



Les pneumopathies infiltrantes diffuses :

Cadre nosologique, critères de diagnostic, stratégie de prise en charge



A. KHELIOUEN*,
L. BAOUGH,
D. MEKIDECHE,
N. ZIDOUNI
Service pneumologie,
CHU Beni Messous, Alger.

Introduction :

 **C**es dernières années ont été marquées par une amélioration des connaissances dans le domaine des maladies pulmonaires affectant le tissu alvéolo-interstitiel. Ces pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) forment un groupe hétérogène de plus de 130 affections. Elles 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. La fibrose pulmonaire idiopathique est la plus sévère, avec une médiane de survie autour de 2 à 5 ans. Ces affections constituent une charge de morbidité exponentielle dans la plupart des pays du monde. Le diagnostic étiologique des PID est souvent difficile en raison des nombreuses similitudes, nécessitant le recours à des confrontations pluridisciplinaires entre cliniciens, radiologues, chirurgiens et pathologistes.

Epidémiologie :

Les pneumopathies infiltrantes diffuses ont au total une prévalence de 60-80/100.000 habitants et une incidence autour de 30/100.000 habitants.

La sarcoïdose et la fibrose pulmonaire idiopathique sont les deux pneumopathies chroniques les plus fréquentes, regroupant à elles deux plus de 50% des cas, devant les PID des connectivites et les pneumopathies d'hypersensibilité. En Algérie, la fréquence des PID évaluée dans le service de pneumologie Matiben du CHU Béni Messous est de 3,29% et celle de la FPI 5,5%.

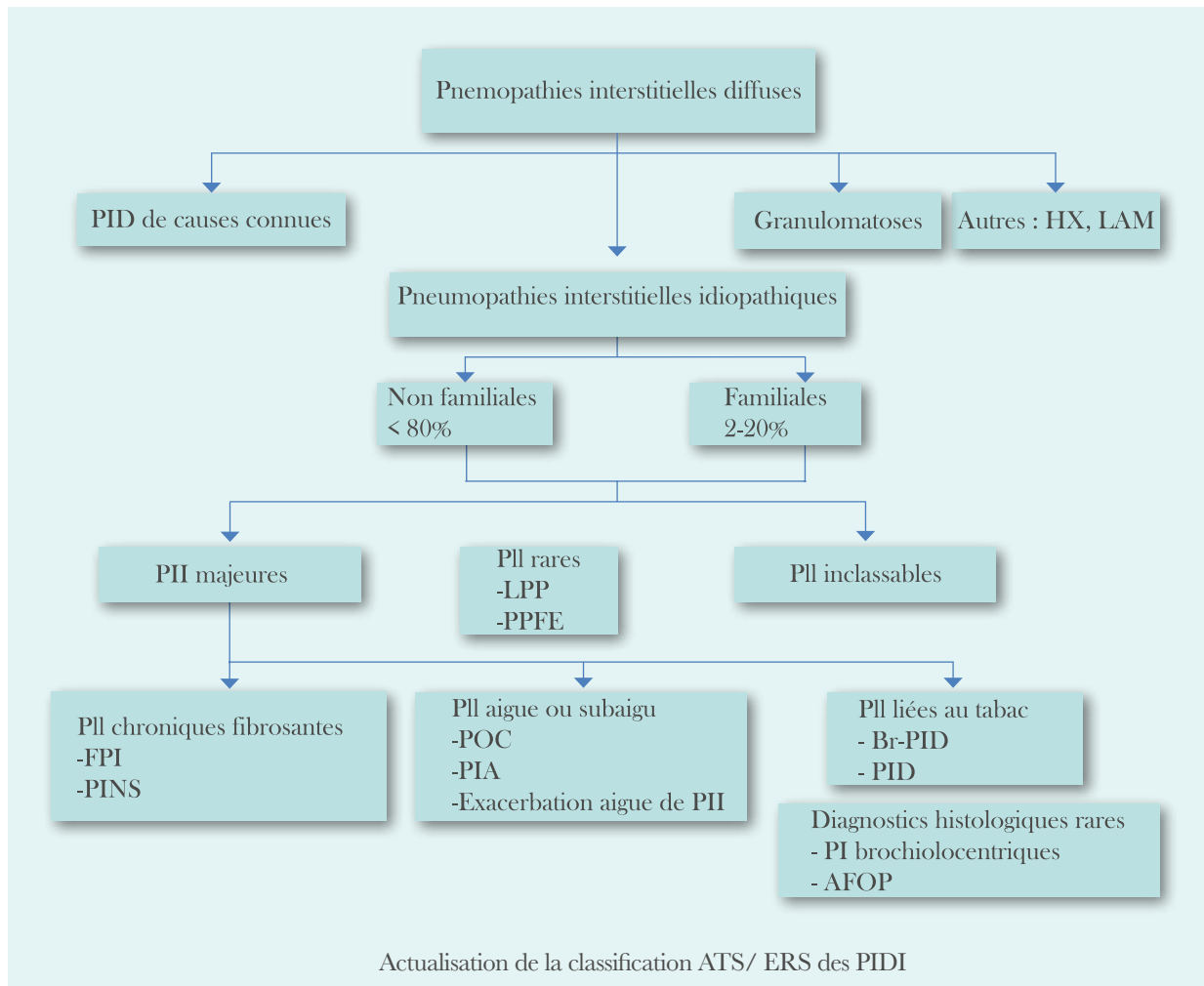
Clinique :

