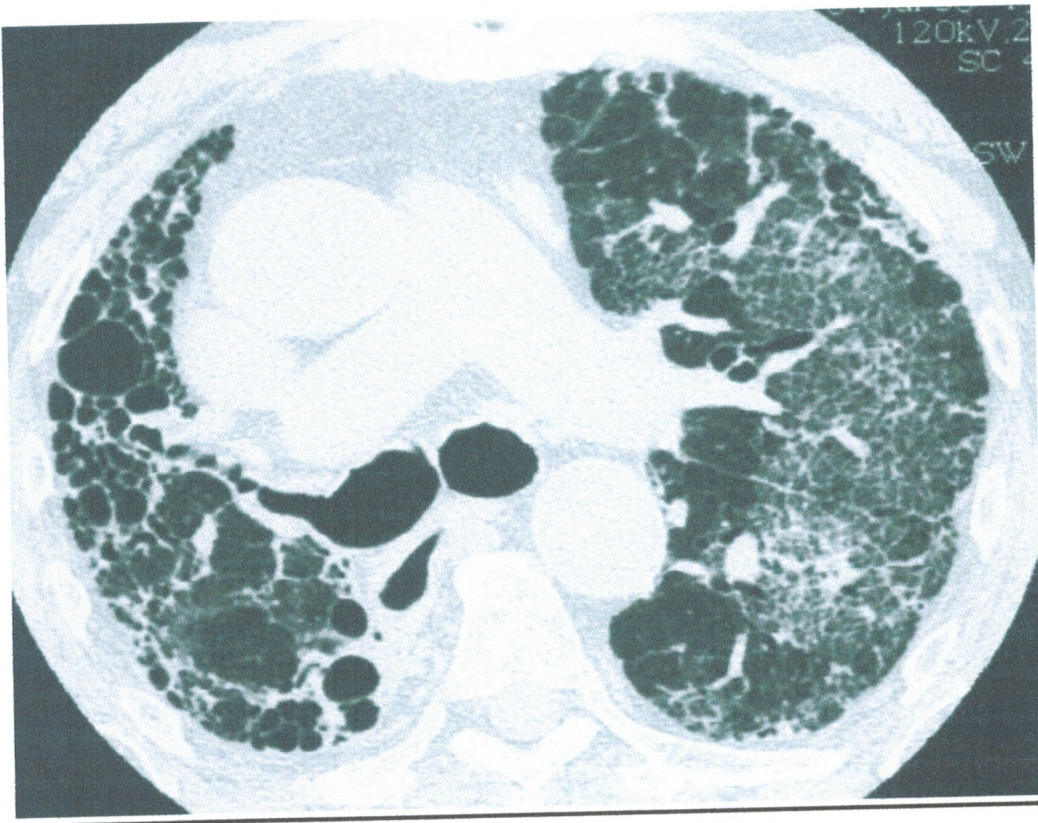
Opacités en verre dépoli



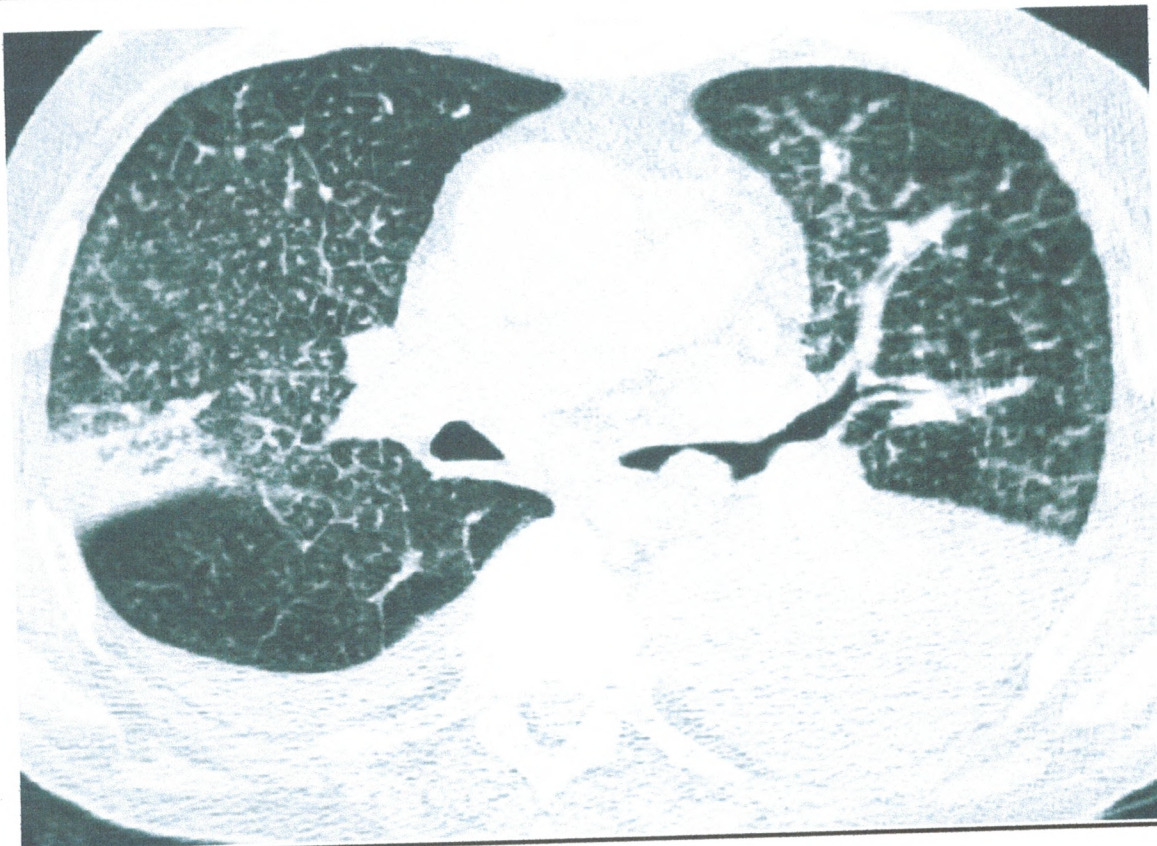
Stries de Kerley



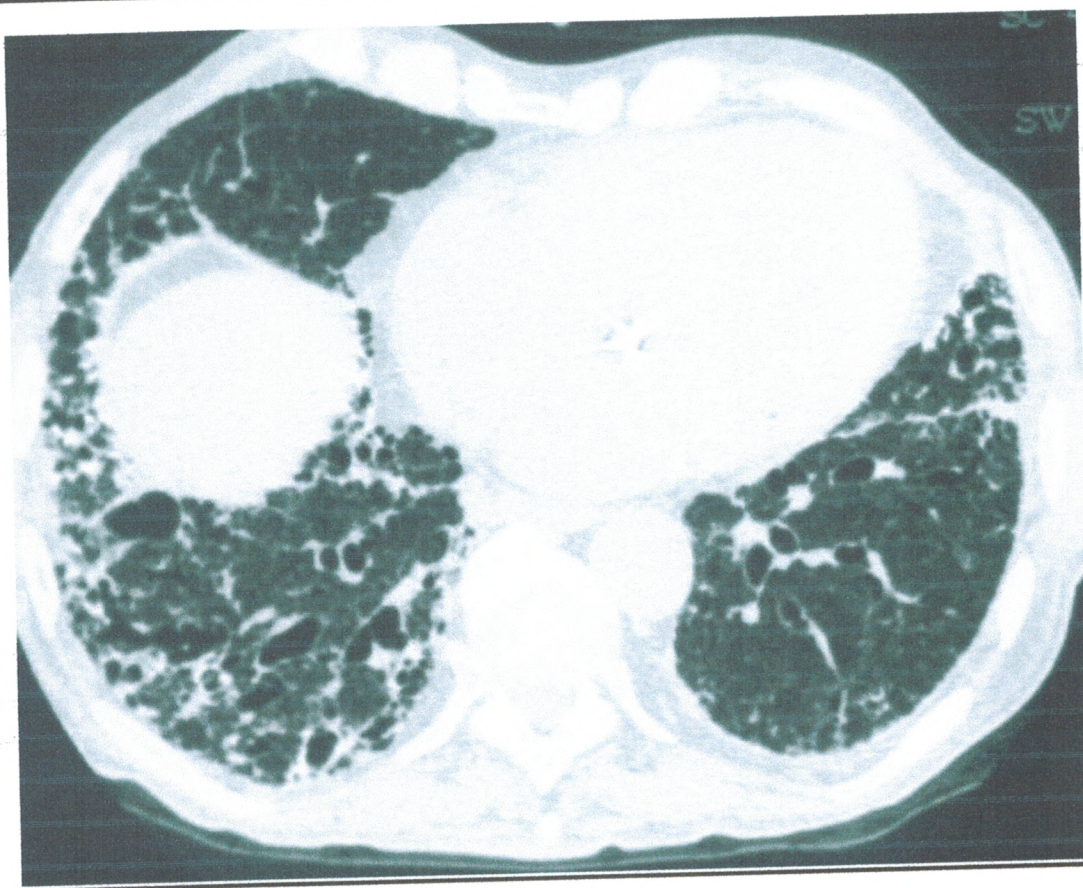
Opacités réticulaires intralobulaires et Rayon de miel (destruction microkystique)



Epaissement des septa interlobulaires



Bronchectasies par traction



Opacités linéaires



C) Exploration fonctionnelle respiratoire :

-Trouble ventilatoire restrictif pur

- diminution de la CPT (et CV, VRI)
- coefficient de Tiffeneau normal

-Coefficient de transfert du CO (Kco) abaissé

-Gazométrie artérielle:

- Initialement PaO₂ normale au repos, mais désaturation à l'exercice.
- Puis hypoxémie de repos, avec hypocapnie

-L'HTAP et l'insuffisance cardiaque droite sont tardifs.

***Apports de l'E.F.R.**

- ✓ Evaluation objective du retentissement fonctionnel de l'affection
- ✓ Décision de traitement (sarcoïdose),
- ✓ Surveillance de la maladie.
- ✓ Orientation diagnostique (rare) si un trouble ventilatoire obstructif s'associe au trouble ventilatoire restrictif
 - Histiocytose à cellules de Langerhans, lymphangioléiomyomatose, pneumopathie d'hypersensibilité, sarcoïdose, pneumoconiose.

D) Lavage broncho-alvéolaire :

- Il apporte souvent des éléments d'orientation diagnostique, et parfois même suffit au diagnostic (hémorragie alvéolaire, lipoprotéinose alvéolaire, pneumocystose).
- Une hypercellularité (>150 M/L chez le non fumeur, >250 M/L chez le fumeur) traduit l'existence d'une alvéolite (infiltration alvéolaire par des cellules inflammatoires). **On rappelle que la formule cellulaire normale du LBA est la suivante : macrophages 80-90%, lymphocytes < 15-20%, polynucléaires neutrophiles < 5%, poynucléaires éosinophiles < 2%.**
- Le diagnostic peut être orienté par la formule cytologique (tableau 4). Ainsi une forte lymphocytose alvéolaire (> 50%) fait rechercher en priorité une pneumopathie d'hypersensibilité ou une sarcoïdose; une éosinophilie alvéolaire prédominante oriente vers une pneumopathie à éosinophiles ; une alvéolite macrophagique se rencontre au cours de la granulomatose à cellules de Langerhans.
- L'aspect macroscopique peut signifier une hémorragie alvéolaire (liquide rosé ou rouge, de plus en plus coloré au cours du lavage) ou évoquer une lipoprotéinose alvéolaire (liquide laiteux).

- Les recherches microbiologiques doivent être systématiques, pour les agents bactériens (dont les mycobactéries), mais aussi les virus et les agents fongiques (dont *Pneumocystis jiroveci*).

Dans certains cas, des analyses complémentaires orientées par la clinique et l'imagerie peuvent être utiles.

Orientation étiologique des pneumopathies interstitielles diffuses chroniques selon le lavage broncho-alvéolaire :

Formule		Pneumopathies infiltrantes diffuses chroniques
Macrophages	>300 M/L	Granulomatose à cellules de Langerhans
Lymphocytes	25-80 %	Sarcoïdose, pneumopathie d'hypersensibilité
Neutrophiles	5-20 % 5-100 %	Fibrose pulmonaire idiopathique, asbestose, connectivites Infections
Eosinophiles	>25 % 2-10 %	Pneumopathie chronique à éosinophiles Fibrose pulmonaire idiopathique
Formule mixte ("panachée")	Lymphocytes 15-25 %, neutrophiles 5-10 %, éosinophiles 2-5 %	Pneumopathie organisée cryptogénique, pneumopathie interstitielle non spécifique
Formule variable		Pneumopathie médicamenteuse

E) Examens biologiques sont parfois utiles:

- ✓ Hyperéosinophilie
- ✓ Sérologie VIH,
- ✓ ACAN (connectivites), ANCA (vascularites à ANCA)
- ✓ Pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques
- ✓ Autres:
 - précipitines (aviaires, poumon de fermier)
 - +/- enzyme de conversion de l'angiotensine au cours de la Sarcoïdose.

F) Prélèvements cytologiques et histologiques :

Plusieurs types de prélèvements sont possibles :

- Les biopsies de muqueuse bronchique ont une rentabilité > 50% au cours de la sarcoïdose et de la lymphangite carcinomateuse, qui comportent une atteinte du tissu interstitiel sous-muqueux. Les biopsies sont multiples, systématiques au niveau des éperons de division bronchique, ou guidées par un aspect endoscopique anormal de la muqueuse bronchique.

- Les biopsies transbronchiques permettent un prélèvement pulmonaire relativement exigü (quelques alvéoles pulmonaires). Elles sont utiles au cours de la sarcoïdose (rendement de l'ordre de 75%), qui comporte une atteinte réellement diffuse et dont l'aspect histologique, s'il est présent sur le prélèvement concerné, est très spécifique. Les biopsies transbronchiques sont insuffisantes pour le diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique, qui nécessite une analyse globale d'un fragment pulmonaire plus volumineux. La biopsie transbronchique comporte un risque de pneumothorax et d'hémoptysie d'environ 5%, qui contre-indique cet examen en cas d'insuffisance respiratoire ou de risque hémorragique.

- Les biopsies d'organes extra-thoraciques sont particulièrement utiles au cours de la sarcoïdose (sarcoïdes cutanées, adénopathies périphériques), d'une affection néoplasique ou systémique.

- La médiastinoscopie est réalisée en présence d'adénopathies médiastinales facilement accessibles par voie sus-sternale. Au cours de la sarcoïdose, elle est pratiquée en cas de doute sur le diagnostic radioclinique, et de négativité des prélèvements moins invasifs (son rendement y est excellent, proche de 100%).

La biopsie pulmonaire chirurgicale, le plus souvent par vidéothoroscopie, permet d'obtenir des prélèvements histologiques de taille suffisante, portant si possible sur au moins deux lobes différents. Elle est guidée par le scanner thoracique.

G) Examens cardiaques :

- L'électrocardiogramme peut orienter vers un oedème pulmonaire cardiogénique lorsqu'il montre des signes d'insuffisance ventriculaire gauche ou d'ischémie myocardique.
- L'échocardiographie est réalisée à la recherche d'une défaillance myocardique ou d'une valvulopathie.

