

Pneumopathies organisées **secondaires et cryptogènes**

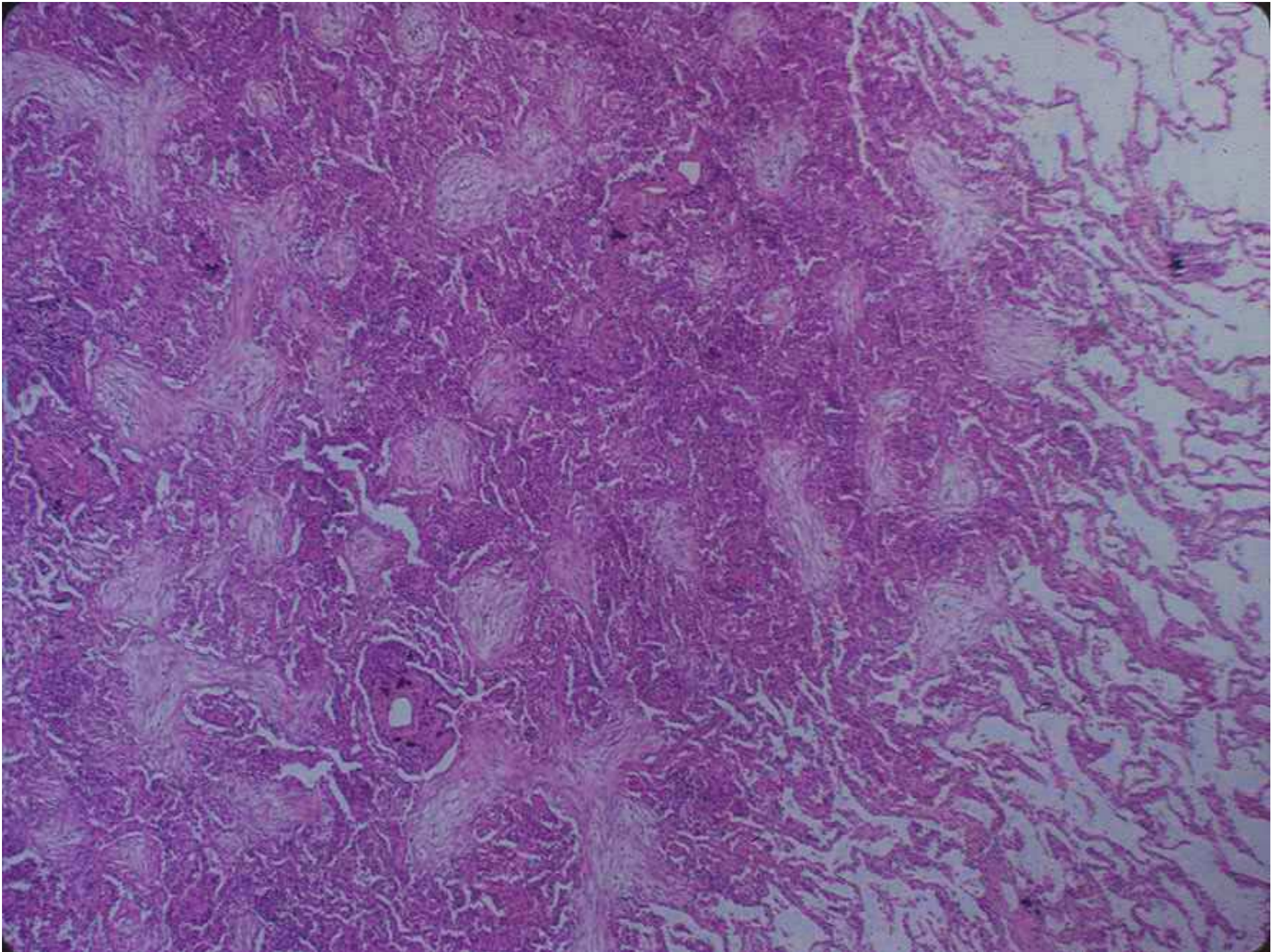


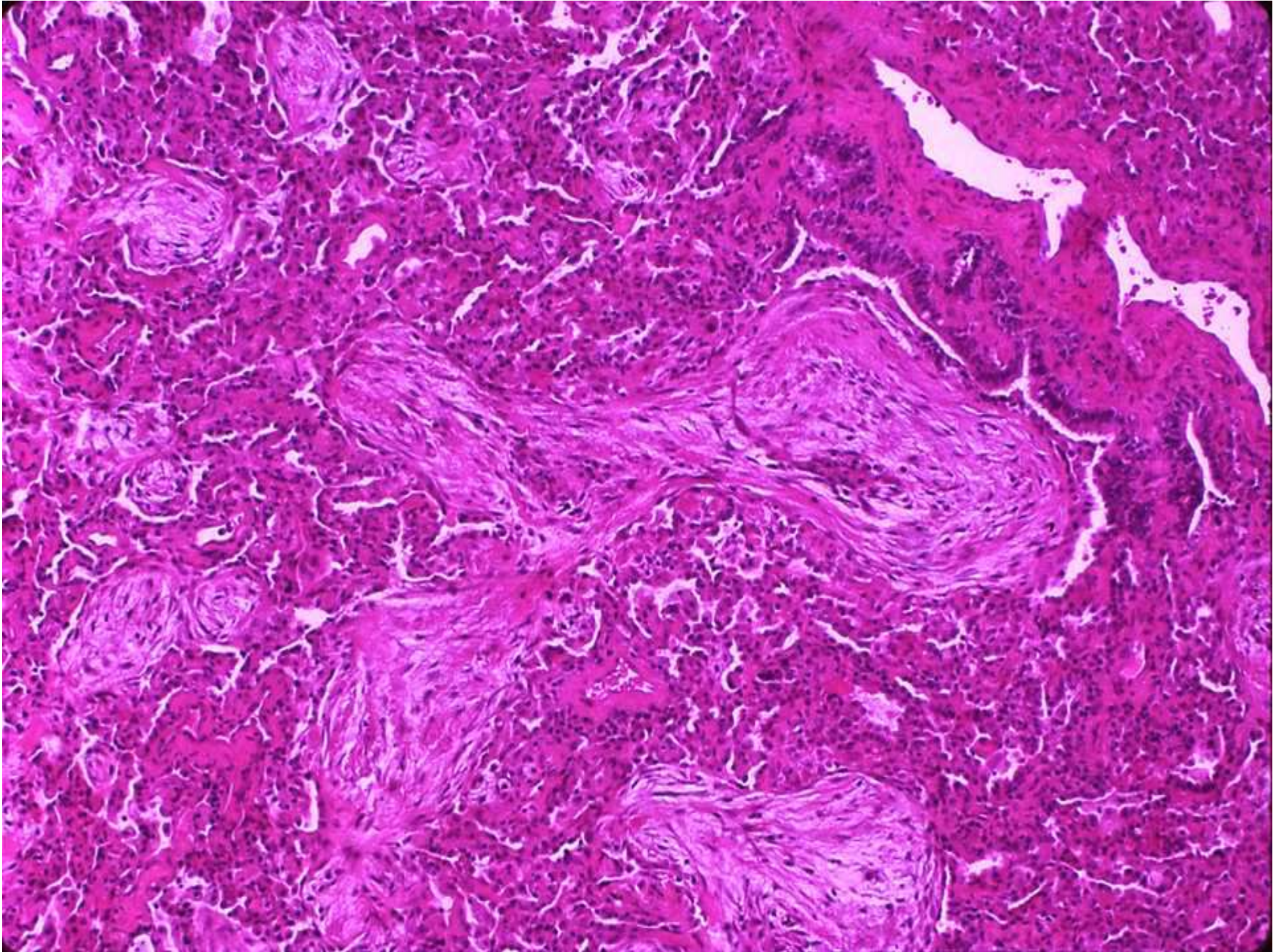
Dr Benoît Godbert
CPLF 2011

Anatomo-pathologie

- Bourgeons myofibroblastiques, lâches, dans :
 - Lumières alvéolaires
 - Canaux alvéolaires
 - Bronchioles terminales
- infiltrat inflammatoire interstitiel
- Augmentation des macrophages alvéolaires dont certains sont spumeux
- Quelques dépôts de fibrines peuvent être présents
- Toutes les lésions ont le même âge
- Absence d'argument histologique pour un autre processus pathologique (infection, tumeur, rayon de miel ...)







Pathogénèse

- Fibrose intra-alvéolaire organisée en bourgeons
- Similarités avec les foyers fibroblastiques de l' UIP
- Caractéristiques similaires à celles de la cicatrisation cutanée
- Agression alvéolaire puis 3 phases d'organisation

Cordier JF et al. eds Diseases of the bronchioles. New York, *Raven Press* 1994

Cordier JF.eds Tissue repair and fibrosis. Berlin, *Springer* 1999

Singer AJ. *NEJM* 1999

Kuhn C. *Am J Pathol* 1991

Peyrol S. *Am J Pathol* 1990

Myers JL. *Am J Pathol* 1988

Cordier JF. *Rev mal Respir* 1991

Cordier JF. *Eur Respir J* 2006