On distingue selon le mode de début :

- Les PID aigus comprennent les œdèmes pulmonaires (hémodynamiques et lésionnels), et les pneumopathies infectieuses et médicamenteuses
- Les PID chroniques de cause connue sont diagnostiquées en fonction du contexte étiologique : lymphangite carcinomateuse, œdème pulmonaire, infection, pneumoconiose, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie médicamenteuse.

Les PID chroniques de cause inconnue comprennent notamment la sarcoïdose, les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (PIDI), et les manifestations pulmonaires associées aux connectivites.

Classification des PIDI :



a. Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (PIDI) majeures :

- Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)
- Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)
- Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse
- Pneumopathie interstitielle desquamative (PID)
- Pneumopathie organisée cryptogénique (POC)
- Pneumopathie interstitielle aiguë (PIA)

b. Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques rares :

- Pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL)
- Fibroélastose pleuro-pulmonaire idiopathique (FEPP)

c. Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques inclassables :

Les PIDI majeures sont classées en PIDI chroniques fibrosantes (FPI et PINS), PIDI liées au tabac (BR-PID), PID aiguës ou subaiguës (POC, PIA) et l'exacerbation aiguë des PIDI.

Les PID rares regroupent la pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL) et la fibroélastose pleuro-pulmonaire (FEPP).

La FEPP idiopathique est une entité rare, caractérisée par une fibrose prédominante dans les lobes supérieurs et touche les patients de 50-60 ans.

Des aspects histologiques rares sont décrits comme la pneumopathie fibrosante aiguë organisée (PFAO) et la pneumopathie interstitielle bronchiolocentrique.

Diagnostic des PID Chroniques :

L'anamnèse recherche un antécédent néoplasique orientant vers une lymphangite carcinomateuse métastatique ; une exposition à des aérocontaminants ; des manifestations extra-thoraciques ; une prise médicamenteuse.

1. Manifestations cliniques :

Il existe une dyspnée d'effort d'installation progressive et une toux non productive. L'auscultation pulmonaire révèle des râles crépitants fins bilatéraux des bases. L'hippocratisme digital est fréquent au stade de fibrose pulmonaire.

Des signes généraux (amaigrissement, fébricule, asthénie, arthromyalgies) sont parfois présents en phase d'installation.

2. Imagerie thoracique :

a. 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.

b. Tomodensitométrie :

La tomodensitométrie thoracique haute résolution a une place importante à toutes les étapes de la prise en charge : diagnostic positif, diagnostic étiologique, évaluation lésionnelle, surveillance, dépiage des complications et pronostic.