Conduite du diagnostic d'une PID chronique (Synthèse diagnostique) :

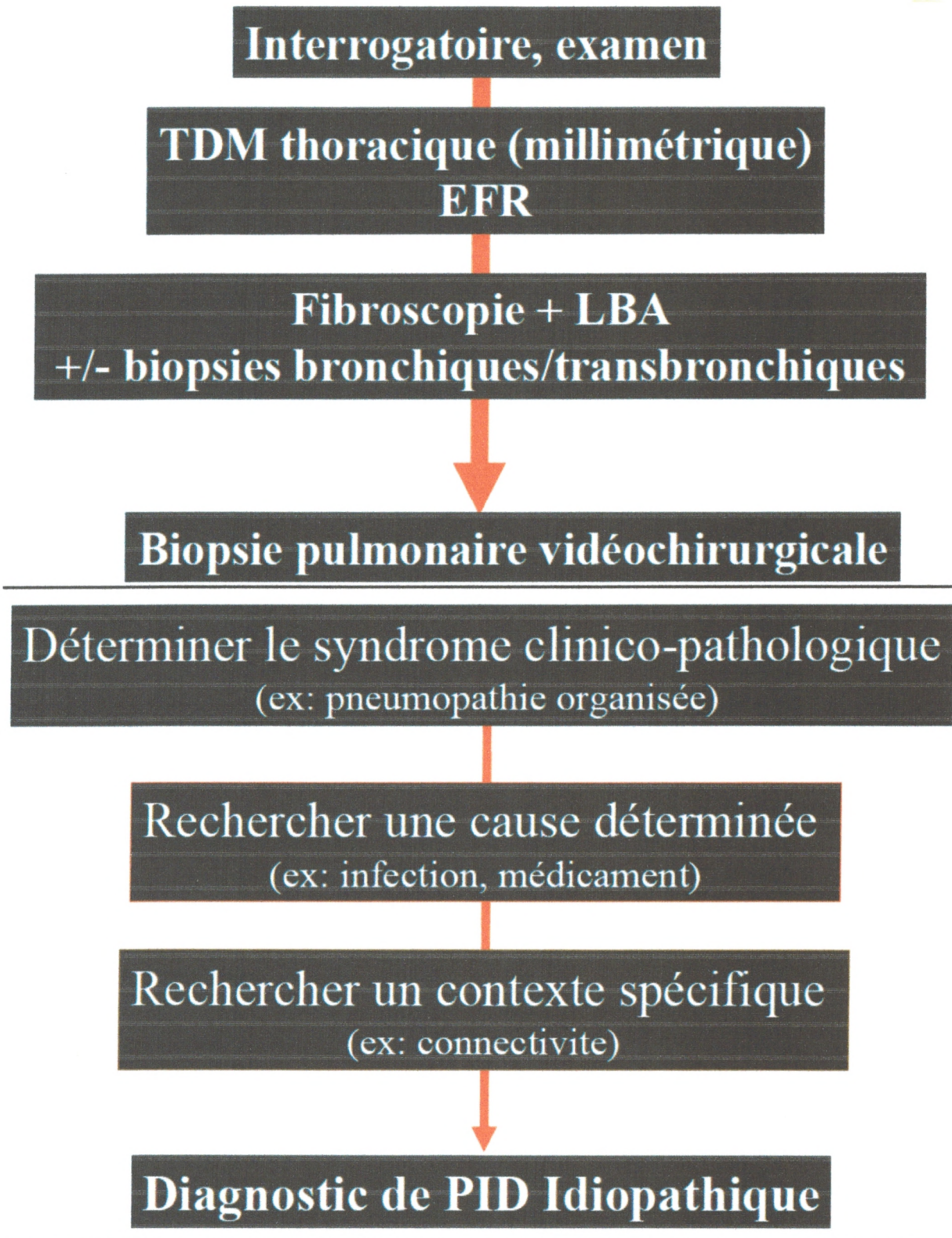
La démarche diagnostique doit être méthodique et graduelle, en évoquant en premier lieu les PID les plus fréquentes.

Le bilan initial comporte la reconstitution de l'histoire clinique, une tomodensitométrie thoracique de haute résolution, une exploration fonctionnelle respiratoire, et une fibroscopie bronchique avec LBA et biopsies bronchiques éventuelles (en cas de suspicion de sarcoïdose ou de lymphangite carcinomateuse).

Des biopsies transbronchiques peuvent compléter secondairement ce bilan si l'on suspecte une sarcoïdose ou une pneumopathie organisée cryptogénique.

Très souvent, les arguments cliniques et paracliniques permettent de porter un diagnostic fiable.

Parfois cependant le recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale est indispensable



Etiologies des PID chroniques :

A) PID de cause connue :

1. Proliférations néoplasiques :

- **Lymphangite carcinomateuse :**

Définition : Il s'agit d'un engorgement des vaisseaux lymphatiques pulmonaires dû à la présence de cellules malignes (cancéreuses). Cette lymphangite carcinomateuse pulmonaire est quelquefois le résultat d'une tumeur bronchique primitive. Cette variété de lymphangite peut également être le résultat de l'extension d'une métastase d'une tumeur située plus loin (à distance).

Symptômes : Le patient atteint par cette pathologie présente :

Une toux et essentiellement...

Une dyspnée (essoufflement) rapidement importante

Examens complémentaires : La radiographie montre un réseau formé de fines opacités de forme linéaire qui sont entrecroisées formant un filet. On constate également la présence de petits nodules disséminés (d'où l'expression : aspect réticulonodulaire).

Le scanner des poumons est également pratiqué

Le diagnostic est porté grâce aux prélèvements qui sont réalisés avec la bronchofibroscopie et l'obtention de cellules obtenues une technique dite " par brossage des bronches ". Cet examen est réalisé à l'aide d'un tube souple muni d'un système optique permettant de visualiser l'intérieur des poumons avec lequel il est possible, également, de prélever un échantillon de tissu pulmonaire. L'examineur observe des éperons bronchiques épaissis et infiltrés.

Traitement : Il fait appel à la chimiothérapie (utilisation de médicaments à visée anticancéreuse) pour apporter une amélioration parfois transitoire quand les cellules cancéreuses y sont sensibles. Certaines équipes médicales utilisent la cortisone et l'oxygénothérapie (utilisation de l'oxygène) permettant de soulager la dyspnée (essoufflement). Le traitement des cellules cancéreuses par hormonothérapie spécifique est quelquefois efficace.

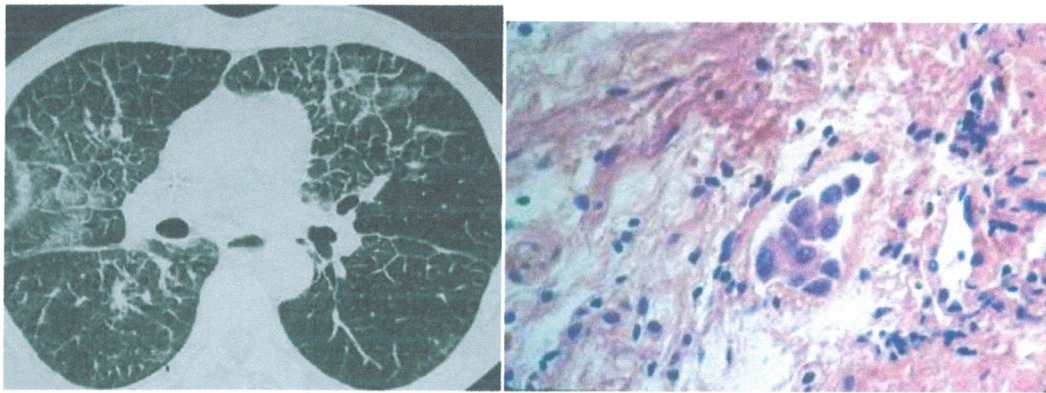


Figure1 : TDM thoracique : aspect d'une lymphangite carcinomateuse.

Figure2 :coupe histologique :lymphagite carcinomateuse.

- **Le carcinome bronchiolo-alvéolaire** peut être suspecté s'il existe des nodules flous au sein d'infiltrats et d'opacités alvéolaires comportant un bronchogramme aérique, d'évolution lentement progressive. Le diagnostic est parfois obtenu par la cytologie de l'expectoration, du LBA, ou les biopsies transbronchiques ; une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale est souvent nécessaire et montre habituellement un adénocarcinome mixte à composante bronchiolo-alvéolaire.

Symptômes

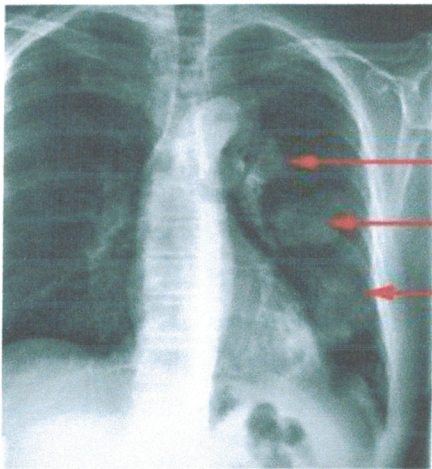
- Douleur thoracique (pouvant être due à l'envahissement direct par la tumeur cancéreuse), susceptible d'irradier vers l'épaule et parfois même vers l'abdomen
- Toux
- Dyspnée (difficulté à respirer pendant l'effort ou en dehors de celui-ci)
- Perte de poids
- Expectorations (rejet de mucus, glaires) en quantité importante, entraînant une hypoxémie appelée également anoxémie (diminution de la quantité d'oxygène contenue dans le sang)
- Asthénie (fatigue)
- Hémoptysic (crachats de sang)
- Hyperthermie (fièvre traînante)
- Infection pulmonaire traînante ou récidivante, pour laquelle les antibiotiques ne donnent pas de bons résultats
- Dysphagie (difficulté à avaler) pouvant traduire une atteinte de l'œsophage ou bien une paralysie du nerf récurrent (atteinte des cordes vocales entraînant une voix à tonalités anormales)
- Pleurésie : inflammation aiguë ou chronique de la plèvre entourant les poumons,

- Généralement, à l'auscultation, le médecin entend un bruit de frottement au même rythme que la respiration.
- Quand le cancer est localisé au niveau d'un des deux sommets des poumons, on parle de syndrome de Pancoast Tobias (appelé également tumeur apicale). Il se caractérise par des douleurs violentes dans l'épaule et le bras, et s'accompagne parfois du syndrome appelé Claude Bernard-Horner
- Ganglions au niveau du creux axillaire (sous le bras), avec douleurs osseuses

Radio

Elle permet de porter un diagnostic avec plus de certitude.

La radiographie du thorax peut déceler la présence de ganglions au niveau du médiastin (région située entre les poumons, qui contient d'autre part le cœur, les gros vaisseaux, la trachée et les grosses bronches, l'œsophage, le thymus ou ses reliquats).



TTX de face :carcinome bronchiolo-alveolaire

Fibroscopie bronchique

Elle permet de biopser et de voir la lésion. Cet examen permet un diagnostic dans environ 80% des cas, grâce au prélèvement cytologique (des cellules de la tumeur) effectué.

Les marqueurs tumoraux, comme l'antigène neuro-énolase (NSE) ou l'antigène carcinoembryonnaire, sont peu spécifiques mais orientent quelquefois le diagnostic. Ils sont surtout utilisés pour suivre l'évolution après traitement par chimiothérapie (association de médicaments anticancéreux) ou après intervention chirurgicale.

La thoracotomie (ouverture du thorax) permet d'explorer celui-ci, quand les examens cités ci-dessus n'ont pas apporté de résultats probants. On parle alors de thoracotomie exploratrice, qui est parfois le seul moyen de poser le diagnostic avec certitude. C'est le cas par exemple quand le cancer des poumons se développe à travers une seule tumeur (nodule). Dans ce cas, la ponction biopsique faite avec l'aide du scanner permet de localiser des nodules solitaires.

L'IRM apporte des renseignements quant à la localisation mais surtout à l'extension de la tumeur. Cet examen est particulièrement utile chirurgical comme bilan avant une opération (préopératoire).

La scintigraphie osseuse ou hépatique permet la recherche de métastases au niveau du foie ou des os.

- **Lymphome pulmonaire primitif :**

Définition

Le **lymphome pulmonaire primitif** se caractérise par une prolifération lymphoïde de type CLONAL concernant un ou deux poumons et plus précisément le parenchyme ainsi que les bronches pulmonaires. Au cours de cette maladie on ne constate pas d'atteinte à l'extérieur du thorax au moment où l'on effectue le diagnostic et dans les trois mois qui suivent.

La grande majorité des lymphomes pulmonaires primitifs présente un développement à partir de **formations lymphoïdes des bronches**. La prolifération lymphomatose est susceptible de provenir du tissu lymphatique des muqueuses.

Le lymphome pulmonaire de type **MALT (de l'anglais Mucosao Associated Lymphoid Tissue)**, c'est-à-dire la moitié des lymphomes pulmonaires primitifs, sont de faible malignité et ont un pronostic favorable.

Le lymphome pulmonaire primitif se développe parfois chez certains patients présentant un lupus érythémateux disséminé ou d'autres pathologies telles que la sclérose en plaques voir un syndrome de Gougerot Sjögren

Les **symptômes du lymphome pulmonaire primitif**, qui survient essentiellement chez les individus (autant de femmes que d'hommes) dont l'âge est compris entre 50 et 55 ans, plus rarement plus jeunes, sont (liste non exhaustive) :

- Toux.
- Légère dyspnée (difficultés respiratoires).
- Douleurs dans le thorax.
- Hémoptysie (rarement).

Quelques patients, en réalité la moitié à peu près, ne présentent aucun symptôme.

Le plus souvent les patients sont suivis pour une **radiographie qui s'avère anormale** et qui reste anormale après vérification

La **radiographie** permet de mettre en évidence des clichés présentant des opacités alvéolaires plus ou moins denses qui sont localisées et dont la taille ne dépasse pas 5 cm de diamètre.

Leurs contours sont nets ou limités parfois flous.

Les images sont quelquefois multiples pour un patient sur trois.

Plus rarement il est observé également des opacités diffuses des deux poumons voire une atélectasie ou un épanchement pleural.

La **tomodensitométrie** permet de mettre en évidence les **adénopathies hilaires** (ganglions anormaux) ou à l'intérieur du médiastin.

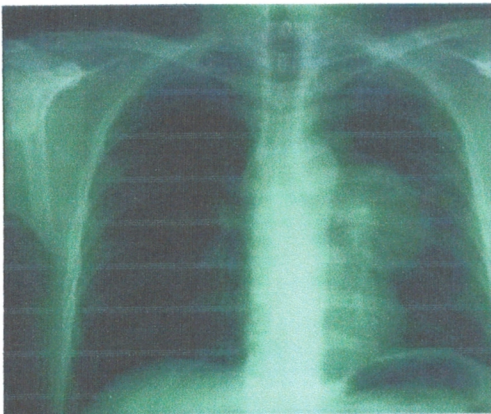
La **biopsie** permet de porter le diagnostic avec certitude. En effet l'histologie c'est-à-dire l'étude des cellules qui composent le lymphome pulmonaire primitif permet de confirmer le diagnostic.

L'**histologie** permet également de classer les différents types de lymphome en rapport avec la nature et la taille des cellules ainsi que l'aspect des noyaux de ces cellules et l'étendue voir la topographie de l'infiltration cellulaire.

Il est important également de faire le point sur l'envahissement des structures de voisinage par le lymphome, à savoir les bronches et les vaisseaux. La recherche d'autres lésions associées doit être faite également.

La grande majorité des lymphomes pulmonaires primitifs sont des lymphomes qui dérivent de la lignée B.

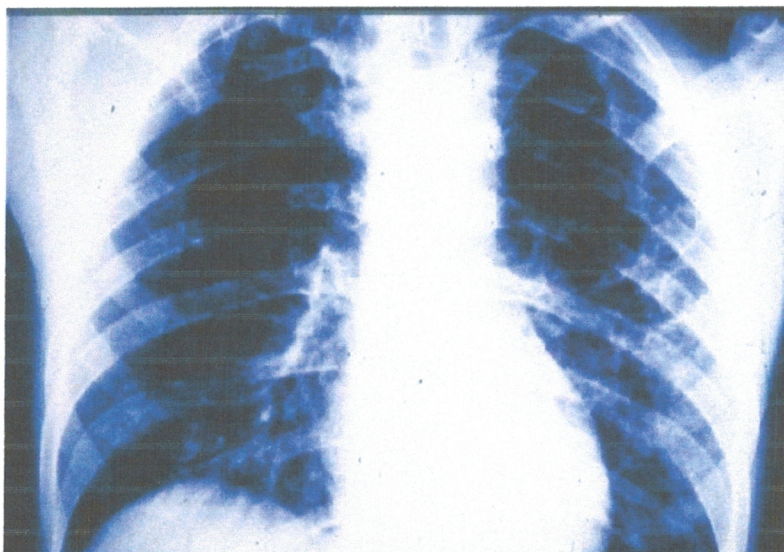
Il s'agit de lymphome de faible malignité qui comporte de petits globules blancs (lymphocytes) et d'autres cellules ayant un aspect et plasmocytaire.



2. Causes infectieuses :

Même si les PID de cause infectieuse ont le plus souvent une présentation clinique aiguë ou subaiguë, parfois, une pneumocystose ou une tuberculose miliaire pulmonaire peuvent être responsables d'une pneumopathie infiltrante chronique.

Le diagnostic microbiologique est obtenu par le LBA ; dans le cas de Pneumocystis, une coloration spécifique est nécessaire, et le diagnostic n'est obtenu que s'il est recherché spécifiquement.



Pneumopathie infectieuse à pneumocystis jirovini

3. Causes hémodynamiques :

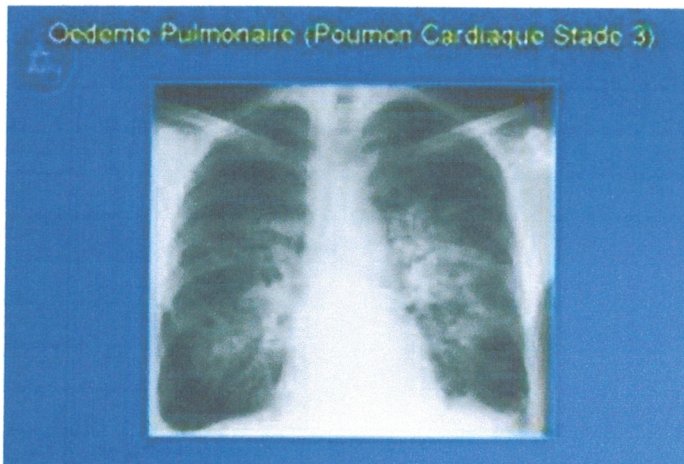
- **Un œdème pulmonaire hémodynamique** est une cause fréquente d'opacités infiltrantes

chroniques pulmonaires. Il s'agit surtout d'une insuffisance ventriculaire gauche, mais également de toute cause d'augmentation de pression dans les veines pulmonaires ou l'oreillette gauche (insuffisance mitrale par exemple).