1. **Agression** de l'épithélium alvéolaire

- **Nécrose pneumocytaire** → mise à nu de la lame basale
(en grande partie préservée mais ça et là des brèches sont présentes)
- Infiltration de l'interstitium alvéolaire par des **cellules inflammatoires** (lymphocytes, PNN, PNE)
- **Activation** des **fibroblastes** présents **dans l'interstitium** (mise en place du REG et du Golgi).
- Pas de dépôt de collagène
- Pas de formation de membranes hyalines (contrairement au DAD)

2. 1^{ère} étape du processus d'organisation

- Formation d'un **cluster cellulaire fibrino-inflammatoire** mêlant:
 - Dépôts de **fibrine**
 - **Lymphocytes** et **PNN**
 - **Macrophages** « englués » dans la fibrine

3. 2^{ème} étape du processus d'organisation

- La **fibrine se fragmente**, les cellules inflammatoires restent mais moins nombreuses
- Les **fibroblastes** :
 - migrent de l'intersitium alvéolaire à travers les trous de la membrane basale
 - **colonisent les dépôts de fibrine résiduels**
 - Prolifèrent et se **différencient en myofibroblastes**
- Un **réseau de réticuline** se constitue dans l'environnement extra-cellulaire
- **Prolifération de cellules alvéolaires** → reconstitution de l'épithélium alvéolaire