En tomodensitométrie, le diagnostic étiologique repose sur une démarche rigoureuse comprenant l'identification de la lésion prédominante et de sa topographie lésionnelle, et des autres lésions pulmonaires.

Les lésions élémentaires pulmonaires peuvent être classées en quatre catégories :

- Les lésions nodulaires (micronodules, nodules et masses),
- Les hyperdensités (condensation alvéolaire et verre dépoli),
- Les opacités linéaires et réticulaires,
- Les hyper clartés aériques (kystes, cavités en rayon de miel, espace emphysemateux) .

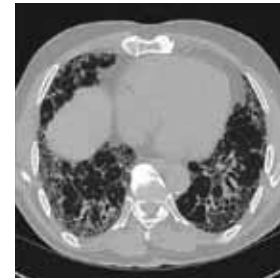
La présence de micronodules oriente ainsi vers une sarcoïdose, une pneumopathie d'hypersensibilité, ou une

pneumoconiose. Une répartition péri-bronchovasculaire des opacités évoque en priorité une lymphangite carcinomateuse ou une sarcoïdose.

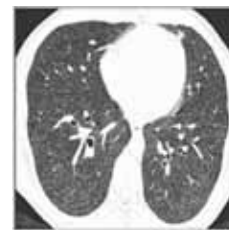
Certains aspects sont très caractéristiques d'un diagnostic précis, tels les nodules troués de la granulomateuse à cellules de Langerhans (histiocytose X).



Aspect de FPI



Aspect de PINS



Aspect de p. hypersensibilité

3. Explorations fonctionnelles respiratoires

Les explorations fonctionnelles respiratoires sont utiles pour le diagnostic positif, le diagnostic de gravité et la surveillance des pneumopathies infiltrantes diffuses chroniques.

Le profil fonctionnel respiratoire des PID est marqué par un trouble ventilatoire restrictif marqué par une baisse de la capacité vitale forcée (CVF).

La capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO), permet de détecter des anomalies de la membrane alvéolo-capillaire. Elle exprime la surface d'échange. L'abaissement de la DLCO est l'anomalie la plus précoce.

L'hypoxémie apparaît à un stade avancé de la maladie et l'hypertension artérielle pulmonaire et l'insuffisance cardiaque droite sont tardives.

Le test de marche de six minutes est utilisé chez les patients atteints de pathologies respiratoires afin de mesurer leur capacité fonctionnelle, de préciser le pronostic de leur maladie, de guider le choix thérapeutique et de quantifier son efficacité.

Ses principales contre-indications sont :

- Un syndrome coronarien aigu récent,
- Une tachycardie de repos > 120 battements par minute,
- Une HTA au repos >180/100mm Hg.

Ce test précise la distance parcourue en 6 minutes ainsi que l'importance de la désaturation lors de cet effort.

Au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique, la désaturation lors de l'exercice maximal est utilisée comme marqueur de pronostic, de l'efficacité thérapeutique et de la progression de la maladie.

4. Electrocardiogramme, écho-doppler cardiaque :

Ces examens sont destinés d'une part à évaluer le retentissement cardiaque de l'hypoxie chronique et de chercher des signes de cœur pulmonaire chronique (CPC) et d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et d'autre part d'apprécier l'existence d'une cardiopathie gauche associée en cas de PID secondaire à une connectivite ou une vascularite.

5. Lavage broncho-alvéolaire :

Le LBA a essentiellement une valeur d'orientation diagnostique et de suivi thérapeutique, fondée sur le profil cellulaire observé et les caractéristiques de ces cellules.

Une hypercellularité peut se retrouver chez le fumeur sans incidence particulière ; chez le non fumeur, elle traduit l'existence d'une alvéolite.