Il faut également rechercher une insuffisance rénale chronique (au cours de laquelle interviennent l'hypervolémie, l'hypoprotéinémie, et des troubles de la perméabilité capillaire). Une hypoprotéinémie isolée est insuffisante pour induire un œdème pulmonaire.

- **Cliniquement**, on note une orthopnée, une toux chronique souvent accompagnée d'une expectoration mousseuse rosée, des râles crépitants déclives, et parfois des sibilances (pseudoasthme cardiaque).
- **Sur le plan radiologique**, l'œdème interstitiel se distingue par la redistribution vasculaire vers les sommets, les stries de Kerley, un aspect d'élargissement des hiles à limites floues, le comblement des cul-de-sac pleuraux, la visibilité excessive des scissures, et un aspect en verre dépoli prédominant aux bases. Au stade d'œdème

alvéolaire, il s'y associe des opacités alvéolaires floconneuses à limites floues, confluentes, de prédominance périhilaire et basale, et une pleurésie prédominante à droite.



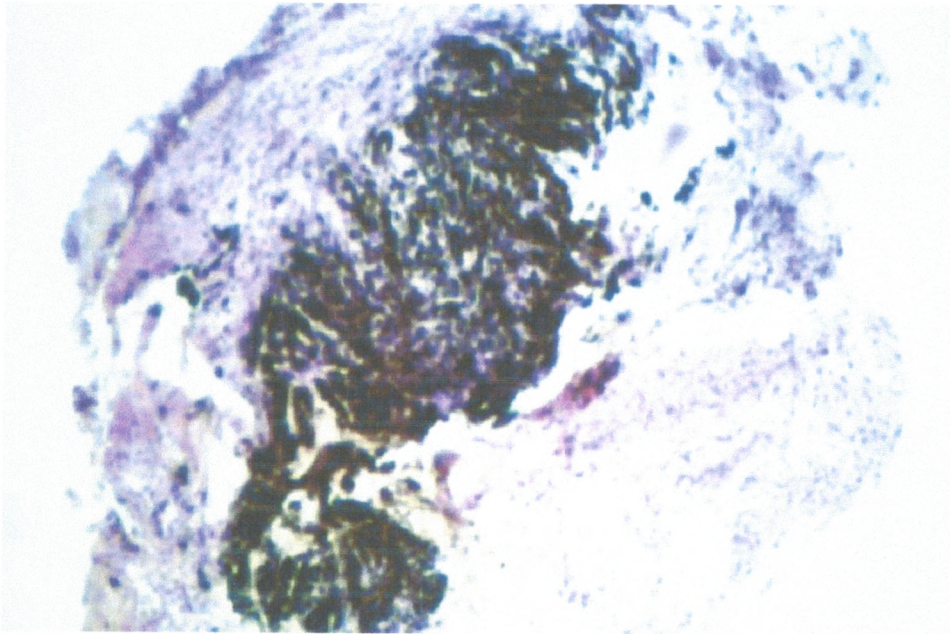
TTX deface : opacités alvéolaires flous ; confluentes ; prédominantes au tiers moyen des deux champs pulmonaires.

- **Le diagnostic** est confirmé par l'évolution sous traitement diurétique, et la recherche étiologique (échographie cardiaque, bilan rénal, parfois cathétérisme cardiaque droit qui montre une pression capillaire bloquée >25 mmHg).

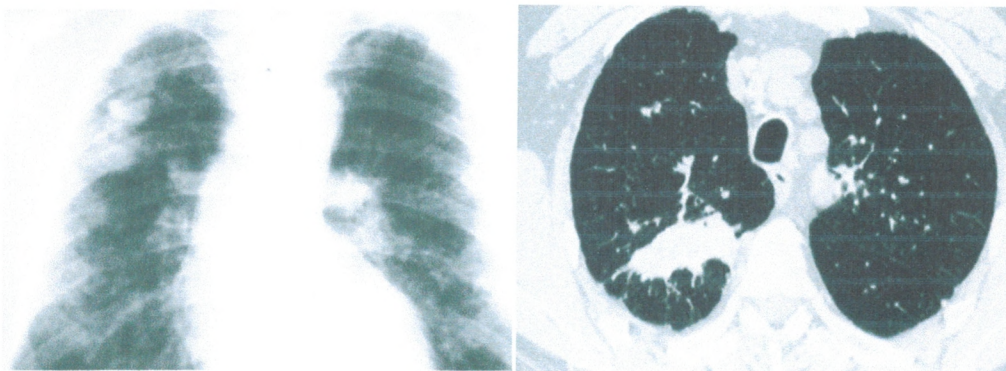
4. Pneumoconioses :

Les pneumoconioses résultent du dépôt dans l'appareil bronchopulmonaire de particules inorganiques. Elles sont devenues moins fréquentes. L'interrogatoire professionnel est primordial pour leur diagnostic.

- **La silicose** est la plus fréquente des pneumoconioses. Elle est secondaire à l'inhalation de particules de silice pure (forage de tunnels, taille du granit, sablage) ou de poussières mixtes comprenant de la silice (mineurs, maçons-fumistes, mouleurs). Initialement peu symptomatique, elle est souvent découverte sur une radiographie systématique ; secondairement apparaît une dyspnée d'effort, par trouble ventilatoire obstructif ou mixte. L'imagerie montre des opacités nodulaires bilatérales et symétriques des sommets, de taille variable : micronodules (miliaire), nodules (aspect en "tempête de neige"), ou rarement masses volumineuses confluentes et rétractiles. Il peut s'associer des adénopathies hilaires calcifiées en coquille d'oeuf. L'évolution est lentement progressive vers l'insuffisance respiratoire chronique. La silicose peut s'associer à une connectivite, réalisant le syndrome de Caplan Colinet (polyarthrite rhumatoïde) ou le syndrome d'Erasmus (sclérodermie).



- Aspect histologique d' un nodule fibro-hyalin caracteristique de la silicose.



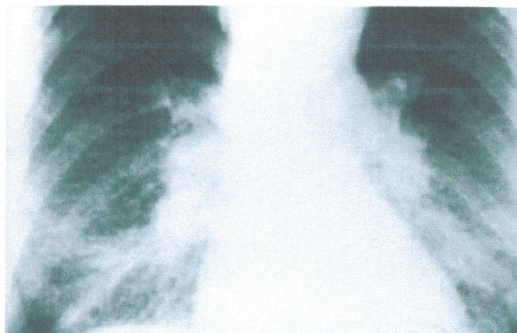
- RT et TDM : silicose : masse pseudotumorale en «banane» du lobe superieur droit, de stade B .

- **L'asbestose**, secondaire à une exposition respiratoire importante à des fibres d'amiante, est très rare. La présentation est proche de celle de la fibrose pulmonaire idiopathique. C'est parfois l'existence de plaques pleurales calcifiées associées (qui signent l'exposition asbestosique) qui oriente le diagnostic, qui repose sur l'association d'une séméiologie évocatrice, d'une exposition asbestosique professionnelle, et de la présence de corps asbestosiques (fibre asbestosique dans une gaine protéino-ferrugineuse) dans l'expectoration, le LBA, ou les biopsies pulmonaires.
- **La béryllose** réalise une PID chronique nodulaire et fibrosante, avec alvéolite lymphocytaire au LBA et granulomes de type sarcoïdosique à l'histologie. L'interrogatoire retrouve une exposition chronique au béryllium (extraction du minerai, industrie aérospatiale, nucléaire, mécanique, horlogerie, etc).

Les *prothésistes dentaires* ayant travaillé sans protection ont une exposition pneumoconiotique complexe pouvant entraîner une PID fibrosante sévère.

Les pneumoconioses de surcharge secondaires à l'inhalation de poussières inertes peuvent donner lieu à une bronchorrhée chronique.

L'imagerie montre un aspect micronodulaire s'il s'agit de particules de haute densité radiologique (fer, étain, baryum), et est normale dans les autres cas (ciment, marbre, calcaire).



-RT : berylliose : aspect typique de « pseudosarcoidose » de type II, associant adenopathies hilaires et miliaire bilatérale perihilaire

5. Pneumopathies d'hypersensibilité (alvéolites allergiques extrinsèques)

Elles sont dues à des antigènes organiques inhalés, ou plus rarement à des substances chimiques (isocyanates, anhydride phtalique ou mellitique) ou des médicaments.

les antigènes inhalés les plus fréquemment en cause sont les *actinomycètes thermophiles* présents dans le foin moisi responsables de la maladie du poumon de fermier, et les déjections d'oiseaux (pigeons, tourterelles, perruches) responsables de la maladie des éleveurs d'oiseaux.

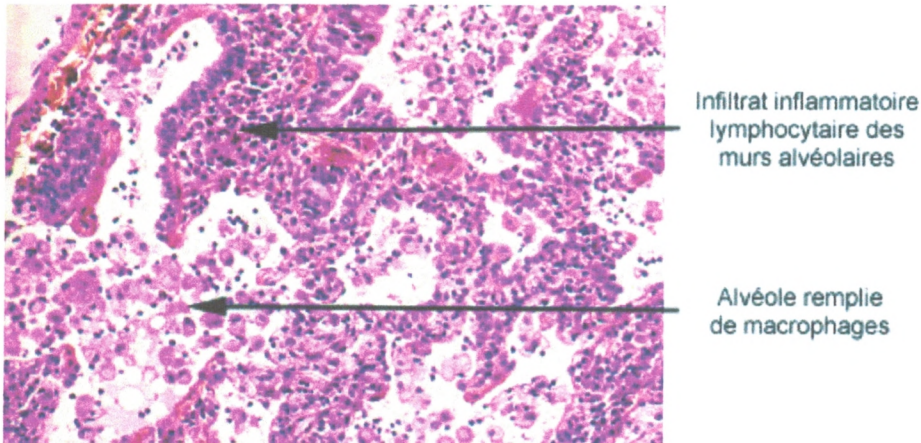
Après un tableau aigu pseudo-grippal d'apparition semi-retardée (4 à 10 h) après l'exposition, avec dyspnée, toux, et râles crépitants, les symptômes rétrocedent en 24-48 heures, et récidivent en cas de réexposition.

Le diagnostic peut également être évoqué devant une toux et une dyspnée accompagnés d'une altération de l'état général (forme subaiguë), d'une insuffisance respiratoire chronique par PID fibrosante ou bronchopneumopathie chronique obstructive (forme chronique), ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (forme suraiguë). Les opacités infiltrantes associent un verre dépoli et des micronodules flous diffus. En phase aiguë, l'exploration fonctionnelle respiratoire révèle un trouble ventilatoire restrictif ou mixte, pouvant se corriger rapidement après arrêt de l'exposition. Dans les formes chroniques, la fonction respiratoire est celle d'une PID ou d'un broncho-emphysème.

Le diagnostic repose sur l'existence d'une exposition antigénique à l'interrogatoire, de symptômes et d'anomalies radiologiques évocateurs, d'une hyperlymphocytose généralement

majeure (>50%) au LBA, d'une forte baisse de la diffusion du CO (également constante), et de précipitines (anticorps sériques de type IgG qui témoignent d'une exposition chronique à l'antigène).

Le diagnostic est confirmé par l'évolution, qui est le plus souvent favorable avec l'éviction de l'antigène et une éventuelle corticothérapie.



Coupe histologique : pneumopathie d'hypersensibilité

6. Pneumopathies médicamenteuses :

Les pneumopathies médicamenteuses, assez fréquentes, peuvent s'observer avec plus de 300 médicaments. On distingue schématiquement plusieurs présentations.

Les pneumopathies "d'hypersensibilité" aiguës (ex : méthotrexate) ou subaiguës (ex : nilutamide) sont les plus fréquentes ; leur présentation est proche de celle des alvéolites allergiques extrinsèques aiguës (parfois sévères) ou subaiguës respectivement.

Les pneumopathies à éosinophiles (ex : minocycline, anti-inflammatoires non stéroïdiens) s'accompagnent d'une forte hyperéosinophilie périphérique et alvéolaire, et régressent rapidement après l'arrêt du médicament, éventuellement associé à une corticothérapie.

Les PID chroniques fibrosantes (ex : bléomycine, busulfan) ont une présentation et une évolution proches de celles de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Les PID aiguës fibrosantes réalisent un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, peu corticosensible, et d'évolution rapide vers l'insuffisance respiratoire.

La pneumopathie induite par l'amiodarone réalise une forme particulière de PID asymétrique subaiguë, associant des opacités infiltrantes diffuses et des foyers alvéolaires additionnels. Le LBA retrouve une alvéolite mixte, et des macrophages spumeux chargés de phospholipides. L'évolution est le plus souvent lentement favorable après arrêt de l'amiodarone et corticothérapie.

Une pneumopathie organisée cryptogénique est parfois liée à une prise médicamenteuse (βbloquants, amiodarone). Elle peut aussi être induite par une radiothérapie pour cancer du

sein, et survient alors dans l'année qui suit l'irradiation, et concerne également les territoires pulmonaires non irradiés.

La fréquence exacte des PM est sous-estimée : une origine médicamenteuse est volontiers méconnue, certaines atteintes sont infraradiographiques, la confusion avec d'autres causes, notamment pour les médicaments anticancéreux, est fréquente et les diagnostics différentiels sont multiples.

➤ **Le diagnostic** de PM est difficile.

Il repose sur un faisceau d'arguments, en particulier la relation temporelle entre la prise médicamenteuse et les anomalies pulmonaires et l'exclusion des diagnostics différentiels.

Un diagnostic précoce est important, car seul l'arrêt du médicament incriminé, parfois associé à une corticothérapie, stoppe la progression de la maladie, et peut la faire régresser.

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) est un élément important de la discussion diagnostique, montrant différents profils cytologiques selon le médicament incriminé, par exemple : une hyperlymphocytose avec les sels d'or et la nitrofurantoïne, une hyperéosinophilie avec la sulfasalazine et des macrophages spumeux avec l'amiodarone.

À défaut de spécificité, le LBA permet d'évaluer la compatibilité diagnostique et d'éliminer d'autres pathologies, en particulier infectieuse ou maligne.

La biopsie transbronchique parfois pratiquée peut aussi aider à éliminer des diagnostics différentiels.

La biopsie pulmonaire sous vidéothoroscopie est rarement pratiquée car le plus souvent sans utilité diagnostique, le diagnostic reposant sur un ensemble d'éléments concordants clinico-radio-biologiques.

Cependant, le manque d'histologie pulmonaire rend difficile une connaissance précise des lésions incriminées dans les différentes PM.

Nous avons choisi de classer les PM selon les principaux tableaux anatomocliniques et nous avons décrit les aspects en imagerie des médicaments le plus fréquemment en cause.

B)PID de cause inconnue :

1. Granulomatoses :

➤ LA SARCOÏDOSE

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse diffuse d'origine inconnue susceptible d'atteindre plusieurs organes. La sarcoïdose thoracique est la forme la plus fréquente (plus de 90% des cas). Elle touche habituellement l'adulte jeune et se présente le plus souvent comme : une augmentation de volume des ganglions des hiles pulmonaires, une atteinte pulmonaire.

- Âge moyen 25-35 ans ; Chez la femme, 2e pic de fréquence à la cinquantaine. Les formes familiales existent (rare, mais même expression clinique).

- Formes intrathoraciques isolées = 40 %, formes extrathoraciques isolées = 20 %, formes mixtes = 40 %.

Diagnostic positif

A/ Sarcoïdose médiastino-pulmonaire : 80 % des sarcoïdoses .

a) Circonstances de découverte

– Signes cliniques révélateurs dans un tiers des cas : * symptômes pulmonaires : dyspnée d'effort, toux, douleurs thoraciques ; * symptômes généraux rares : fièvre, AFG ;

* symptômes extrapulmonaires : érythème noueux, adénopathie, atteinte ophtalmologique, syndrome polyuropolydipsique.

– Découverte sur un cliché thoracique systématique dans deux tiers des cas.

b) Radiographie thoracique : cinq types :

* type 0 : radiographie de thorax normale.

* type I : ■ adénopathies médiastinales isolées latéro-trachéales droites, interbronchiques hilaires bilatérales ; symétriques, non compressives ;

■ parenchyme normal.