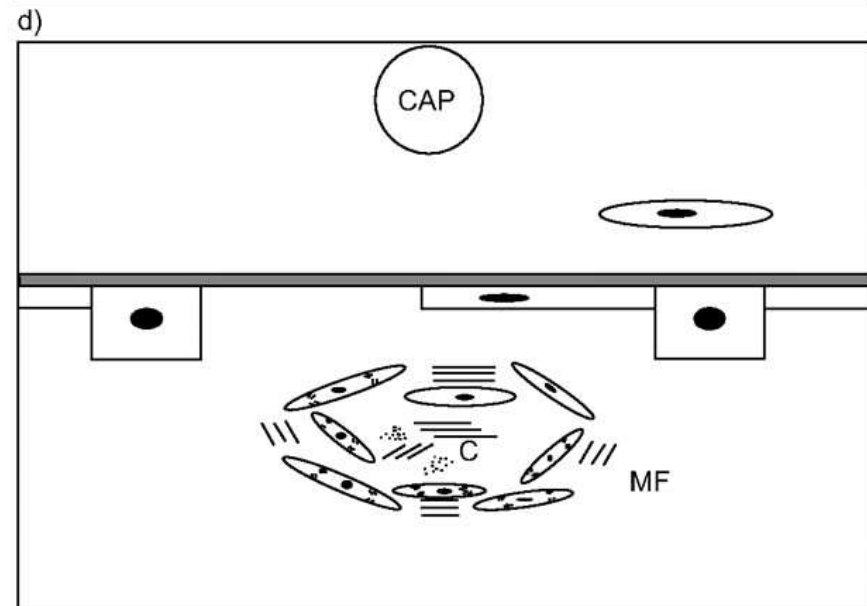
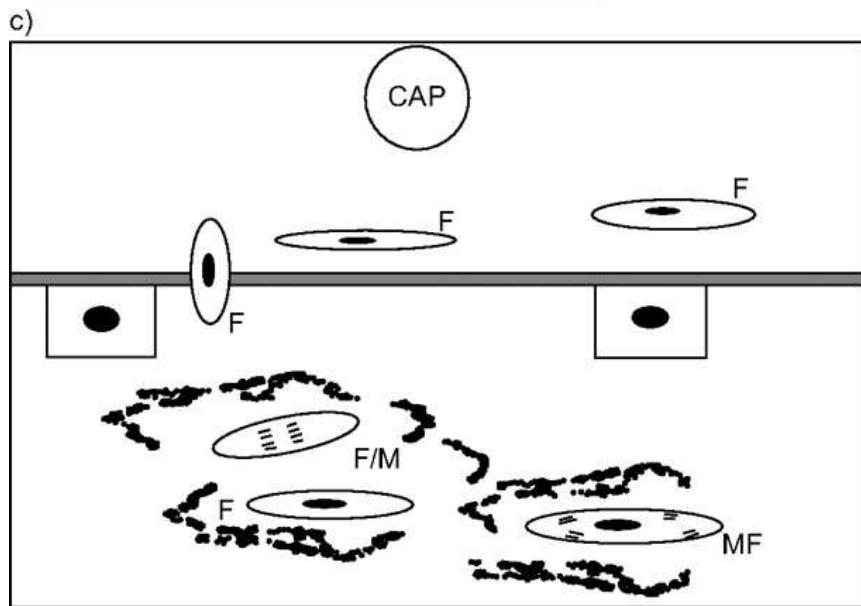
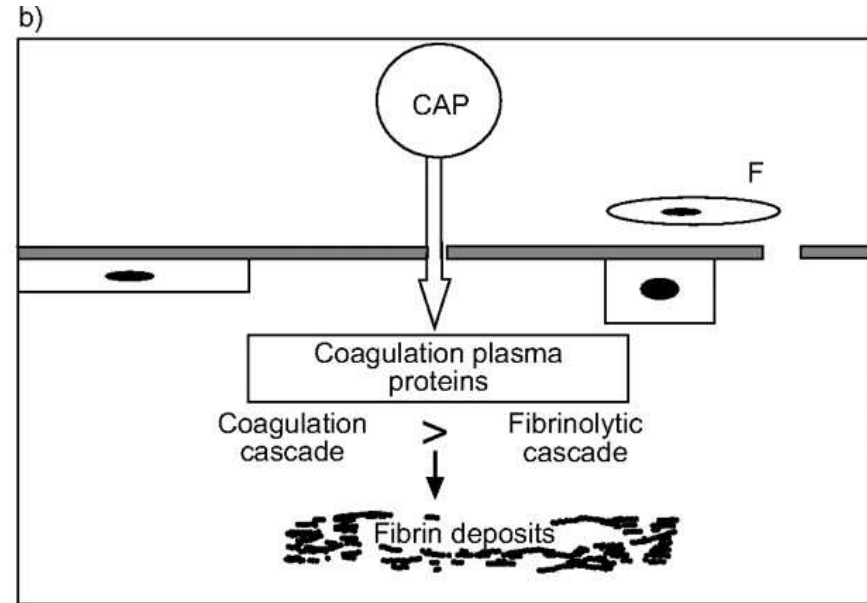
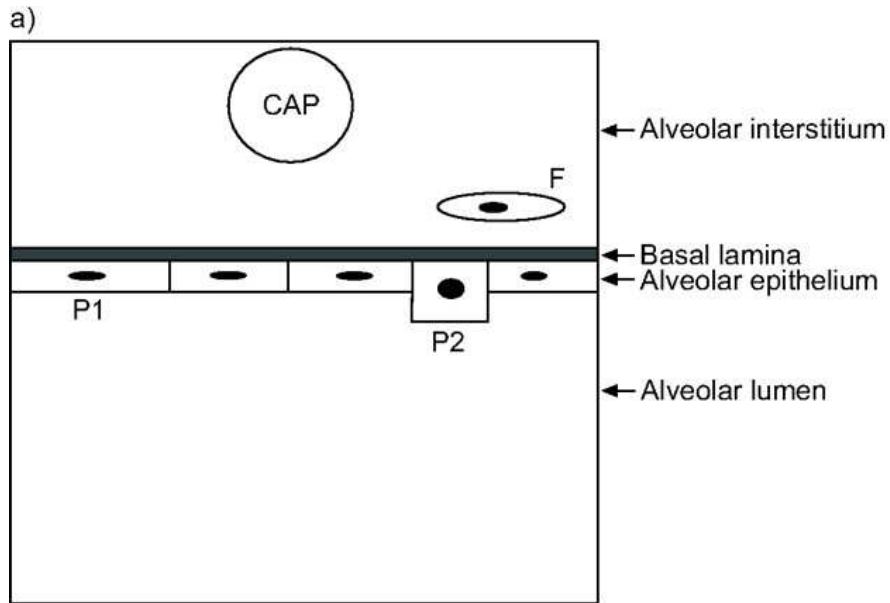
4. 3^{ème} étape du processus d'organisation