La formule cellulaire normale du LBA est la suivante :

Macrophages 80-90%, lymphocytes < 15-20%, polynucléaires neutrophiles < 5%, polynucléaires éosinophiles < 2%.

Le diagnostic peut être orienté par la formule cytologique. 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 granulomateuse à cellules de Langerhans.

6. Examens biologiques

La biologie sanguine permet parfois d'évoquer un diagnostic : hyperéosinophilie, auto-anticorps anti-nucléaires ou anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques.

Précipitines au cours des pneumopathies d'hypersensibilité ; calcémie, calciurie, intradermoréaction à la tuberculine au cours de la sarcoïdose ; recherche d'un " contexte dysimmunitaire " (hypergammaglobulinémie, complexes immuns circulants, facteur rhumatoïde).

7. Prélèvements cytologiques et histologiques

Les biopsies multiples de muqueuse bronchique ont une rentabilité supérieure à 50% au cours de la sarcoïdose et de la lymphangite carcinomateuse.

Les biopsies trans-bronchiques sont utiles au cours de la sarcoïdose mais comportent un risque de pneumothorax et d'hémoptysie.

Les biopsies d'organes extra-thoraciques sont utiles au cours de la sarcoïdose (sarcoïdes cutanées, adénopathies périphériques).

La médiastinoscopie est réalisée en présence d'adénopathies médiastinales accessibles par voie sus-sternale.

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

Elle est contre-indiquée chez les patients âgés, lorsque la fonction respiratoire est trop altérée ou lorsqu'aucun bénéfice thérapeutique n'est attendu.

Étiologie des PID

a. PID de cause connue :

1. Prolifération néoplasique :

La lymphangite carcinomateuse. Les cancers les plus fréquemment en cause sont les cancers mammaire, gastrique, et bronchique. Le diagnostic peut être évoqué lorsque sont présents radiologiquement des stries de Kerley, un épanchement pleural. En tomодensitométrie, l'aspect caractéristique comporte un épaississement irrégulier et nodulaire des septa interlobulaires, et des adénopathies médiastinales associées.

2. Causes infectieuses :

Une pneumocystose ou une tuberculose miliaire pulmonaire peuvent être responsables d'une pneumopathie infiltrante chronique

3. Causes hémodynamiques :

Un œdème pulmonaire hémodynamique est une cause fréquente d'opacités infiltrantes chroniques pulmonaires qui se traduit radiologiquement par la redistribution vasculaire vers les sommets, les stries de Kerley, un aspect d'élargissement des hiles à limites floues, le comblement des culs-de-sac pleuraux, la visibilité excessive des scissures, et un aspect en verre dépoli prédominant aux bases.

4. Pneumoconioses :

Elles sont devenues moins fréquentes. L'interrogatoire professionnel est primordial pour leur diagnostic. La silicose est la plus fréquente des pneumoconioses

5. Pneumopathies d'hypersensibilité (alvéolites allergiques extrinsèques)

Elles sont dues le plus souvent à une exposition massive et durable à un allergène organique surtout d'origine aviaire, ou en milieu agricole (blé, farine foin moisi, canne à sucre).

6. Pneumopathies médicamenteuses

Les pneumopathies médicamenteuses, assez fréquentes, peuvent s'observer avec plusieurs médicaments, notamment les antimétabolites, et les anti-arythmiques.

b. PID de cause inconnue

1. Granulomatoses :

- **Sarcoïdose** : lymphogranulomatose bénigne multi-systémique. L'atteinte pulmonaire est fréquente, se traduit par une dissémination nodulaire bilatérale associée à un épaississement des septa alvéolaires succédant à une phase plus ou moins longue d'adénopathies médiastinales isolées.

- La granulomatose à cellules de Langerhans

pulmonaire (ou histiocytose X) : affection rare du sujet jeune, observée quasi exclusivement chez le grand fumeur. Elle se traduit habituellement par une toux sèche, une dyspnée d'effort, diabète insipide, granulome osseux, ou des pneumothorax répétés (10-20% des cas). L'aspect tomodensitométrique est très évocateur, par l'association de nodules mal limités, souvent cavitaires, et de kystes diffus.