* type II : ■ adénopathies médiastinales ;

■ et atteintes parenchymateuses : aspect réticulonodulaire diffus, bilatéral symétrique ;

* type III : ■ pas d'adénopathies médiastinales ;

■ atteinte parenchymateuse isolée.

* type IV : fibrose pulmonaire (plus ou moins emphysème associé) ;

La fibrose est irréversible à la différence des granulomes.

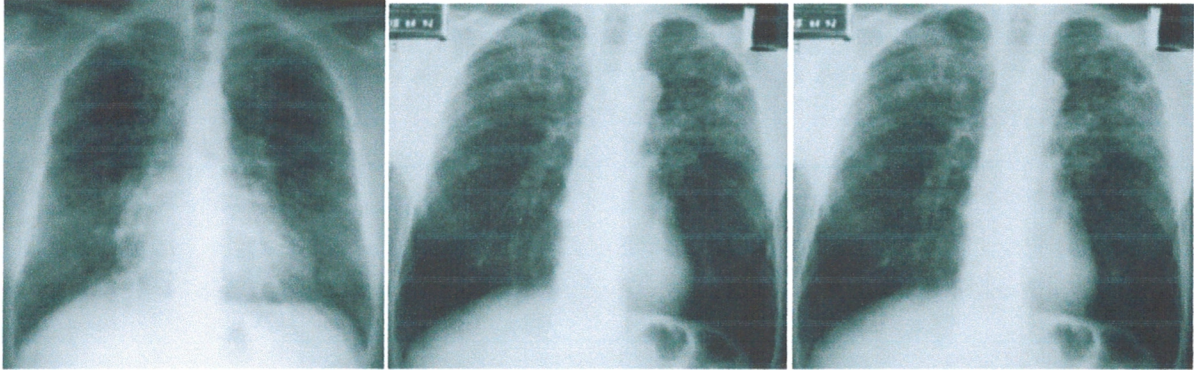


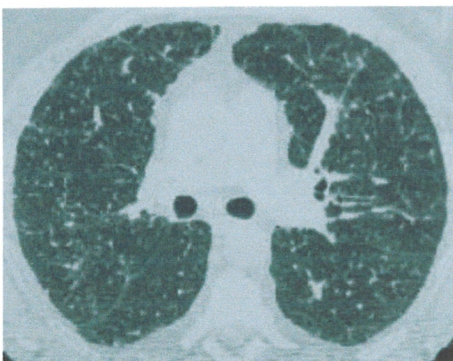
Fig. 1. *Sarcoïdose stade II. ADP hilaires et médiastinales associées à une infiltration micronodulaire diffuse.*

Fig. 2 : *Sarcoïdose stade III. Infiltration pulmonaire diffuse sans adénopathies ni signes de fibrose.*

Fig. 3 : *Sarcoïdose stade IV. Opacités linéaires hilo-périphériques des lobes supérieurs avec attraction des hiles vers le haut.*

c) Signes tomodensitométriques

– Permet de différencier les adénopathies des vaisseaux, mais un doute peut persister en cas d'HTAP.



TDM thoracique :sarcoidose

Examens complémentaires dans les formes thoraciques

a) Fibroscopie bronchique souvent macroscopiquement normale. parfois : muqueuse inflammatoire ; hypervascularisation superficielle ; élargissement des éperons lobaires par les adénopathies. parfois : sarcoïdes endobronchiques (10 %).

Elle permet : des biopsies d'éperons étagées +++ et sur les lésions macroscopiques ; un lavage broncho-alvéolaire +++ ; éventuellement des biopsies transbronchiques (en l'absence d'HTAP et de trouble de lacrase).

b) Épreuves fonctionnelles respiratoires

– Capacité de transfert du CO : très souvent baisse corrélée à la sévérité et à l'ancienneté de la maladie ; syndrome restrictif classiquement ; débits expiratoires : diminués : surtout chez les types IV, mais possiblement dès les types II.

c) Gaz du sang

- Normaux au repos sauf chez les types IV.
- Une épreuve d'effort peut démasquer une hypoxémie.

B/ Localisations extrathoraciques

1. Atteinte cutanée : sarcoïdes à petits nodules (visage +++) ; à gros nodules ; en plaques (membres) ; sarcoïdes sur cicatrices anciennes.

- Lupus pernio : placard violacé, en aile de papillon sur le visage (nez, joues), sur les doigts.
- Un érythème noueux,

2. Localisations muqueuses : voies aériennes hautes nasosinusienne

3. Localisations oculaires.

a) Sécheresse lacrymale +++ (xérophtalmie) :

b) Uvéites antérieures : iritis et iridocyclites

c) Uvéite intermédiaire hyalite (partie antérieure du vitré).

d) Uvéites postérieures : choroïdite et chorioretinite

e) Autres manifestations oculaires conjonctivites ; kératoconjonctivites.

f) Associations

- Syndrome de Heerfordt : uvéite (iridocyclite bilatérale) ; fièvre ; parotidite bilatérale ; neuropathie périphérique (VII++, VI) ; hypercellularité du LCR,
- Syndrome de Mikulicz : syndrome sec oculaire ; augmentation du volume des glandes lacrymales.
- Les localisations salivaires peuvent également être isolées (sécheresse buccale).

4. Localisations ostéoarticulaires (15 % des cas)

5. Localisations cardiaques : Cliniquement rares mais potentiellement graves : dues à l'infiltration myocardique granulomateuse, en particulier au niveau du tissu de conduction, du ventricule gauche et du septum interventriculaire ;elles peuvent être responsables des troubles du rythme graves.

6. Localisations hépatiques : dans 20 % des cas, élévation des phosphatases alcalines et/ou des transaminases ;localisation très fréquente au plan histologique , grand intérêt diagnostique de la PBH, les granulomes siégeant au niveau des espaces-porte.

7. Localisations digestives :elles sont exceptionnelles ; ont été décrites des lésions ;gastriques ;grêles ; rectales ; péritonéales ;pancréatiques.

8. Localisations hématologiques (spléniques et ganglionnaires périphériques)

a) Atteinte splénique : en règle asymptomatique ;simple splénomégalie de volume modéré.

b) Atteinte ganglionnaire périphérique :adénopathies indolores, fermes, mobiles ;siégeant dans les aires :cervicales ; sus-claviculaires ; axillaires ; épitrochléennes ++ ;leur intérêt majeur est d'être biopsiables et de permettre le diagnostic +++.

c) Atteintes hématologiques :fréquemment anémie de type inflammatoire ;rarement pancytopenie par hypersplénisme ou atteinte médullaire.

9. Localisations neurologiques :

a) Atteintes du système nerveux périphérique

- Surtout les nerfs crâniens (VII +++, plus rarement les autres), isolées ou associées à uvéite et parotidite Cause classique de diplégie faciale.Moins fréquemment nerfs périphériques.

b) Atteinte du système nerveux central

- Réalisant des formes graves pseudo-tumorales nécessitant une corticothérapie.

c) Atteinte méningée :hypercellularité lymphocytaire ;hyperprotéinorachie ;hypoglycorachie.

10. Localisations musculaires :manifestations cliniques rares :nodules palpables intramusculaires ; myosite aiguë ;myopathie chronique.

11. Localisations rénales

a) Néphrites interstitielles à la biopsie : lésions inflammatoires de l'interstitium ; granulomes ;

* fibrose conditionnant le pronostic rénal.

b) Glomérulonéphrites (exceptionnelles) protéinurie ;voire syndrome néphrotique ;

à la biopsie : en règle extramembraneuses.

c) Complications des anomalies phosphocalciques ;lithiase calcique néphrocalcinose.

12. Localisations endocriniennes

a) Atteinte hypothalamo-hypophysaire

– Diabète insipide neurologique par infiltration granulomateuse de la tige pituitaire.

– Insuffisance antéhypophysaire (totale ou dissociée) fréquente, à rechercher.

b) Atteinte thyroïdienne :goitres simples ;possibilité d'hyperthyroïdie.

c) Autres atteintes exceptionnelles :parathyroïde ;surrénales ;organes génitaux.

C/ Synthèse du diagnostic positif

– un seul élément formel : le granulome sarcoïdosique ;

– une nécessité formelle : éliminer une granulomatose de cause connue.

1. Éléments d'orientation clinique :

● Toutes les localisations précédemment décrites (QS).

2. Éléments d'orientation paraclinique :

a) Anomalies immunologiques

– Anergie tuberculinique dans 80 % des cas, lymphopénie relative T, surtout CD4+, hypergammaglobulinémie polyclonale ;auto-anticorps parfois (facteurs rhumatoïdes, antinucléaires, antilymphocytes T).complexes immuns sériques ;VS rarement élevée.

b) Anomalies du métabolisme phosphocalcique : hypercalciurie ; hypercalcémie modérée plus rare ; phosphorémie normale ; PTH sérique basse.

c) Enzyme de conversion de l'angiotensine I :taux sérique de l'ECA élevé

d) Taux sérique de bêta-2 microglobuline :reflète l'activation lymphocytaire.

e) Données du lavage broncho-alvéolaire

* augmentation du rapport CD4+/CD8+ (moins marquée chez les fumeurs).

– Élévation des neutrophiles et éosinophiles : évocatrice d'évolution vers la fibrose.

– Macrophages alvéolaires normaux (en valeur absolue).

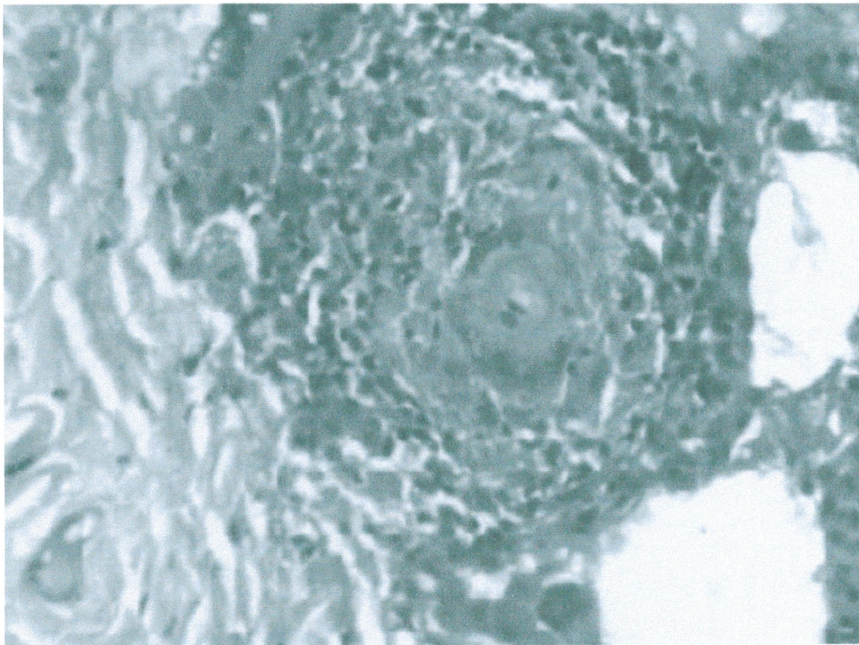
3. Élément de certitude : observation du granulome sarcoïdien

– Biopsie d'une lésion spécifique périphérique : cutanée; ganglion superficiel .

– Biopsies des glandes salivaires accessoires (sensibilité : 30 à 50 %).

– Biopsies étagées de la muqueuse bronchique +++.

– Biopsies transbronchiques : risque de pneumothorax et hémoptysie (5 % des cas) ;



Coupe histologique : nodule sarcoïdique typique.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

A/ Évolution simple évolution de 50 % des malades (guérison spontanée dans les deux ans). B/ Évolution chronique : stable ou régressive sous traitement mais sujette à des exacerbations à la baisse ou à l'arrêt de la corticothérapie.

TRAITEMENT :

A/ Corticothérapie

- Elle a un effet suspensif de l'activité des granulomes.
- Des rechutes à la diminution de posologie sont donc possibles tant que l'activité de l'affection est présente.
- Les formes résolutive spontanément ne rechutent pas.
- La corticothérapie améliore les symptômes fonctionnels et prévient l'évolution vers la fibrose.
- Son efficacité doit être surveillée sur des éléments cliniques, radiologiques, fonctionnels et biologiques (dosage de l'ECA).
- Les doses sont dégressives et modulables en fonction des récives.
- La durée d'une corticothérapie est d'au moins un an.

B/ Autres mesures thérapeutiques

1. Systématiques

- Suppression du tabac, de l'empoussiérage ; alimentation pauvre en calcium ; absence d'exposition solaire (risque d'hypercalcémie).
- Mesures associées aux corticoïdes sans supplémentation en calcium et vitamine D en cas de traitement cortisonique. Prévention de l'ostéoporose par Fosamax.

2. Corticoïdes inhalés : efficacité clinique (toux, dyspnée).

3. Antimalariques de synthèse : chloroquine

4. Immunosuppresseurs : (azathioprine, méthotrexate)

- En cas d'échec ou de contre-indication aux corticoïdes.

5. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : dans les formes articulaires et l'érythème noueux.
 6. Transplantation pulmonaire stade ultime (mono- ou bi-pulmonaire).
 7. À l'étude
- Thalidomide : principalement lupus pernio
 - Anti-TNF (Infliximab) : efficace ++ ; risque majeur de réactivation de tuberculose. ■

➤ Granulomatose à cellules de Langerhans

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Cette affection est diagnostiquée de plus en plus fréquemment et peut être incriminée dans à 1 à 5 % des Pneumopathies interstitielles pulmonaires (PIP) d'origine inconnue. Auparavant, la prolifération de macrophages tissulaires (histiocytes) était considérée comme une caractéristique de cette maladie atteignant le poumon, l'os et les viscères. Il est maintenant reconnu que la cellule précurseur est la cellule dendritique, qui a une puissante fonction stimulatrice et accessoire dans la réponse immune. Cette cellule, normalement retrouvée dans l'interstitium et les septa alvéolaires, est clairement distincte d'un macrophage tissulaire. La cellule dendritique peut évoluer en cellule de Langerhans, caractérisée par un antigène de surface spécifique CD1 qui réagit avec un anticorps monoclonal nommé T6 et par des corpuscules intracytoplasmique visibles en microscopie électronique nommés corps X ou granules de Birbeck. Les cellules de Langerhans peuvent être retrouvées dans la peau et sont présentes dans l'épithélium bronchiolaire du poumon normal. La fumée de cigarette ou des agents irritants similaires peuvent stimuler leur prolifération. Un nombre accru de ces cellules peut être retrouvé dans le lavage bronchoalvéolaire (LBA) de sujets fumeurs sains, de patients présentant un carcinome bronchioloalvéolaire, et des patients atteints de fibrose pulmonaire.

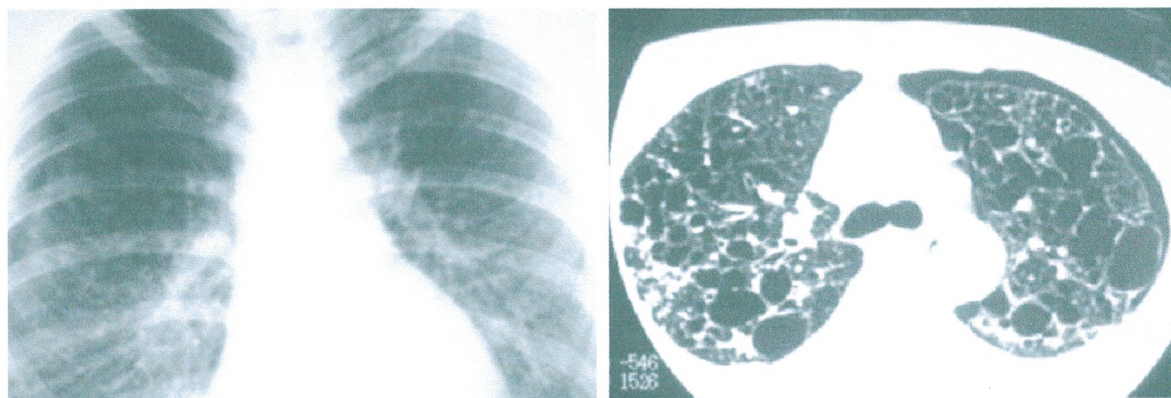
II. HISTOLOGIE

Toutefois, dans la granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans, 3% ou plus des cellules du LBA peuvent être ainsi identifiées, ce qui dépasse largement le pourcentage retrouvé dans des autres pathologies sus-citées. Pourtant, les cellules de Langerhans ne sont pas pathognomoniques de cette pathologie. Le nombre de macrophages alvéolaires y est également en excès. Au début de la maladie, on peut trouver un foyer de cellules de Langerhans entouré de cellules inflammatoires au contact des bronchioles respiratoires et

terminales, entraînant une bronchiolite. Plus tard, les structures alvéolaires sont atteintes par une inflammation interstitielle progressive et une fibrose. A un stade évolué, l'histologie pulmonaire ne retrouve pas les discrets granulomes caractéristiques de la sarcoïdose et des pneumopathies d'hypersensibilité, ni l'augmentation franche des éosinophiles - deux raisons qui rendent inappropriée l'appellation "granulome à éosinophiles".