- Formation des « **bourgeons fibrotiques matures** »:
- Cellules inflammatoires et fibrine sont résorbées
- Constitution d' **anneaux concentriques de myofibroblastes**
- Alternant avec des couches de tissus conjonctif (**fibronectine, collagène de type 3 et protéoglycanes**, collagène de type 1: rare)
 - **Réseau conjonctif lâche**
 - Cette grande proportion de collagène 3 explique la réversibilité des lésions (facilement dégradé contrairement au collagène type 1)

Peyrol S. *Am J Pathol* 1990

Kuhn C *Am Rev Respir Dis* 1989

- Persistance de larges zones vides dans l' espace extra-cellulaire



Autres caractéristiques des bourgeons intra-alvéolaires

- Le **VEGF** et le **bFGF** (basic fibroblast growth factor) sont fortement exprimés dans les bourgeons intra-alvéolaires
- Une **capillarisation** se constitue dans ces bourgeons
- **Réversibilité** de ces lésions inflammatoires

Lappi-Blanco E. *Hum pathol* 1999

Lappi-Blanco E; *J Pathol* 2002

- La **laminin-5** s'exprime dans les cellules épithéliales régénérantes de la **PO**

= glycoprotéine impliquée dans l'adhésion, la migration, la prolifération, la différenciation et l'apoptose, dans les cellules épithéliales régénérantes de la **cicatrisation cutanée**

Lappi-Blanco E; *AJRCCM* 2004

Rôle de Facteurs **généétiques** ?

- Instillation intranasale de réovirus serotype 1 à des souris CBA/J à 10^6 plaque forming unit (pfu)
 - Pneumopathies sévères évoluant vers la PO
- Cette réaction survient chez des souris CBA/J mais pas dans d'autres colonies de souris pour la même exposition
 - Suggère la participation de **facteurs génétiques**

Rôle de l' **Intensité de l' agression** initiale ?

- Instillation intra-nasale de réovirus sur le même modèle de souris mais à une concentration de 10^7 pfu de réovirus
→ Développement d' un DAD

→ L' **intensité de l' agression** initiale semble être un élément déterminant de l' évolution vers la **PO** ou vers le **DAD**

London L. *Exp Mol Pathol* 2002

London L. *Clin Immunol* 2002

Caractéristiques cliniques

Epidémiologie:

- Sex ratio = 1
- Age de début : 50 – 60 ans
- Pas d'influence du tabagisme
- Saisonnier avec augmentation de la fréquence de survenue en début de printemps
- Délai diagnostique de 6 à 13 semaines

Cazzato S; *Respir Med* 2000

Lohr RH; *Arch Intern Med* 1997

Costabel U; *Chest* 1992

King TE; *Chest* 1992

Spiteri MA; *Lancet* 1992

Caractéristiques cliniques (2)

- Syndrome pseudo-grippal:
 - Fièvre
 - Toux
 - Sensation de malaise
 - Dyspnée modérée
 - Anorexie et perte de poids
 - Parfois douleurs thoraciques, sueurs nocturnes arthralgies
- Examen clinique pauvre, le plus souvent normal: quelques crépitants, pas d'hippocratisme digital

Cazzato S, *Respir Med* 2000;

Lohr RH, *Arch Intern Med* 1997;

Costabel U, *Chest* 1992

King TE; *Chest* 1992

Spiteri MA; *Lancet* 1992

- Parfois tableau de pneumopathie hypoxémiante rapidement progressive voire de SDRA, nécessitant USIR ou réanimation

Nizami IY, *Chest* 1995;

Herridge MS, *NEJM* 2003

- Association PO/DAD

Bonacorsi A, *ERJ* 2003;