2. PID idiopathiques :

- La fibrose pulmonaire idiopathique :

C'est la forme clinique la plus fréquente de pneumopathie infiltrante diffuse, représentant environ 60% des cas. La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une forme de pneumopathie interstitielle chronique fibrosante de cause inconnue associée à un aspect histologique de pneumonie interstitielle commune (usual interstitial pneumonia) à la biopsie pulmonaire chirurgicale.

Les principales caractéristiques histologiques de la pneumopathie interstitielle commune sont la destruction architecturale, la coexistence de lésions d'âges différents et leur répartition non uniforme au sein d'un même prélèvement, l'existence de lésions en rayon de miel (honeycombing).

Elle débute entre 50 et 70 ans par une dyspnée d'effort d'installation progressive, une toux non productive, et parfois des signes généraux. La maladie est plus fréquente chez le sujet de sexe masculin et elle est fortement liée au tabagisme.

A la tomodensitométrie thoracique haute résolution, il s'agit d'opacités réticulaires des bases, associées à un aspect pseudo kystique sous-pleural réalisant un aspect en rayon de miel, des bronchectasies de traction, et des signes de distorsion du parenchyme pulmonaire. La distribution des lésions est basale et périphérique.

- Le profil fonctionnel est marqué par un syndrome ventilatoire restrictif avec altération de la diffusion alvéolo-capillaire, et hypoxémie d'exercice.

- La formule cytologique du lavage bronchiolo-alvéolaire

montre une prédominance de polynucléaires neutrophiles

- L'évolution est lentement progressive vers l'insuffisance respiratoire chronique. Il survient parfois des phases d'aggravation rapide de la maladie (phases d'exacerbation).

La médiane de survie est de 2,5 à 3,5 ans, et la survie à 10 ans est de l'ordre de 10%

- Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)

Cette entité a été individualisée récemment du cas de la fibrose pulmonaire idiopathique sur des critères anatomo-pathologiques.

Histologiquement, elle est caractérisée par l'uniformité temporelle et spatiale des lésions, la prédominance interstitielle inflammatoire alvéolaire.

La mise en évidence d'un aspect histologique de pneumopathie interstitielle non spécifique doit donc conduire le clinicien à rechercher attentivement une connectivité, ou une exposition à un antigène organique inhalé.

- La maladie survient en moyenne plus tôt dans la vie (45-50 ans), et peut toucher l'enfant, les signes généraux sont habituels, presque la moitié des patients présentant une perte pondérale (en moyenne de 6 Kg) ; les râles crépitants ne sont pas constants ; l'hippocratisme digital est rare (10-35%). Il n'y a pas de prédominance de la maladie pour un sexe. Il n'a pas été mis en évidence de lien avec le tabagisme. La symptomatologie est parfois d'intensité modérée et peu évolutive. L'exploration fonctionnelle montre un profil caractéristique des pneumopathies interstitielles diffuses, mais souvent moins sévère qu'au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique.

- Les anomalies les plus fréquemment observées à la tomodensitométrie thoracique haute résolution sont des opacités en verre dépoli, bilatérales et symétriques, prédominant dans les bases pulmonaires. A la différence de la fibrose pulmonaire idiopathique, une augmentation du pourcentage de lymphocytes dans le lavage bronchiolo-alvéolaire est retrouvée. Le pronostic à court et moyen terme de la pneumopathie interstitielle non spécifique est relativement bon. L'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique ne concerne qu'une minorité des patients (environ 10%).

- Pneumopathie organisée cryptogénique :

La pneumopathie organisée (ou bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée) classique BOOP, se traduit histologiquement par une obstruction endo-luminale des espaces aériens distaux par un tissu de granulation fibreux, constitué de cellules inflammatoires, de fibroblastes, et de tissu conjonctif. L'architecture pulmonaire est conservée. Les lésions présentent une distribution spatiale hétérogène et une uniformité temporelle.