III. SIGNES CLINIQUES - EVOLUTION

La forme pulmonaire de cette maladie atteint l'adulte jeune et d'âge moyen, préférentiellement les hommes, surtout gros fumeurs; elle peut rester localisée ou impliquer un ou plusieurs sites osseux (os longs, colonne vertébrale, crâne ou mâchoire). Parfois, une maladie multifocale peut atteindre la posthypophyse entraînant un diabète insipide et réalisant la maladie de Hand-Schüller-Christian. Chez l'enfant, la maladie de Letterer-Siwe est une forme viscérale fulminante de ces troubles simulant un lymphome malin. Chez l'adulte, les modes de révélation et les signes cliniques ne distinguent pas cette maladie des autres formes de PIP sauf s'il existe des signes de lésion osseuse. Un pneumothorax spontané peut inaugurer la maladie. Les radios de thorax révéleront alors des opacités micronodulaires diffuses et des kystes, épargnant les angles costophréniques et préservant les volumes pulmonaires comme dans la lymphangioloïomyomatose. Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent révéler l'association d'une atteinte restrictive et obstructive. Lorsque la maladie progresse, une obstruction des voies aériennes plus importante peut survenir, et la radio thoracique peut ressembler à celle d'une pathologie chronique obstructive évoluée.



RT de face : histiocytose X évoluée : la présence d'un pneumothorax droit, complication fréquente de cette maladie

TDM : aspect en « nids d'abeilles » ou en « rayons de miel » ou en « dentelle ». Diagnostic différentiel avec l'emphysème panlobulaire. Présence d'un pneumothorax gauche.

IV. TRAITEMENT

Le traitement comporte l'arrêt IMPERATIF du tabac, ce qui peut apporter une stabilisation ou une régression de la maladie. Les glucocorticoïdes sont généralement inactifs. La pénicillamine a été utilisée dans l'espoir de prévenir la fibrose, avec des résultats variables. Les lésions osseuses localisées peuvent nécessiter une irradiation. Pour les patients présentant des symptômes croissants d'obstruction des voies aériennes, un traitement symptomatique et des bronchodilatateurs peuvent être essayés, mais leur efficacité reste modeste.

2. PID idiopathiques

Le groupe des PID idiopathiques comprend plusieurs entités distinctes (qui ont longtemps été réunies sous le terme général et imprécis de "fibrose interstielle diffuse"), définies sur des critères histologiques.

Un diagnostic précis implique donc le recours à la biopsie pulmonaire (par vidéothoroscopie le plus souvent). Les biopsies pulmonaires transbronchiques ne sont généralement pas informatives.

- **La fibrose pulmonaire idiopathique**

C'est une maladie pulmonaire qui peut être diffuse ou localisée. Elle est chronique non contagieuse caractérisée par la transformation du tissu pulmonaire en tissu fibreux, ce qui compromet les échanges gazeux. Cette pathologie est également appelée **Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)** :

- Pneumopathie : affection du poumon
- Interstitielle : atteint essentiellement l'interstium pulmonaire qui est la trame présente autour des alvéoles, des petites voies aériennes et des vaisseaux ainsi que les différents compartiments du poumon.
- Diffuse : atteint l'ensemble du poumon.



Les fibroses pulmonaires ou les Pneumopathies Interstitielles Diffuses rassemblent plusieurs entités, certaines de **causes inconnues** comme les PID idiopathiques, d'autres de **causes connues** rapportées à une toxicité médicamenteuse, à une origine professionnelle (silice, amiante,...), à l'inhalation de poussière organique (poumon de fermier,...) ou suite à une infection pulmonaire (virale,...).

Le diagnostic est suspecté cliniquement devant l'apparition d'un essoufflement progressif, d'anomalies évocatrices à l'auscultation pulmonaire et la présence d'un **hippocratisme digital**. L'aspect radiologique, en particulier sur le scanner thoracique, est assez caractéristique. Ceci étant, le diagnostic de certitude nécessite parfois la réalisation d'une **biopsie pulmonaire** pour examiner le tissu pulmonaire au microscope.

A un stade avancé, la fibrose pulmonaire peut aboutir à une insuffisance respiratoire restrictive. Différents traitements peuvent être prescrits (pour la **fibrose pulmonaire idiopathique**), en particulier la cortisone, avec un résultat variable selon le type de la fibrose.



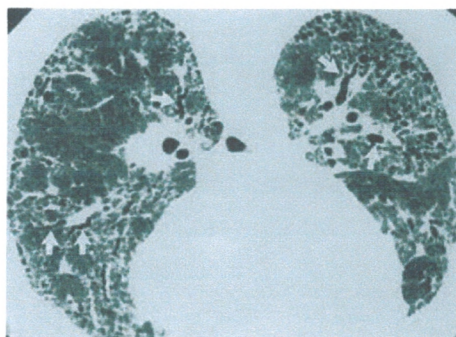
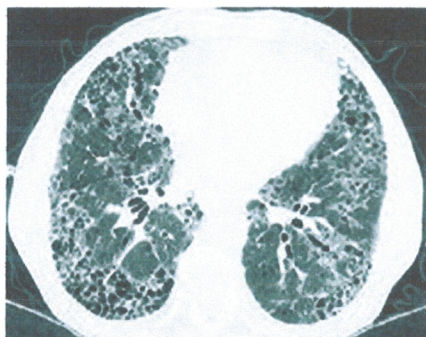
hippocratisme digital

Le profil fonctionnel est marqué par un trouble ventilatoire restrictif avec altération de la diffusion alvéolo-capillaire, et hypoxémie d'exercice. L'existence d'une désaturation <88% lors du test de marche de 6 minutes est un facteur prédictif de mauvais pronostic.

Le lavage bronchoalvéolaire : montre une hypercellularité portant sur les polynucléaires neutrophiles (10-20%), et accessoirement les éosinophiles.

La radiographie thoracique montre des opacités réticulaires diffuses prédominant aux bases. La réduction de volume pulmonaire est évocatrice du diagnostic.

La tomodensitométrie : montre des opacités réticulaires des bases avec un aspect pseudokystique sous-pleural (rayon de miel radiologique), des bronchectasies de traction, et des signes de distorsion du parenchyme pulmonaire; les opacités en verre dépoli (correspondant souvent à des lésions inflammatoires potentiellement réversibles) ne sont jamais prédominantes.



Le diagnostic : formel nécessite le recours à la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale qui montre un aspect histopathologique caractéristique (pneumopathie interstitielle commune). L'aspect tomodensitométrique est toutefois suffisamment caractéristique (prédominance aux bases et sous-pleurale des opacités réticulaires, rayon de miel radiologique) pour autoriser le diagnostic sans biopsie dans la moitié des cas environ. La biopsie n'est habituellement pas proposée chez les patients âgés.

L'évolution est lentement progressive vers l'insuffisance respiratoire chronique. Le traitement conventionnel, qui comporte des corticoïdes éventuellement associés à un immunosuppresseur (cyclophosphamide ou azathioprine), est peu efficace. L'efficacité de l'interféron- γ et de la Nacétyl-cystéine est à l'étude. La médiane de survie est de 2,8 ans, et la survie à 10 ans de l'ordre de 10%.

- **La pneumopathie interstitielle non spécifique**

La pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) n'est connue que depuis une quinzaine d'années. Elle appartient à la famille des «pneumopathies interstitielles », un groupe de maladies caractérisées par une inflammation et une cicatrisation anormale du tissu pulmonaire (fibrose). La PINS ressemble à la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). La PINS réagit toutefois mieux au traitement et son évolution est plus favorable.

Comment a-t-on découvert cette maladie?

L'analyse de séries de biopsies pulmonaires a révélé que certains cas de pneumopathie interstitielle ne pouvaient être valablement classés dans aucune catégorie connue. Ceci a conduit à créer un nouveau groupe appelé «pneumopathie interstitielle non spécifique» (PINS). Des études ont montré que les patients atteints de PINS avaient une meilleure évolution que ceux atteints de FPI. La PINS n'est donc pas une nouvelle maladie, mais une entité qui était auparavant confondue avec d'autres pneumopathies interstitielles. Les connaissances à son sujet sont encore en évolution.

Quelle est la cause?

La PINS peut être associée à des maladies rhumatismales comme la sclérodermie, la polyarthrite rhumatoïde ou la polymyosite, dont elle peut être la toute première manifestation. La PINS peut aussi être due à une réaction allergique à des particules inhalées, ou à l'effet indésirable d'un médicament. Dans la moitié des cas, la PINS n'a pas de cause détectable: on parle alors de PINS «idiopathique».

Comment est-ce que la maladie se manifeste?

- Difficultés respiratoires lors d'efforts
- Toux sèche
- Fatigue
- Perte de poids (occasionnellement)
- Bruits anormaux (râles) à l'auscultation des poumons
- Volumes pulmonaires diminués lors des mesures du souffle
- Oxygénation du sang diminuée

Le scanner des poumons montre notamment un aspect en «verre dépoli» (image 1A), ainsi que d'autres anomalies qui ressemblent à celles de la FPI: le scanner ne permet donc pas

toujours de les distinguer. L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (obtenu par bronchoscopie) montre une réaction inflammatoire et permet d'écartier d'autres diagnostics. A l'apparition de la PINS, les patients ont en moyenne 50 à 55 ans, c'est-à-dire 5 à 10 ans de moins que ceux atteints de FPI.

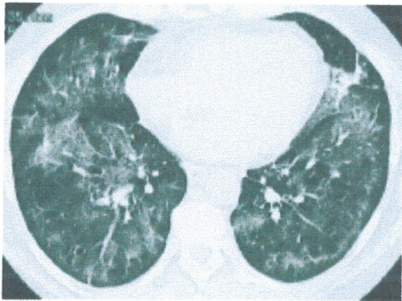


Image 1A: scanner des poumons dans une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) avant traitement. Le poumon a un aspect en «verre dépoli» (gris intermédiaire entre le noir du poumon normal et le blanc que prend le poumon en cas de pneumonie par exemple).

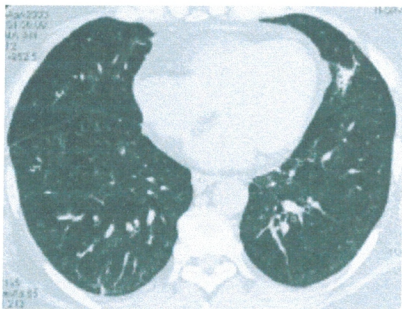


Image 1B: même patient que image A après le traitement: le «verre dépoli» a pratiquement disparu et le poumon est presque normal.

Comment pose-t-on le diagnostic?

Le diagnostic de PINS nécessite une biopsie pulmonaire sous anesthésie générale par vidéo-chirurgie. A l'aide de petits instruments introduits dans le thorax et manipulés sous contrôle vidéo, le chirurgien prélève deux à trois fragments de 1 à 2 cm de diamètre. Ces fragments sont ensuite examinés par un pathologiste (médecin spécialiste de l'analyse des biopsies).

Si la biopsie montre un aspect de PINS, le pneumologue doit revoir en détail le patient et tous ses examens pour rechercher une cause que l'on pourrait supprimer (allergène de l'environnement, médicament). Le diagnostic est donc un processus dynamique réalisé par une équipe multidisciplinaire (pneumologue, radiologue et pathologiste ayant une expérience de ces maladies). Le diagnostic doit être réévalué lorsqu'un nouvel élément apparaît, comme par exemple une maladie rhumatismale.

Comment la maladie réagit-elle au traitement?

Les médicaments utilisés actuellement sont les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

L'efficacité du traitement varie selon la cause de PINS, mais une amélioration franche est observée chez la majorité des concenpatients (image 1B), contrairement à la FPI.

L'amélioration est lente (semaines, mois) et le traitement est généralement prolongé (mois, années). Un diagnostic précis par biopsie pulmonaire est donc essentiel pour estimer à l'avance le rapport bénéfice/risque du traitement, dont les effets indésirables peuvent être importants. Si l'évolution est malgré tout défavorable, une transplantation pulmonaire doit être envisagée

- **La pneumopathie interstitielle desquamative** (pneumopathie alvéolaire à macrophages) :

La pneumopathie interstitielle desquamative (PID) est une affection rare décrite initialement par Liebow en 1965. Elle est caractérisée par la présence d'une pneumopathie interstitielle comportant des lésions minimales de fibrose interstitielle et par l'accumulation d'un matériel cellulaire endo-alvéolaire riche, principalement composé de macrophages.

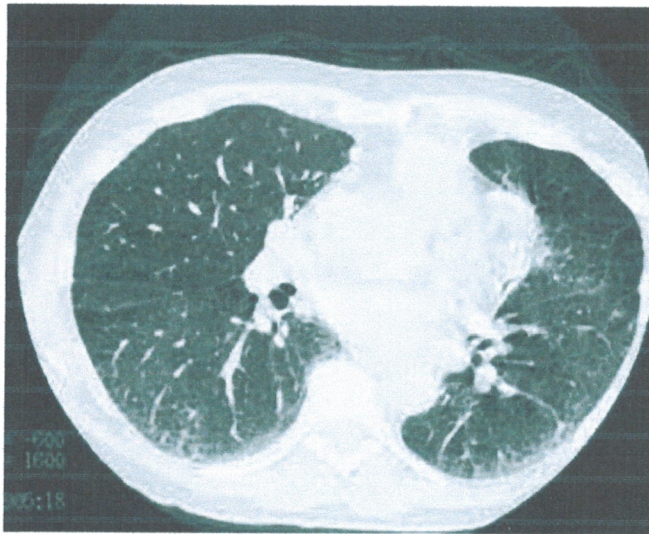
Elle se caractérise par la pénétration d'une variété de globules blancs que l'on appelle des lymphocytes polyclonaux, en particulier des lymphocytes T. et B.

Elle s'observe essentiellement chez l'enfant et le plus souvent elle est associée à une perturbation de la fabrication des protéines par l'organisme, notamment une gammopathie (voir ce terme dans l'encyclopédie médicale Vulgaris).

Quelquefois, on constate également une infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

De multiples étiologies ont été retrouvées, dominées par la prise de nitrofurantoïne au long cours. Nous rapportons l'observation d'une patiente de 57 ans, tabagique, chez qui le diagnostic de PJD a été retenu après examen anatomopathologique d'une pièce de biopsie pulmonaire. A partir de cette observation, la pathogénie et les différentes étiologies possibles des PID sont discutées.

la maladie est souvent réversible avec l'arrêt du tabac et la corticothérapie.



TDM THORACIQUE : pneumopathie interstitielle desquamative .

- **LA PNEUMOPATHIE ORGANISEE CRYPTOGENIQUE**

- **DEFINITION**

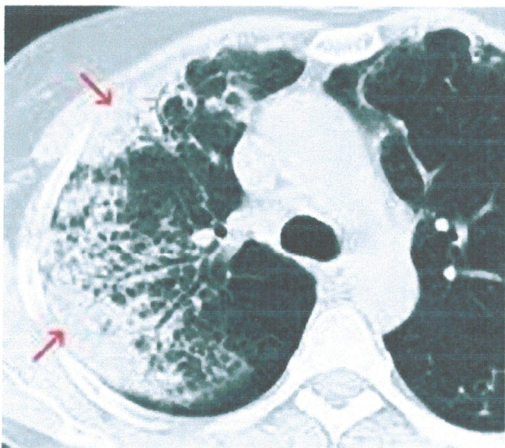
La pneumopathie organisée ou (bronchiolite oblitérapneumonique, BOOP) est définie par une lésion histopathologique caractéristique : la présence de tissu de granulation dans la lumière des espaces aériens distaux pulmonaires ; les lésions prédominent au niveau du secteur alvéolaire, atteignant ou non les bronchioles sous forme d'une bronchiolite oblitérante de type prolifératif. Cette lésion histopathologique est commune à un grand nombre de processus inflammatoires pulmonaires, et n'est donc en soi spécifique d'aucune affection . En l'absence de cause précise ou de contexte déterminé, on parle de pneumopathie organisée cryptogénique ou BOOP idiopathique .

- **PRESENTATION RADIOCLINIQUE**

La pneumopathie organisée cryptogénique survient chez des sujets de 50-60 ans, sans prédominance d'un sexe, ni corrélation directe avec le tabagisme. Le début des symptômes est généralement subaigu avec un tableau pseudogrippal associant de la fièvre, une toux, une dyspnée modérée, une atteinte de l'état général. La symptomatologie peut être plus insidieuse, ou au contraire aiguë et sévère. L'examen clinique est pauvre en dehors de la présence de râles crépitants épars. Le diagnostic n'est souvent fait qu'après plusieurs semaines ou mois d'évolution.