Patel SR, *Chest* 2004

Aspects radiologiques

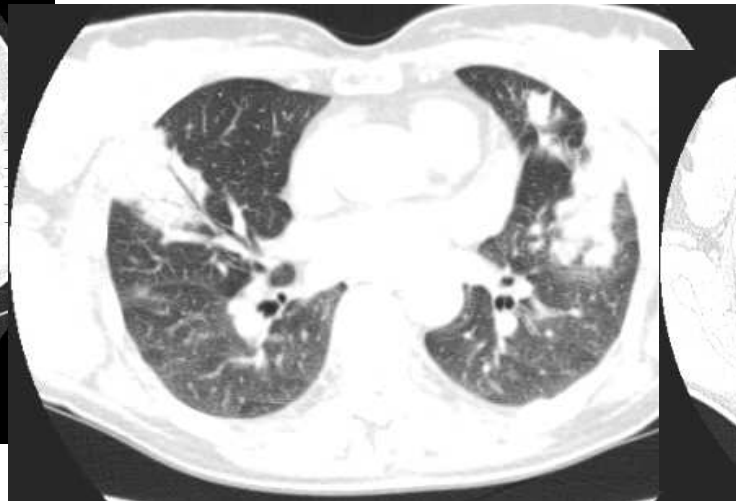
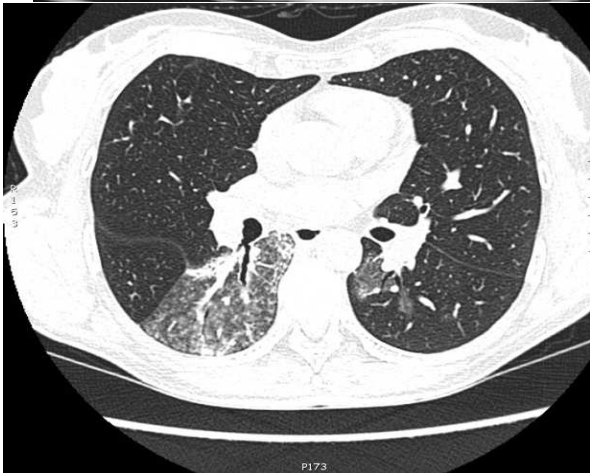
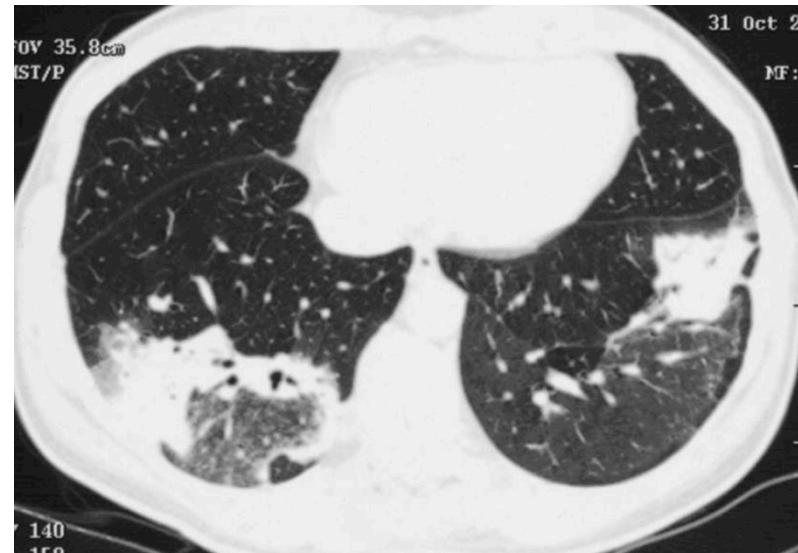
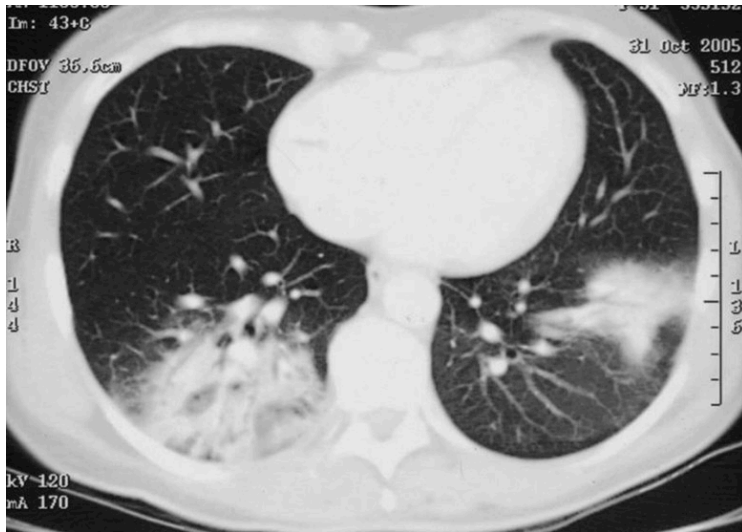
- 3 principaux tableaux:
 - Opacités alvéolaires multiples et migratrices (PO typique)
 - Nodule pulmonaire solitaire (PO focale)
 - Opacités infiltratives (PO infiltrative)