La tomodensitométrie thoracique haute résolution re-

trouve des plages de condensation parenchymateuse avec bronchogramme aérique uni ou bilatérales dans 90% des cas. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre une restriction légère à modérée.

Le lavage bronchiolo-alvéolaire comporte souvent une augmentation du nombre absolu et de la proportion des lymphocytes (jusqu'à 40%), ainsi qu'une augmentation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Un aspect de pneumonie organisée peut s'observer au cours de nombreuses circonstances (infection bactérienne ou virale pulmonaire, prise médicamenteuse, connectivite, radiothérapie), qui doivent être systématiquement recherchées.

Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle (BR-PID) :

La bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle est une forme rare de PID idiopathique, qui associe sur le plan histo-pathologique une bronchiolite respiratoire et des lésions interstitielles diffuses.

L'âge moyen de la survenue est de 40 à 60 ans. Il s'agit presque toujours de fumeurs.

La tomodensitométrie thoracique haute résolution montre de petits nodules centrolobulaires de faible densité, et à limites floues et des opacités en verre dépoli.

Pneumopathie interstitielle desquamative :

La pneumopathie interstitielle desquamative est une forme rare de PID idiopathique, voisine de la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle, qui atteint préférentiellement l'adulte jeune de sexe masculin.

Sur le plan histologique, la pneumonie interstitielle desquamative se caractérise par l'accumulation de nombreux macrophages dans la plupart des espaces aériens distaux.

A la tomodensitométrie thoracique haute résolution, la présence d'opacités en verre dépoli est constante, avec une prédominance dans les lobes inférieurs

L'exploration fonctionnelle montre des volumes et débits normaux ou un trouble ventilatoire restrictif modéré.

Pneumopathie interstitielle lymphocytaire

La pneumopathie interstitielle lymphocytaire est une maladie lympho-proliférative du poumon. La distinction entre cette entité et le lymphome B non hodgkinien de bas grade du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) est difficile sur des critères histologiques.

Le diagnostic de pneumopathie interstitielle lymphocytaire est confirmé par les techniques immuno histochimiques et moléculaires.

Un faible nombre de cas de pneumopathie interstitielle lymphocytaire peut subir une transformation maligne.

A la tomodensitométrie thoracique haute résolution, les anomalies prédominantes sont des opacités nodulaires

centrolobulaires, et des petits nodules sous-pleuraux.

Le lavage broncho-alvéolaire montre une prédominance de lymphocytes polyclonaux.

Traitement

- Le traitement de la PID dépend de son étiologie.

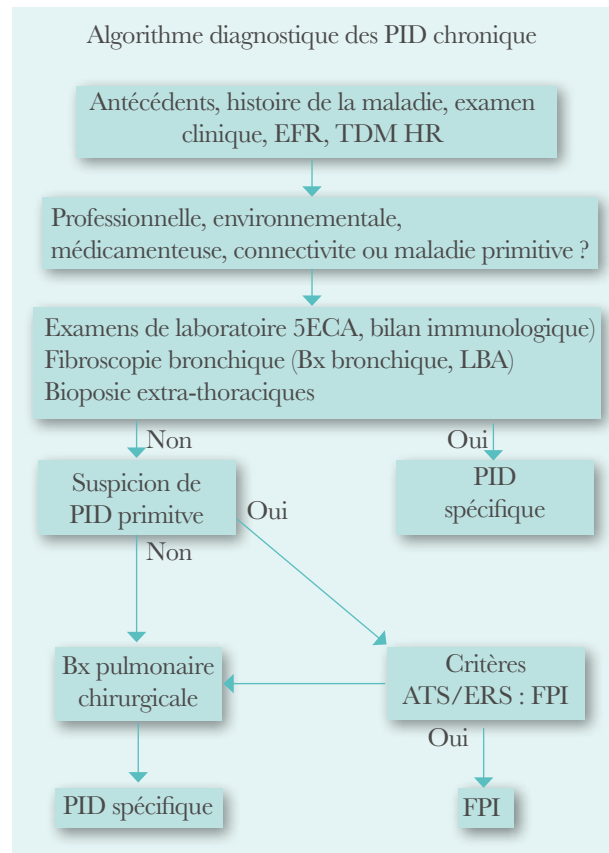
- Le traitement des PID idiopathiques repose essentiellement sur la corticothérapie particulièrement dans la PINS avec une survie longue dans les formes cellulaires et un pronostic moins bon dans la forme fibreuse.