Il existe plusieurs formes radiologiques de la pneumopathie organisée cryptogénique.

La forme plurifocale est la plus typique ; elle se caractérise par des opacités alvéolaires multiples, non systématisées, à limites mal définies, migratrices parfois ; la densité des opacités varie du verre dépoli à la condensation pulmonique ; la localisation des opacités est périphérique, et elles comportent souvent un bronchogramme aérien. La forme infiltrante diffuse est constituée d'opacités interstitielles et alvéolaires. Les autres formes sont plus rares et moins caractéristiques : pneumonie unique localisée ; opacités nodulaires multiples pleines ou excavées.



TDM thoracique : pneumopathie organisée cryptogénique

L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un trouble restrictif modéré ; il n'y a pas de trouble ventilatoire obstructif notable (un trouble ventilatoire obstructif modéré peut être présent chez les sujets fumeurs).

Sur le **plan biologique**, on observe un syndrome inflammatoire net avec vitesse de sédimentation érythrocytaire très augmentée et protéine C-réactive élevée.

Au **lavage broncho-alvéolaire**, un profil évocateur est celui d'une alvéolite "panachée" avec 20-40 % de lymphocytes, environ 10 % de neutrophiles et 5 % d'éosinophiles.

➤ **DIAGNOSTIC POSITIF DE PNEUMOPATHIE ORGANISEE**

Le diagnostic de pneumopathie organisée se fonde sur l'examen histopathologique ; la sûreté du diagnostic est d'autant plus grande que le prélèvement pulmonaire est représentatif, donc de grande taille (obtenu par biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale). Dans les formes typiques sur le plan radio-clinique, on peut se contenter d'un diagnostic obtenu par biopsie transbronchique ; cependant, dans ce cas, le niveau de certitude diagnostique est moindre. En cas d'évolution inhabituelle une biopsie chirurgicale devient nécessaire.

➤ **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

- *Sur le plan radioclinique*, de nombreuses affections peuvent prêter à confusion avec la pneumopathie organisée cryptogénique, en particulier les lymphomes pulmonaires primitifs, le cancer bronchiolo-alvéolaire, les pneumopathies chroniques idiopathiques à éosinophiles.
- *Sur le plan histopathologique*, l'absence de spécificité des lésions de fibrose endoluminale des espaces aériens distaux nécessite que soient recherchés attentivement des signes histopathologiques d'affections dont la pneumopathie organisée est une anomalie accessoire (infection, vascularite par exemple), ce qui ne peut être valablement effectué que sur des prélèvements biopsiques de relativement grande taille (et non sur une biopsie transbronchique).

➤ **DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE**

La pneumopathie organisée ne pourra être considérée comme cryptogénique qu'en l'absence de cause décelable.

Les principales causes déterminées de pneumopathie organisée sont les infections, les pneumopathies iatrogéniques, les pneumopathies d'inhalation. Parfois la pneumopathie organisée est d'étiologie indéterminée mais survient dans un contexte pathologique défini

auquel elle se rattache, pouvant témoigner d'une réaction pulmonaire inflammatoire associée à la maladie en cause : connectivite (polyarthrite rhumatoïde et myopathie idiopathique inflammatoire en particulier) ; transplantation pulmonaire ou greffe de moelle osseuse, au cours desquelles la pneumopathie organisée cryptogénique pourrait constituer respectivement un mode de rejet ou de réaction du greffon contre l'hôte, tout en restant beaucoup plus rare que la bronchiolite oblitérante constrictive avec trouble ventilatoire obstructif.

➤ **TRAITEMENT DE LA PNEUMOPATHIE ORGANISEE CRYPTOGENIQUE**

ETAT DE LA QUESTION

Toutes les publications ont insisté sur la spectaculaire corticosensibilité de la pneumopathie organisée cryptogénique ; l'amélioration sous corticoïdes est un peu moins rapide que celle de la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles, mais, comme dans cette dernière, les rechutes sont fréquentes lors de la diminution trop rapide des corticoïdes et à leur arrêt. Une étude du GERM"O"P sur 48 cas de pneumopathie organisée cryptogénique a montré que des rechutes surviennent dans 58 % des cas, en général durant l'année qui suit l'épisode initial, alors que les patients sont encore sous corticothérapie à faible doses (<20 mg/jour). La survenue des rechutes n'affecte toutefois pas le pronostic vital ni fonctionnel

A l'heure actuelle, les modalités idéales du traitement n'ont pas encore été définies, aussi bien pour sa posologie que pour sa durée, et varient selon les équipes. Epler a proposé un traitement de prednisone de 1 mg/Kg/jour pendant 1 à 3 mois, réduit à 40 mg/jour pendant 3 mois, puis 10 à 20 mg/jour pour une durée totale de 12 mois (11). King a suggéré de débiter par des doses de 1 à 1,5 mg/Kg/jour pendant 4 à 8 semaines, avec réduction à 0,5 à 1 mg/Kg/jour durant les 4 à 6 semaines suivantes .

En pratique, la durée du traitement dépend surtout des rechutes qui surviennent lors de la diminution de la corticothérapie ou après son arrêt. Si certains patients nécessitent à l'évidence un traitement prolongé, d'autres au contraire guérissent après quelques mois seulement de traitement. Les complications d'une corticothérapie au long cours sont bien connues, et de ce fait il est logique de chercher à diminuer le traitement après quelques mois seulement de corticothérapie pour ne le poursuivre que chez des patients présentant une rechute.

Dans la majorité des cas, la corticothérapie entraîne une guérison complète de la maladie, sans séquelle. Cette corticosensibilité et ce pronostic excellent concernent essentiellement la forme typique de la maladie (opacités alvéolaires plurifocales). La corticosensibilité de la forme infiltrante diffuse est plus imprévisible ; chez certains patients, cette forme de la maladie se présente davantage comme un dommage alvéolaire diffus avec bronchiolite oblitérante et pneumopathie organisée ; dans certains cas l'évolution se fait vers une fibrose interstitielle typique .

Certains auteurs conseillent un traitement initial de méthylprednisolone intraveineux pendant 3 à 5 jours pour obtenir une amélioration clinique rapide chez les sujets présentant une forme sévère de la maladie. Le traitement est en général poursuivi ensuite avec une posologie de l'ordre de 1 mg/kg/j de prednisone, avec une réduction progressive de la posologie. Dans les très rares cas où la réponse aux corticoïdes seuls est insuffisante, l'usage est d'adjoindre un traitement cytostatique (cyclophosphamide) ; l'intérêt de ce type de traitement n'est toutefois pas prouvé .

• **Pneumopathie interstitielle lymphocytaire**

la pneumopathie interstitiel lymphocytaire (LIP) peut etre idiopathique ou associées à des maladies comportant un désordre immunologique :

- syndrome de sjögren
- cirrhose biliaire primitive
- thyroidite auto-immune
- SIDA (enfant)

➤ **Anatomopathologie**

infiltration interstitielle polymorphe et cytologiquement bénigne polyclonale de cellules mononuclées variées

➤ **Clinique**

- toux
- dyspnée

➤ **Imagerie**

Radiographie :opacités bilaterales , predominant aux base :opacités nodulaires ou micronodulaires ;opacités réticulonodulaires ;condensations en mottes ou arrondies

Tomodensitométrie

verre dépoli :bilateral, diffus ou multifocal,de distribution aléatoire

kystes :taille de 1 mm à 30 mm bilaterauxdistribution aleatoire

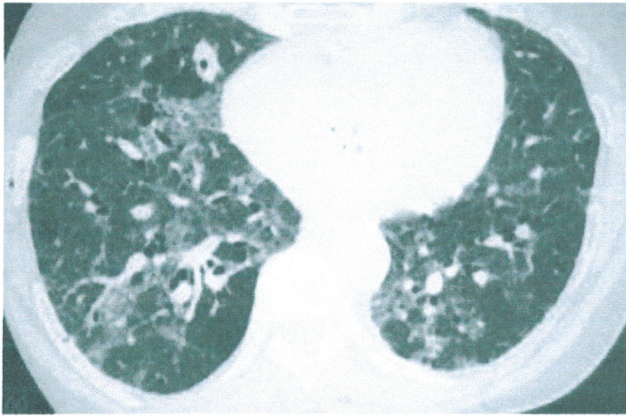
épaississement péribronchovasculaire :bilateral , distribution heterogene

micronodules centrolobulaires :diffus à contours mal définis

micronodules sous pleuraux

épaississement septaux :bilateral , multifocal

adenopathies mediastinales



Aspect TDM d'une pneumopathie interstitielle lymphocytaire

3. Pneumopathie interstitielle au cours des connectivites et vascularites :

L'objectif est de connaître les principales manifestations pulmonaires des pathologies auto-immunes ; les plus courantes : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, dermatomyosite et polymyosite, vascularites associées aux ANCA (granulomatose de Wegener, syndrome de Churg et Strauss, polyangéite microscopique).

- **manifestations respiratoires des connectivites :**

- **Généralités**

Il s'agit de maladies rares, au cours desquelles les manifestations respiratoires sont fréquentes. Les manifestations respiratoires relèvent de 4 mécanismes :

1. pathologie infectieuse favorisée par le traitement corticoïde et immunosuppresseur
2. toxicité pulmonaire médicamenteuse
3. localisation pleurale, pulmonaire, ou vasculaire pulmonaire de la connectivite

~ pneumopathies interstitielles diffuses (PID): sclérodermie, dermatomyosites et polymyosites et polyarthrites rhumatoïdes (PR)

~ pleurésies : lupus érythémateux disséminé (LED)

~ bronchiolites et bronchectasies : PR et syndrome de Gougerot Sjögren

~ l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : sclérodermie systémique et LED

4. pathologie indépendante de la connectivite

Les deux premières hypothèses sont à considérer en priorité.

➤ **Chronologie des diagnostics – manifestations respiratoires – connectivites/vascularites**

Situation la plus fréquente

1. les manifestations pulmonaires surviennent alors que la connectivite est connue.

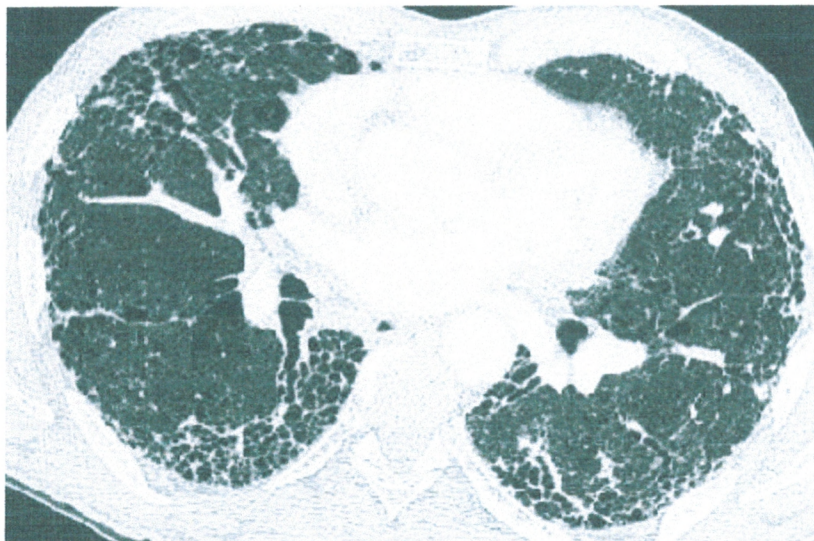
Situations plus rares

2. manifestations pulmonaires inaugurales, révélatrices de la connectivite sous-jacente (dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde)
3. atteintes systémiques limitées avec atteinte pulmonaire au 1er plan (connectivite fruste ou indifférenciée).

i. Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

Il s'agit de la 1ère connectivite pourvoyeuse de pathologies respiratoires.

Infections respiratoires (immunodépression liée aux anti-TNF \square , aux corticoïdes et au méthotrexate) et toxicité pulmonaire médicamenteuse (tous les traitements de la PR sont susceptibles d'induire une pneumopathie médicamenteuse) sont les principales causes des manifestations respiratoires au cours de la PR. Les atteintes pulmonaires spécifiques de la PR sont quant à elles fréquentes mais ne sont symptomatiques qu'une fois sur dix



aspect de pneumopathie interstitielle commune au cours d'une PR (images en rayons de miel).

Pleurésie rhumatoïde

a. exploration fonctionnelle respiratoire

~ trouble ventilatoire restrictif, et une altération du transfert du CO (non spécifiques)

b. lavage bronchoalvéolaire (LBA)

~ surtout utile pour le diagnostic différentiel (infections)

~ hors infection il montre une formule panachée (augmentation modérée du % de lymphocytes et/ou de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles)

c. histopathologie

~ l'aspect le plus fréquent est celui d'une pneumopathie interstitielle commune.

d. évolution

~ lentement progressive ; le plus souvent, simple surveillance

~ traitement médicamenteux parfois proposé par analogie avec la fibrose pulmonaire idiopathique.

~ les traitements rhumatologiques ne sont pas efficaces sur la PID associée à la PR

~ le méthotrexate lorsqu'il est indiqué sur le plan rhumatologique n'est pas formellement contre-indiqué par la PID sauf s'il s'agit d'une forme grave de PID.

~ les anti-TNF□ seraient parfois responsables d'une aggravation fulminante de la PID.

Nodules pulmonaires rhumatoïdes (nécrobiotiques)1

□ prévalence tomodensitométrique 20%, surtout chez les hommes ayant des nodules souscutanés

□ généralement asymptomatiques

~ peuvent évoluer vers la cavitation

□ la principale difficulté est de les différencier de nodules néoplasiques, d'autant qu'une hyperfixation du 18-fluorodéoxyglucose est fréquente en tomographie par émission de positons (TEP)

Bronchiolite oblitérante (constrictive)

- prévalence : fréquente histologiquement (30%) mais rarement cliniquement significative
- rôle pathogénique probable de la D-pénicillamine
- toux non productive, dyspnée et râles inspiratoires aigus à l'auscultation (squeaks)
- trouble ventilatoire obstructif parfois rapidement évolutif
- scanner thoracique
- micronodules centrolobulaires périphériques
- évolution rapidement péjorative vers l'insuffisance respiratoire chronique.

ii. Sclérodermie systémique

Maladie rare caractérisée par une sclérose cutanée prédominant aux extrémités (sclérodactylie) ; presque toujours accompagnée d'un phénomène de Raynaud et de télangiectasies Classée en forme cutanée limitée (atteinte cutanée en distalité des coudes et genoux) ou diffuse.

Les auto-anticorps sont des anticorps anti-nucléaires

Le CREST Syndrome (Calcinose, phénomène de Raynaud, dyskinésie oesophagienne,

Sclérodactylie, Télangiectasie) :

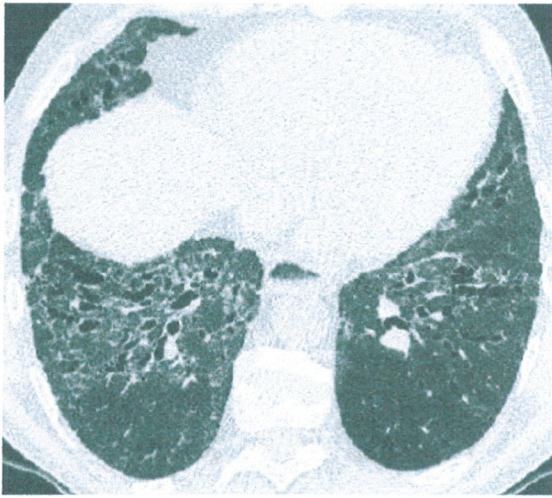
- l'atteinte cutanée est limitée mais l'atteinte viscérale plus fréquente (HTAP)

PID

- présente chez 25% des patients,
- plus fréquente au cours de la forme cutanée diffuse avec anticorps anti-topoisomérase-1
- apparaît dans les 1ères années d'évolution de la sclérodermie
- se manifeste par une toux et une dyspnée non spécifiques.

a) scanner thoracique

prédominance d'opacités en verre dépoli ; réticulations ; bronchectasies par traction
destruction kystique en rayons de miel, prédominant dans les bases



TDM thoracique : pneumopathie interstitielle non spécifique au cours d'une sclérodémie systémique (verre dépoli, bronchectasies par traction).

b) exploration fonctionnelle respiratoire

~ trouble ventilatoire restrictif, et une altération précoce du transfert du CO (non spécifiques)

c) lavage bronchoalvéolaire (LBA)

~ surtout utile pour le diagnostic différentiel (infections)

~ hors infection il montre une formule panachée (augmentation modérée du % de lymphocytes et/ou de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles)

d) pronostic

~ la survie des patients ayant une PID au cours d'une sclérodémie est en moyenne de 85% à 5 ans, bien meilleure que celle de la fibrose pulmonaire idiopathique⁴

Hypertension artérielle pulmonaire

- seconde cause de dyspnée dans la sclérodémie (~10%)

- fréquente au cours des formes cutanées limitées

Autres causes de dyspnée au cours de la sclérodémie systémique

- cardiomyopathie sclérodémique (IRM myocardique)

- l'anémie (fréquente)

- causes de dyspnée peuvent être associées (PID et HTAP par exemple)
- atteinte pariétale par la sclérose
- dysfonction oesophagienne avec RGO
- atteinte diaphragmatique
- syndrome d'Érasme associant une pneumoconiose et une sclérodermie systémique.

iii. Lupus érythémateux disséminé

Pleurésie lupique : principale manifestation respiratoire du lupus épanchement pleuraux rapportées dans 30% des cas au cours du LED ; peu abondante ; bilatérale dans 50% des cas ; souvent associée à une péricardite (polysérite).