Oikonomou; *Eur Radiol* 2002

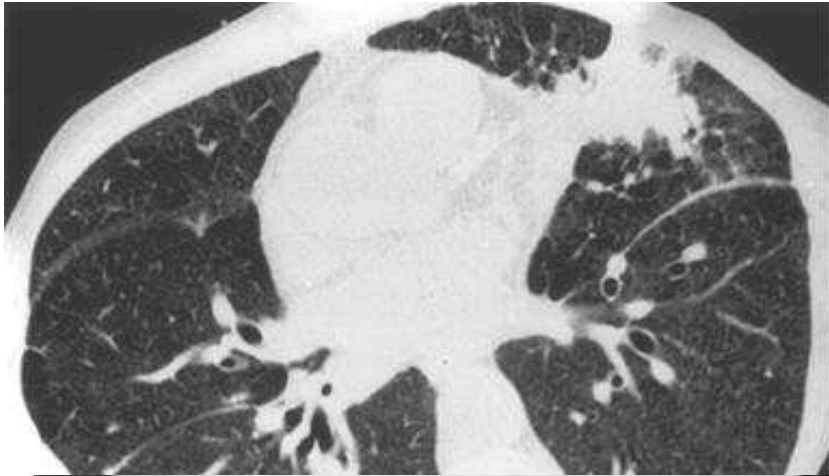
Nishimura K; *Chest* 1992

Ackerman LV; *Am J Roentgonol* 1954

PO typique



PO Nodulaire

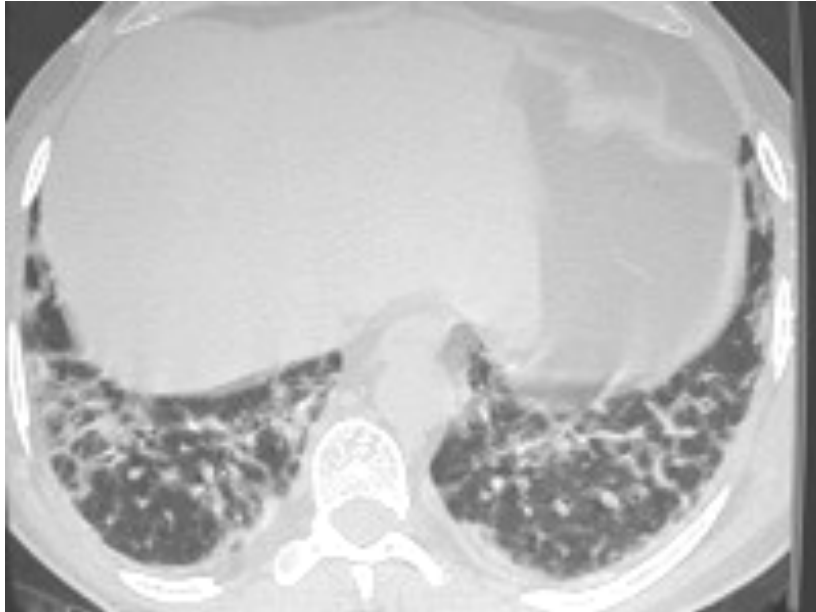


Oikonomou A; *Eur Radiol* 2002

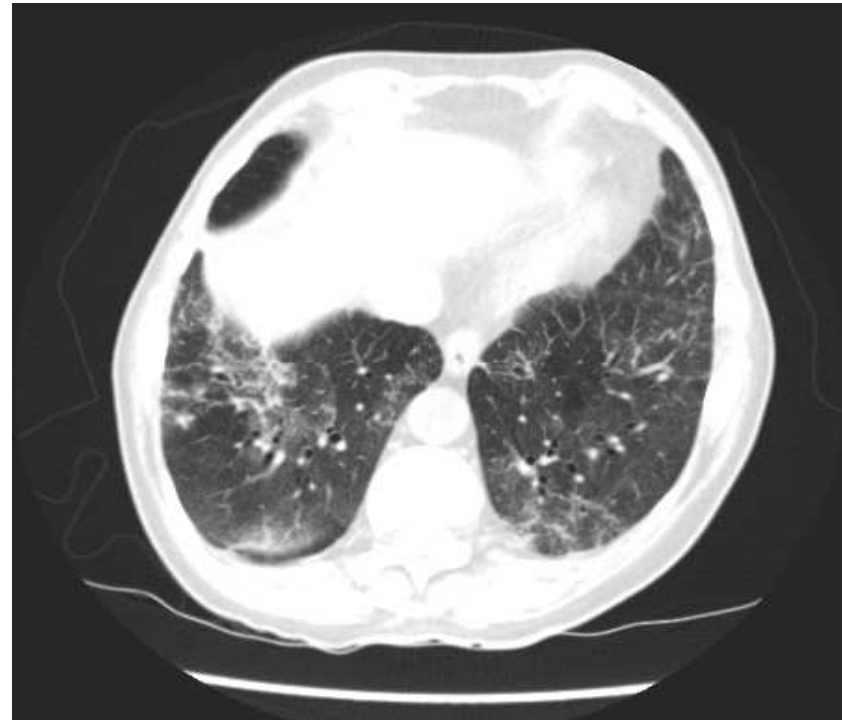


Cordier JF; *Eur Respir J* 2006

PO Infiltrante



Cordier JF; *Eur Respir J* 2006



Godbert B; *série personnelle*

Autres signes radiologiques (1)