Dans la FPI, aucun traitement n'a fait preuve de son efficacité en particulier en terme de survie. Les corticoïdes, les immunosuppresseurs seuls ou <<<en association ont été proposés, puis les anti fibrosants : pirféridone en cas de FPI légère à modérée (CVF sup ou = 50% de la valeur théorique) et récemment les inhibiteurs de la tyrosine kinase.

L'oxygénothérapie est nécessaire en cas d'hypoxémie

La réhabilitation respiratoire peut être proposée pour améliorer la qualité de vie et la distance de marche.

- La transplantation pulmonaire avec une limite d'âge de 65 ans si l'état clinique et les comorbidités le permettent est le seul traitement qui prolonge la survie de cette affection dont le pronostic est très réservé.



Conclusion :

Les PID sont une cause importante de morbidité et de mortalité.

Leur évolution est variable, déterminée par la cause sous-jacente.

La FPI est la plus sévère avec un pronostic effroyable comparable à celui des néoplasies.

La nécessité d'un diagnostic précoce s'impose avant d'aboutir au handicap respiratoire.

L'apport diagnostique de la TDM HR est considérable.

L'exploration fonctionnelle respiratoire a une valeur pronostique.

La discussion multidisciplinaire améliore la qualité du diagnostic de ces PID et évite le recours à la biopsie pulmonaire.

Le traitement cortisonique décevant dans la FPI, est plus favorable dans les connectivites. Alternatives thérapeutiques en cours d'essai (pirfénidone, inhibiteurs de la tyrosine kinase).

Références :

1. Demedts M, Wells AU, Anto JM, Costabel U, Hubbard R, Culinan P et al. Interstitial lung diseases . An epidemiological overview. Eur Respir J 2001;18:2s-16s.
2. Valeyre D, Freynet O, Dion G, Annessi-Maesano I, Nunes H. Épidémiologie des pneumopathies infiltrantes diffuses. Presse Med 2010 ; 39 : 53-9.
3. Cordier JF. Fibrose pulmonaire idiopathique. Presse médicale. Volume 39-N°1. Janvier 2010; 85-91.
4. Brauner M, Ben Romdhane H, Brillet P-Y, Bouvry D, Dion G, Valeyre D. Approche diagnostique des pneumopathies diffuses de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale-cardiovasculaire-thoracique-cervicale, 32362-B- 10, 2010.
5. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998 ;157 :1301-1315.
6. Cottin B, Capron F, Grenier P, Cordier J-F. Place de la biopsie pulmonaire chirurgicale. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Rev.Mal.Resp 2004;21 :302-304 .
7. Flaherty KR, Travis W D, Colby T V, Toews G B, Kazerooni E A, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Flint A, Lynch JP, Martinez FJ. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. Am respir crit care med 2001; 164: 1722-7.
8. Chechani V, Landreneau R J, Shaikh S S. Open lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. Ann Thorac Surg 1992; 54: 296-300.
9. Kheliouen A. Modalités diagnostiques des pneumopathies interstitielles diffuses. Thèse DESM Alger 2013

Recommandations aux auteurs

Les articles soumis à publication doivent être envoyés à l'attention du directeur de la rédaction, adresse email : **redaction@el-hakim.net**, vous trouverez sur le site web de la revue (**www.el-hakim.net**), le détail des recommandations aux auteurs, qui devront être respectées lors de la soumission de tout article.