- liquide pleural exsudatif, lymphocytaire et neutrophilique, contenant parfois des anticorps antinucléaires ; à un titre supérieur au titre sérique, et des cellules LE
- corticosensible

Atteinte parenchymateuse

- Les pneumopathies infectieuses représentent le principal diagnostic à évoquer en présence d'opacités parenchymateuses au cours du lupus

iv. Myopathies inflammatoires idiopathiques (dermatomyosite et polymyosite)

principale manifestation respiratoire des myopathies inflammatoires

-7 à 30% des patients, 1ère cause de décès

exceptionnellement inaugurale ; toux et une dyspnée d'effort lentement progressive

une hyperkératose palmaire (« mains de mécanicien ») fait évoquer le diagnostic

1) scanner thoracique

opacités en verre dépoli, opacités alvéolaires ; réticulations ; mais peu d'images en rayons de miel ; prédominant aux bases

2) EFR

trouble ventilatoire restrictif

3) LBA

~ élévation du taux de lymphocytes

4) **immunologie** : présence fréquente d'anticorps anti-synthétase

5) **histopathologie**

~ l'aspect le plus fréquent est celui d'une PINS, parfois celui d'une pneumopathie

interstitielle commune

traitement

~ corticothérapie, éventuellement associée à un traitement immunosuppresseur

~ pronostic meilleur que celui de la fibrose pulmonaire idiopathique.

PID subaiguës (en quelques semaines) ou aiguës (syndrome de détresse respiratoire aiguë).

v. **Syndrome de Gougerot-Sjogren**

Manifestations respiratoires fréquentes et parfois inaugurales sous la forme de toux sèche chronique, (secondaire à la sécheresse bronchique et à une bronchite lymphocytaire)

1) **fibroscopie bronchique** : infiltration lymphoïde de la sous-muqueuse (biopsies bronchiques), alvéolite lymphocytaire au LBA

Plus rarement on observe

2) une PID de type PINS ou de type pneumopathie interstitielle lymphoïde (avec prédominance de lymphocytes au LBA, verre dépoli et images kystiques au scanner thoracique)

3) un lymphome pulmonaire primitif

Polyarthrite rhumatoïde	Pleurésie rhumatoïde PID (de type pneumopathie interstitielle commune, ou pneumopathie interstitielle non spécifique) (5%) Nodules rhumatoïdes pulmonaires
Sclérodermie systémique	PID (de type pneumopathie interstitielle non spécifique) HTAP
Lupus érythémateux disséminé	Pleurésie Atélectasies en bande, syndrome des poumons rétractés Hémorragie alvéolaire diffuse
Polymyosite, dermatomyosite	PID chronique PID aiguë
Syndrome de Gougerot-Sjögren	Toux sèche chronique (bronchite lymphocytaire chronique) PID chronique (de type pneumopathie interstitielle non spécifique, parfois pneumopathie interstitielle lymphoïde)

Principales manifestations respiratoires des connectivites (pneumopathies infectieuses)

et pneumopathies iatrogéniques médicamenteuses exclues).

vi. Connectivite mixte ou syndrome de Sharp

Regroupe des signes cliniques rencontrés au cours du lupus, de la sclérodermie et des myosites, responsable de manifestations respiratoires à type de PID de sévérité modérée, de pleurésie ou d'HTAP

vii. Spondylarthrite ankylosante

Deux manifestations respiratoires principales

- trouble ventilatoire restrictif modéré secondaire à l'atteinte articulaire de la cage thoracique
- fibrose pulmonaire apicale extensive, souvent excavée avec surinfection par *Aspergillus* ou des mycobactéries tuberculeuses ou non tuberculeuses

viii. Polychondrite atrophiante

Maladie rare caractérisée par une inflammation récidivante et déformante des cartilages de la face (nez, oreilles) et de l'arbre trachéo-bronchique dans 50% des cas

- Peut conduire à une obstruction bronchique par sténose ou collapsus bronchique par destruction de l'armature cartilagineuse trachéobronchique.
- Outre les déformations faciales, le patient présente une toux avec expectoration muqueuse abondante, quelques sibilants, et parfois des accès de dyspnée avec stridor inspiratoire. Le diagnostic est clinique et endoscopique

- **manifestations respiratoires des vascularites systemiques**

- **Définition**

Inflammation des vaisseaux sanguins dont la paroi est infiltrée par des cellules inflammatoires.

L'atteinte pulmonaire n'est prédominante qu'au cours des trois vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA):

- vascularite granulomateuse associée aux ANCA ou maladie de Wegener
- polyangéite microscopique

- syndrome de Churg et Strauss (tableau II).

➤ **Vascularite granulomateuse associée aux ANCA ou maladie de Wegener**

Affecte surtout l'adulte entre 40 et 50 ans ;début le plus souvent progressif par l'atteinte ORL et pulmonaire, suivie par l'extension systémique notamment rénale de la vascularite (glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale).

L'atteinte pulmonaire reste isolée dans 10% des cas.

Symptomatologie pulmonaire est non spécifique ou d'allure pseudo-pneumonique

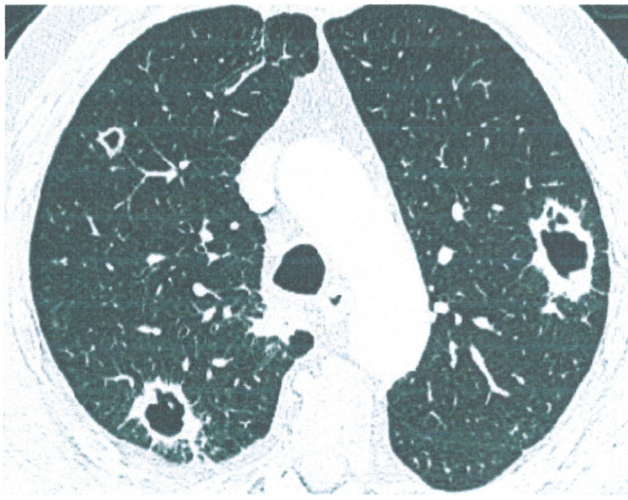
- toux (75%), expectoration purulente par nécrose des foyers pulmonaires
- dyspnée (50%)
- fièvre
- parfois douleurs thoraciques
- râles crépitants,
- hémoptysie (30%) due à une lésion focale ou à un syndrome hémorragique alvéolaire (SHA)

gravité variable, des formes mineures létales aux formes fulminantes

la chute rapide de l'hémoglobinémie est évocatrice (les hémoptysies peuvent manquer au cours du SHA)

Imagerie thoracique

- des nodules multiples, arrondis, à limites nettes, parfois volumineux (jusqu'à 10 cm), qui augmentent progressivement en nombre et en taille, et tendent à s'excaver (cavités à paroi épaisse); cet aspect est le plus caractéristique de la maladie .
- des infiltrats bilatéraux de densité variable, parfois excavés
- opacités en verre dépoli ou alvéolaires diffuses bilatérales



masses pulmonaires excavées multiples à parois épaisses au cours de la granulomatose systémique associée aux ANCA (maladie de Wegener).

Éléments du diagnostic

- présence d'ANCA de type c-ANCA de spécificité protéinase 3
- confirmation histologique souhaitable (biopsie bronchique ; ponction-biopsie rénale ; biopsies de muqueuse nasale ; biopsie pulmonaire ; biopsies d'autres atteintes d'organes)⁸

Le traitement est urgent et repose sur

- la corticothérapie
- le cyclophosphamide
- les échanges plasmatiques en cas d'insuffisance rénale ou d'hémorragie alvéolaire graves.

➤ **Syndrome de Churg et Strauss (tableau II).**

Associe

- asthme, constant, souvent sévère et corticodépendant, avec polypose nasale
- hyperéosinophilie sanguine (>0,5 G/L) et tissulaire, notamment pulmonaire (LBA)
- pneumopathie à éosinophiles : opacités pulmonaires alvéolaires ou en verre dépoli, bilatérales, non systématisées, essentiellement périphériques
- manifestations systémiques liée à une vascularite à éosinophiles

- ~ cardiomyopathie éosinophilique souvent grave et volontiers asymptomatique
- ~ multinévrite
- ~ atteinte gastro-intestinale (douleurs, parfois perforation ou hémorragie intestinale)
- ~ atteinte cutanée (purpura vasculaire, nodules, livedo).

Le traitement repose sur

- la corticothérapie
- associée à du cyclophosphamide dans les formes graves.

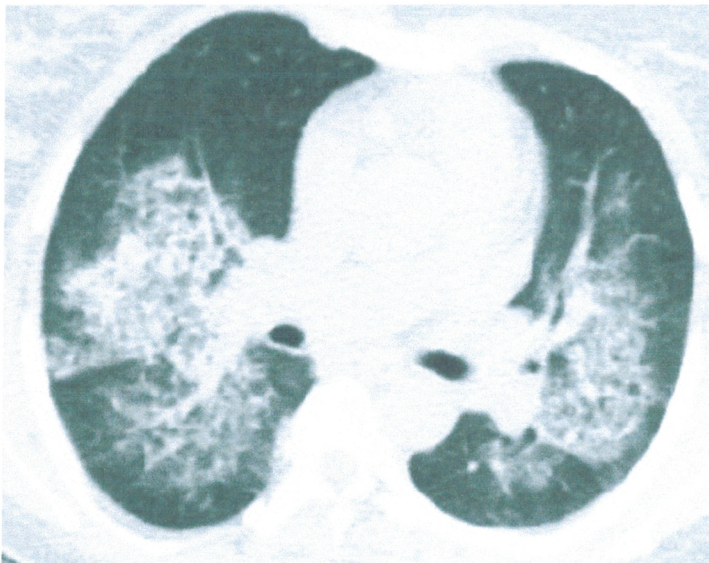
➤ **Polyangéite microscopique**

Vascularite nécrosante des petits vaisseaux (capillarite).

L'atteinte pulmonaire est un SHA par capillarite nécrosante .

Il s'y associe le plus souvent une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale.

- ANCA présents dans 75% des cas
- p-ANCA de spécificité myéloperoxydase.



opacités alvéolaires diffuses au cours d'un syndrome hémorragique alvéolaire (polyangéite microscopique).

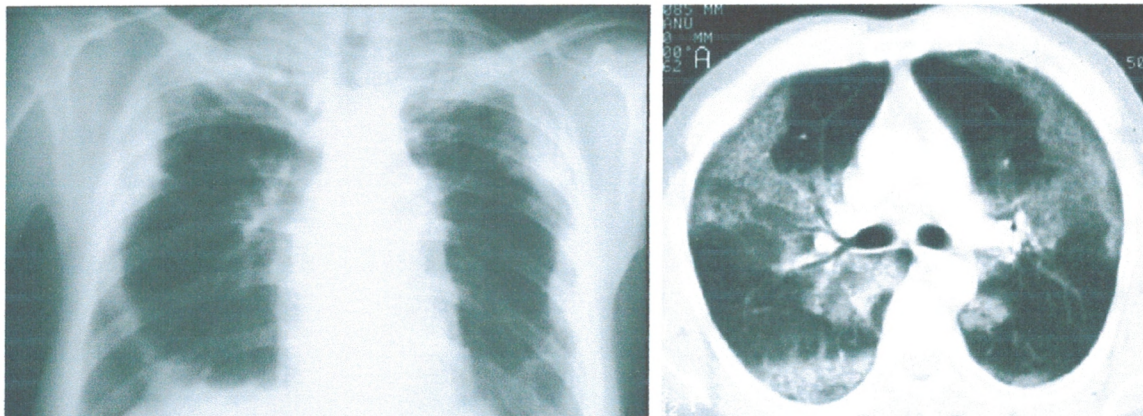
Vascularite granulomateuse associée aux ANCA (maladie de Wegener)	Nodules pulmonaires multiples évoluant vers l'excavation Infiltrats bilatéraux de densité variable, parfois excavés Syndrome hémorragique alvéolaire Trachéobronchite inflammatoire sténosante
Syndrôme de Churg et Strauss	Asthme Pneumopathie à éosinophiles
Polyangéite microscopique	Syndrôme hémorragique alvéolaire

principales manifestations respiratoires des vascularites systémiques

4. Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles :

Cette maladie rare se caractérise par des opacités pulmonaires alvéolaires bilatérales, parfois migratrices, associées à une hyperéosinophilie sanguine (en moyenne 5 G/L) et alvéolaire (50-60%). Les manifestations respiratoires ne sont pas spécifiques (toux, dyspnée). Un asthme est associé dans la moitié des cas. Des signes généraux sont présents : amaigrissement, fièvre.

La réponse aux corticoïdes est immédiate et spectaculaire, mais des rechutes à l'arrêt du traitement surviennent dans 50 % des cas.



RT de face et TDM : pneumonie chronique à éosinophiles de Carrington. L'aspect est ici pathognomonique avec les

opacités bilatérales périphériques et symétriques, donnant l'aspect en □ manteau □. L'aspect est donc ici l'inverse de celui réalisé par l'œdème pulmonaire.

5. Autres PID

➤ **Lymphangioliomyomatose :**

La lymphangioliomyomatose ou **LAM pulmonaire sporadique** est une maladie rare (plus de 100 cas en France) dont les manifestations sont principalement pulmonaires à type de pneumothorax, de chylothorax et d'une dyspnée à l'effort. Elle n'est pas transmissible et ne touche que les femmes, habituellement en âge de procréer. Elle s'associe assez fréquemment à des angiomyolipomes rénaux, tumeur bénigne du rein à rechercher systématiquement.

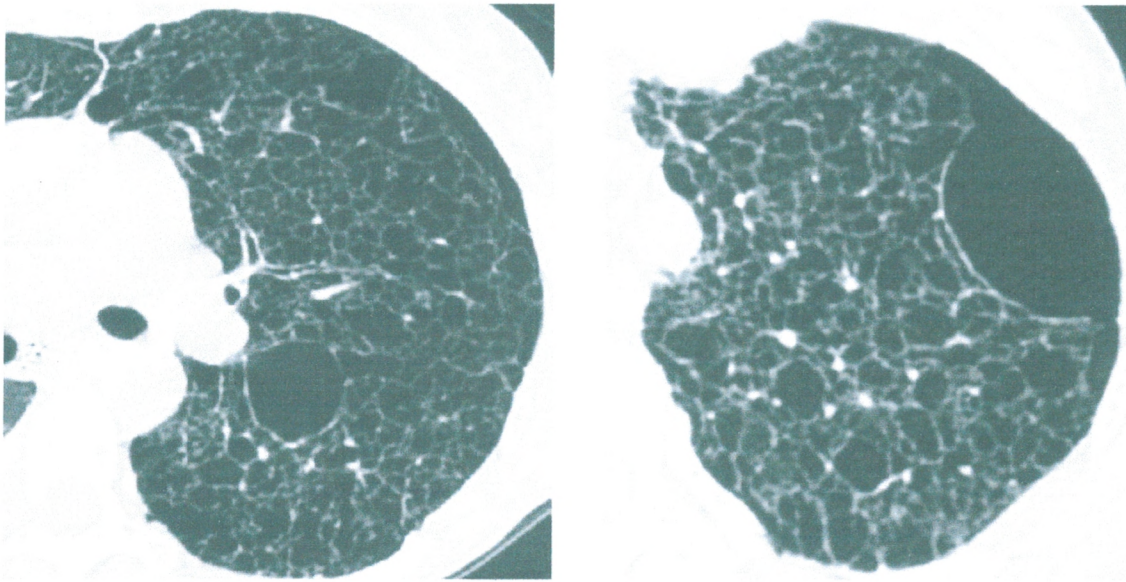
• **Mécanisme :**

La LAM maladie semble d'origine génétique mais non transmissible dans sa forme sporadique, liée à des mutations somatiques du gène *TSC2* (TSC pour *Tuberous Sclerosis Complex*) qui contrôle la prolifération des cellules musculaires lisses¹ par la voie du mTOR² (mTOR pour *mammalian Target Of Rapamycin*). Cette maladie est proche d'une autre maladie génétique, qui elle est transmissible, la sclérose tubéreuse de Bourneville au cours de laquelle, on peut observer chez les femmes la survenue d'une LAM.