- Formes **cavitaires**
(mimant une tuberculose)

Heller I; *Chest* 2001



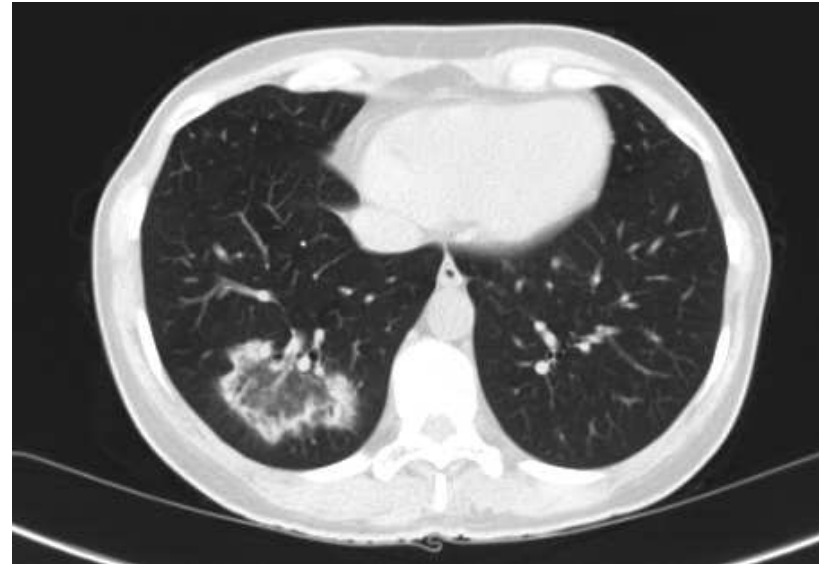
- Formes **micro-nodulaires**: aspect de lâché de ballon

Orseck MJ; *Am Surg* 2000

Niremberg A; *Australas Radiol* 1995

Autres signes radiologiques (2)

- Le halo inversé



Godbert B, Rev Mal Respir 2010

- Masses multiples/nodules parfois excavés voire pneumatocele

Linsen VMJ, Chest 1994

- Epanchements pleuraux (jusqu' à 22% dans certaines séries)

Lohr RH, Arch Intern Med 1997



Autres aspects radiologiques (3)

- En TEP-FDG → hyperfixation habituelle.
- SUVmax moyen = 3.08 +/- 0.39 sur une série de 22 patients

Tateishi U, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006

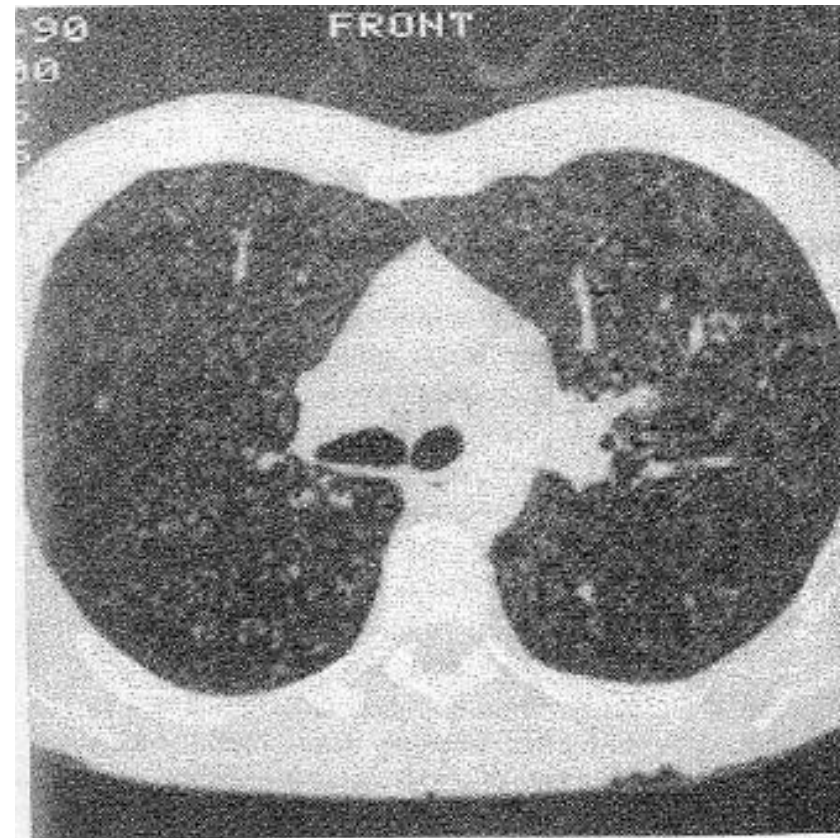
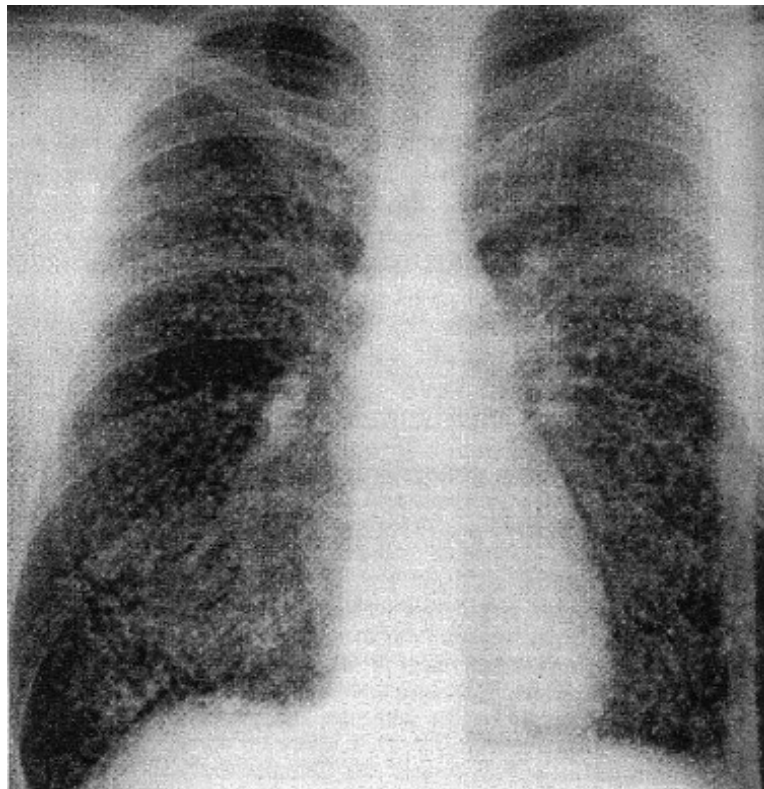
Forme pseudo-tumorale
(SUV max = 9.6)