Cette prolifération cellulaire n'a pas les caractéristiques d'une cellule maligne comme celle d'un cancer. Les cellules en question seraient cependant susceptibles de migrer pour donner des proliférations dans d'autres tissus, exemple rare de *métastases* de cellules bénignes³.

• **Description :**

cette pathologie se caractérise par une prolifération d'un certain type de cellules musculaires lisses qui entraîne la formation de kystes dans les poumons, avec à terme une insuffisance respiratoire. L'évolution de la maladie est toutefois extrêmement variable selon les patientes et de ce fait difficilement prévisible (en particulier il existe des formes peu évolutives de la maladie). Elle peut se faire vers une dégradation de la fonction respiratoire pouvant être invalidante après une dizaine d'années⁴.



TDM : lymphangio-leiomyomatose : aspect kystique multiple (aspect en □ dentelle □) et pneumothorax gauche

- **Traitement :**

L'hormonothérapie proposée il y encore quelques années est de moins en moins proposée car sans efficacité probante sur la fonction ventilatoire⁵. bloque la voie du mTOR. Cette molécule semble stabiliser la fonction respiratoire et améliorer les symptômes⁶.

Pour les formes avancées de la maladie, la transplantation pulmonaire est le seul recours envisageable, avec un risque de récurrence de la maladie⁷.

➤ **LA LIPOPROTÉINOSE ALVÉOLAIRE :**

La lipoprotéinose alvéolaire est une maladie des poumons, d'évolution lente et progressive, due à l'accumulation excessive dans les alvéoles pulmonaires d'une substance anormale produite par les poumons.

Ces alvéoles sont de minuscules "sacs" dans lesquels arrive l'air et à travers lesquels l'oxygène se fixe sur les globules rouges pour être diffusé à l'organisme. L'accumulation de cette substance dans les alvéoles empêche la bonne diffusion des gaz et gêne la fonction normale d'oxygénation du poumon. A l'état normal, on retrouve dans les poumons une substance appelée le

surfactant ; dans la lipoprotéinose alvéolaire, le surfactant est modifié et en excès.

quelle est la cause de la lipoprotéinose alvéolaire ?

On ne sait pas actuellement pourquoi, chez certaines personnes, il y a accumulation de cette substance dans les poumons. Le plus souvent, la lipoprotéinose alvéolaire survient sans cause extérieure évidente. On peut alors mettre en évidence dans le sang des anticorps dirigés contre une protéine (Granulocyte Monocyte Clony Stimulating Factor, GM-CSF) qui sert à

la communication entre les cellules de l'organisme. Les anticorps sont des protéines (immunoglobulines) produites par notre système immunitaire. Dans le cas de la lipoprotéinose alvéolaire, on trouve dans le sang des anticorps anti-GM-CSF responsables de l'accumulation du surfactant dans les alvéoles ; on parle de maladie auto-immune. L'exposition à certaines poussières (silice, poussières agricoles, de bois, etc.) a aussi été incriminée dans certains cas. Dans d'autres cas (moins de 10%), la lipoprotéinose alvéolaire fait suite à une maladie hématologique (maladie du sang).

.quels sont les signes de la lipoprotéinose alvéolaire ?

Un tiers environ des patients ne ressent aucune gêne et c'est une radiographie systématique des poumons (lors de visites à la médecine du travail notamment) qui fait découvrir la maladie. Pour les deux autres tiers, le signe principal est une plus ou moins grande difficulté à respirer (dyspnée). Il peut exister une toux, le plus souvent sèche mais parfois accompagnée de crachats blanchâtres, ainsi que des douleurs thoraciques, des crachats de sang, une perte de poids ou de la fièvre.

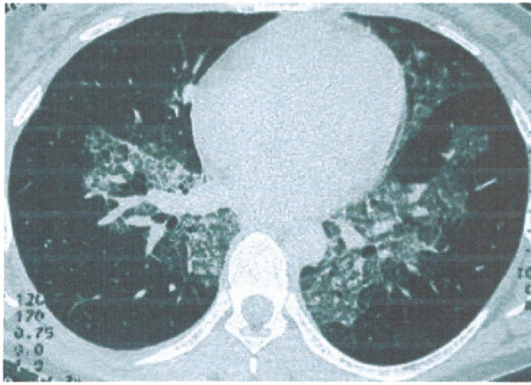
Aucun de ces signes n'est caractéristique de cette maladie.

comment fait-on le diagnostic de lipoprotéinose alvéolaire ?

Les patients consultent leur médecin pour une gêne à respirer, quelquefois pour une douleur thoracique. Un certain nombre d'examens est alors effectué.

- **Une radiographie pulmonaire** : c'est un moyen simple, rapide et peu coûteux de détecter les images anormales du poumon.

- **Un scanner thoracique** : c'est un examen très performant, beaucoup plus précis que la radiographie. Il s'agit d'un appareil qui comporte un ordinateur permettant la reconstitution d'images précises des poumons. On peut ainsi déceler des images caractéristiques de la lipoprotéinose alvéolaire. Le scanner permet souvent de suspecter le diagnostic mais ne permet pas de l'affirmer avec certitude.



TDM thoracique :lipoproteinose alveolaire

- **Des explorations fonctionnelles respiratoires** : elles permettent d'étudier la capacité respiratoire des malades, en analysant leur souffle au cours de différents exercices respiratoires enregistrés par des appareils. On mesure les volumes des poumons, la capacité des poumons à capter l'oxygène, et le taux d'oxygène dans le sang par la piqûre d'une artère du bras avec une aiguille
- **Une endoscopie bronchique (fibroscopie) avec lavage broncho-alvéolaire (LBA)** : sous anesthésie locale, le médecin introduit dans les bronches, en passant par le nez, un tube fin et souple muni à son extrémité d'une fibre optique, lui permettant de voir les bronches. Il prélève un échantillon de la substance accumulée dans les poumons qui a un aspect blanc caractéristique et dont l'étude au microscope permettra de porter le diagnostic de lipoprotéinose alvéolaire.
- **Une biopsie pulmonaire** : cet examen n'est habituellement pas nécessaire pour porter le diagnostic mais il peut être pratiqué dans certains cas. Il consiste à prélever un à trois petits morceaux de poumon sous anesthésie générale par un chirurgien. Cet échantillon est ensuite examiné au microscope par un anatomopathologiste (médecin spécialisé dans l'étude des tissus) qui confirmera la présence de cette substance en excès dans les alvéoles pulmonaires et portera ainsi le diagnostic de lipoprotéinose alvéolaire.
- Le dosage d'anticorps anti-GM-CSF par prélèvement sanguin est un élément important du diagnostic.

comment traite-t-on la lipoprotéinose alvéolaire ?

Un traitement n'est pas toujours obligatoire, notamment lorsque la maladie a été découverte par hasard et qu'il n'existe pas de gêne respiratoire.

Lorsque le malade est gêné, il faut évacuer cette substance qui encombre les alvéoles à l'aide de lavages pulmonaires thérapeutiques, réalisés sous anesthésie générale. De grandes quantités de sérum physiologique sont injectées dans un poumon puis réaspirées. L'autre poumon est traité de la même manière après un intervalle de quelques jours. Ce traitement entraîne généralement une amélioration importante, voire une guérison complète. Il peut être nécessaire de le répéter plusieurs fois si la maladie a tendance à récidiver.

Un traitement par GM-CSF est parfois proposé. Il consiste à injecter chaque jour par voie sous-cutanée la protéine GM-CSF (vis-à-vis de laquelle le patient a développé des anticorps qui l'empêchent de fonctionner normalement). Cette protéine GM-CSF n'est pas commercialisée mais disponible sur demande auprès des autorités de santé (Autorisation Temporaire d'Utilisation). Exceptionnellement, la protéine GM-CSF peut également être administrée par voie inhalée (aérosol).

Les infections sont traitées par antibiotiques après identification du germe responsable. Un traitement antibiotique peut aussi être appliqué au long cours afin de prévenir les épisodes infectieux

III. /Particularités des pneumopathies interstitielles aiguës

- Diagnostic positif

Les diagnostics à envisager aussi bien que la conduite du diagnostic sont différents des PID chroniques.

Elles sont généralement définies par une durée d'évolution de moins de deux mois, avec l'installation rapide (souvent en quelques jours) d'une dyspnée progressive et d'opacités infiltrantes diffuses.

Des signes de gravité sont parfois présents (cyanose, tirage, collapsus cardiovasculaire).

La gazométrie artérielle montre une hypoxémie, souvent mal corrigée par l'oxygénothérapie ($PaO_2 < 50$ mmHg pour $FiO_2 > 0,6$), traduisant une hypoxémie par shunt droite-gauche intrapulmonaire au niveau des alvéoles pulmonaires non ventilés mais toujours perfusés). Les formes sévères réalisent un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, nécessitant une ventilation mécanique.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique se fait en unité de soins intensifs ou de réanimation.

- Diagnostic étiologique

1. OEdème pulmonaire hémodynamique

Il s'agit par exemple d'une insuffisance ventriculaire gauche aiguë par nécrose myocardique, d'une rupture valvulaire mitrale, d'une surcharge hémodynamique aiguë par anurie, etc.

2. Syndrome de détresse respiratoire aiguë, SDRA (oedème pulmonaire lésionnel)

Le SDRA se traduit par des lésions histopathologiques de dommage alvéolaire diffus signant une agression aiguë du poumon par un agent inhalé (gaz toxique, liquide gastrique), une infection, un agent médicamenteux ou toxique par voie systémique, ou s'intègre dans le cadre de l'activation de phénomènes inflammatoires systémiques (pancréatite aiguë, coagulation intravasculaire disséminée).

3. Pneumopathie infectieuse

Cinq principales causes infectieuses doivent être évoquées : pneumocystose, pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*, tuberculose miliaire, et grippe. D'autres agents sont plus rarement en cause (*Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, virus à tropisme respiratoire comme le virus respiratoire syncytial). C'est le LBA et/ou la sérologie qui permettent d'obtenir le diagnostic.

La mise en évidence d'une infection par le virus respiratoire syncytial conduit à un traitement antiviral spécifique par la ribavirine; le diagnostic est évoqué dans un contexte épidémique, chez un adulte immunodéprimé ou un enfant, et en présence de signes radiologiques d'une atteinte bronchiolaire.

4. Pneumopathie médicamenteuse

Il s'agit le plus souvent d'une pneumopathie " d'hypersensibilité " aiguë (ex : méthotrexate), dont la présentation clinique est voisine d'une pneumopathie interstitielle infectieuse. Le LBA est riche en lymphocytes ou en polynucléaires éosinophiles. L'évolution se fait parfois vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, mais est habituellement réversible avec une corticothérapie et l'arrêt du médicament.

5. Pneumopathie d'hypersensibilité

Les formes suraiguës avec syndrome de détresse respiratoire aiguë sont habituellement consécutives à une exposition antigénique massive.

6. Syndrome hémorragique alvéolaire

Il est évoqué par le contexte étiologique (tableau 5), la coexistence d'une déglobulisation avec souvent hémoptysies, et d'opacités alvéolaires pulmonaires diffuses (évoluant en quelques jours vers des opacités infiltrantes et en verre dépoli).

L'hémorragie alvéolaire est confirmée par le LBA, qui montre un liquide macroscopiquement rosé (en l'absence de cause visible d'hémorragie bronchique), de plus en plus rouge en cours de lavage, et riche en sidérophages (macrophages alvéolaires chargés de fer) à la coloration de Perls.

7. Pneumopathies interstitielles aiguës de cause inconnue

La pneumopathie aiguë idiopathique à éosinophiles réalise le tableau clinique d'un SDRA, mais se caractérise au LBA par une forte éosinophilie alvéolaire, en l'absence de cause définie d'éosinophilie (en particulier médicamenteuse, parasitaire, ou de vascularite). L'éosinophilie périphérique est souvent absente. Un tabagisme de début récent ou l'exposition à des aérocontaminants sont fréquemment retrouvés. L'évolution est favorable avec la corticothérapie.

La pneumopathie interstitielle aiguë idiopathique est une forme rare de PID idiopathique fibrosante qui affecte avec prédilection les sujets jeunes. Elle se traduit par un syndrome de détresse respiratoire aiguë sans cause évidente qui évolue vers le décès en un à deux mois (60 à 70% des cas), ou la survie avec peu ou pas de séquelles pulmonaires.

Les PID aiguës associées aux connectivites sont rares, et se rencontrent surtout au cours du lupus érythémateux aigu disséminé.

- **Conduite pratique du diagnostic :**

Dans tous les cas, l'analyse du contexte étiologique est primordial, en particulier à la recherche d'une exposition à une cause possible d'oedème lésionnel ou de pneumopathie d'hypersensibilité, d'une prise médicamenteuse, etc.

En présence de fièvre (et d'un état hémodynamique stable), l'hypothèse diagnostique infectieuse est privilégiée; le LBA permet alors dans la majorité des cas d'obtenir une preuve diagnostique, à l'examen direct ou par les cultures. Les recherches d'agent infectieux doivent être exhaustives, et concerner les bactéries, les virus, les agents fongiques (dont *Pneumocystis carinii*), et les parasites. Une antibiothérapie à large spectre est débutée rapidement une fois les prélèvements réalisés; un traitement par cotrimoxazole est associé en cas de suspicion de pneumocystose pulmonaire.

En l'absence de fièvre, les investigations doivent comporter en premier lieu un électrocardiogramme et une échographie cardiaque, et en cas de doute un test thérapeutique aux diurétiques ou un cathétérisme droit, du fait de la fréquence de l'oedème cardiogénique. Dans les autres cas, il faut évoquer un oedème pulmonaire lésionnel, une hémorragie intra-alvéolaire aiguë, ou une pneumopathie aiguë à éosinophiles. Le LBA avec recherches microbiologiques et formule cytologique permet le plus souvent d'orienter le diagnostic (figure 1). Le recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale est rarement nécessaire.

- **Etiologie des pneumopathies interstitielles diffuses aiguës**

- **OEdème pulmonaire hémodynamique**

- insuffisance ventriculaire gauche,
- rétrécissement mitral, myxome de l'oreillette gauche,
- hypervolémie aiguë (insuffisance rénale aiguë).

- **Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)**

- inhalation : gaz toxiques, liquide gastrique (syndrome de Mendelson), noyade
- toxiques : paraquat, héroïne, méthadone, propoxyphène
- médicaments : salicylés, méthotrexate, barbituriques, hydrochlorothiazide, colchicine, phénylbutazone, etc,
- infections (légionellose, pneumonie à pneumocoque)
- état de choc : septique, traumatique, anaphylactique, hémorragique
- oedème a vacuo (pneumothorax, pleurésie)
- embolie graisseuse, gazeuse, amniotique
- coagulation intravasculaire disséminée, circulation extra-corporelle, transfusions abondantes ou répétées
- pancréatite aiguë
- pneumopathie radique
- traumatisme thoracique

- **Pneumopathie infectieuse**

grippe, miliaire tuberculeuse, infection à *Pneumocystis jiroveci*, *Legionella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma* ou *Chlamydia pneumoniae*

➤ **Pneumopathie médicamenteuse**

bléomycine, méthotrexate, cyclophosphamide, amiodarone, béta-lactamines, cyclines, nitrofurantoïne, anti-inflammatoires non stéroïdiens, carbamazépine, phénytoïne, etc.

➤ **Pneumopathie d'hypersensibilité**

Poumon de fermier, poumon d'éleveur d'oiseaux, autres (70 causes environ)

➤ **Syndrome hémorragique alvéolaire**

- vascularite : polyangéite microscopique, maladie de Wegener

- syndrome de Goodpasture

- toxique,

- médicaments : d-pénicillamine, nitrofurantoïne, propyl-thiouracile, etc.

Références

Pneumopathies infiltrantes diffuses. Monographie de la Revue du Praticien 2000; 50: 1871-1919.

(On trouvera notamment dans cette monographie les principaux aspects de l'imagerie des PID mentionnés dans cet article).

Cottin V, Capron F, Grenier P, Cordier JF. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques.

Classification de Consensus International Multidisciplinaire de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society, principales entités anatomo-cliniques, et conduite du diagnostic.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 :1-20. (On trouvera notamment dans cet article les aspects de l'imagerie des PID idiopathiques. Accès libre sur <http://www.splf.org/rmr/depotElectronique/pid.htm>)

(www.univlyon1.fr/germop)

Site Internet <http://www.respir.com>

- www.pneumotox.com

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Service de réalisation : PNEUMOLOGIE

Intitulé : Pneumopathie interstitielle Diffuse (PID)

Thème développé : Pneumopathie interstitielle Diffuse

Encadreur : Pr. BENMANSOUR

Date de soutenance : 31 / 10 / 2011

Appréciation de jury : Bien

Note :

Pr. M. BENMANSOUR
Chef de service
Pneumologie
CHU TLEMCEN

Le président du C.P.S.I :

le chef de département :