Ponnuswamy A, *J Med Cases Reports* 2009

Wu CT, *Eur J Cardiothorac Surg* 2009

Aspect de miliaire

Stenger R, *Rev Mal Respir* 1991



Explorations fonctionnelles respiratoires

- Le plus souvent TVR discret ou modéré
- TVO possible quand BPCO sous jacente
- Coefficient de transfert normal
- Absence d'hypoxémie au repos ou à l'exercice habituellement (ou discrète)
- Des hypoxémies sévères peuvent être rencontrées dans les formes rapidement extensives

Epler GR; *NEJM* 1985

Cordier JF; *Chest* 1989

Cordier JF; *ERJ* 2006

Bellomo R; *Thorax* 1991

Lavage Broncho-Alvéolaire

- Essentiel en cas de suspicion de PO:
 - Eliminer une infection active
 - Diagnostic différentiel avec lymphome, CBA
- Formule **panachée** avec:
 - Lymphocytes : 20 à 40 % (CD4/CD8 ↓ , <0.9)
 - Neutrophiles (~10%)
 - Eosinophiles (~5%)

King TE; *Chest* 1992

Costabel U; *ERJ* 1992

Poletti V; *ERJ* 1996

Nagai S; *Chest* 1992

Diagnostic de PO

- **Anatomo-pathologie** indispensable:
 - Biopsies transbronchiques (BTB): incertitude diagnostique car:
 - ✓ quantité de tissu faible et souvent abîmé. Rendement médiocre (~50-60 %)
 - ✓ Lésions de PO fréquentes dans d'autres affections : Wegener (54% selon Mark EJ; *Human Pathol* 1988; 70% selon Travis WD; *Am J Surg Pathol* 1991), Pneumopathies à éosinophiles (Basset F; *Am J Pathol* 1986), pneumopathies d'hypersensibilité (Kawanami O; *Am J Pathol* 1983)...
 - Biopsies par **Thoracoscopie Vidéo-Assistée** : Gold standard notamment si présentation atypique diagnostiquée par BTB notamment si évolution non favorable sous corticoïdes
 - Chez les patients fragiles: **Biopsie transpariétale guidée par scanner**:
 - ✓ Meilleur rendement (92 à 100%) et meilleure qualité de prélèvement que BTB, moins risqué que BTVA

Metzger F, *Rev Mal Respir* 2010; Yebra M, *chest* 1994

Alternatives diagnostiques ?

- **Poletti V, *ERJ* 1996** : Critères diagnostiques fondés sur le **BAL** (Se = 20%, Sp = 88.9%, VPP = 89.5%, VPN = 19%) :
 - ❖ > 25 % de lymphocytes avec CD4/CD8 < 0.9
 - ❖ Et au moins 2 des critères suivants:
 - Macrophages spumeux > 20 %
 - > 5% de PNN
 - 2 à 25% de PNE
- **Jara-Palomares L, *Respir Med* 2010** : **Critères radiologiques** (Se = 38.1%, Sp = 99.3%, VVP = 92.1%, VPN = 88.9%) :
 - Consolidations parenchymateuses
 - + Lésions infiltratives
 - + absence de rayon de miel
 - + Absence d' épaissement septal interlobulaire
- **Jara-Palomares L, *Respir Med* 2010**
Association des 2 types de critères : Se = 52.4%

Etiologies des PO

- **Post-infectieuses**
Allen JN; *Chest* 1989
LustocMJ; *Ann Intern Med* 1956
- **Médicamenteuses**
Ellis SJ; *AJR* 2000
Camus P; *Thorax* 1989 (Acebutolol/amiodarone)
Santrach PJ; *Cancer* 1989 (Bléomycine)
- **Post-radiques**
Crestani B; *ERJ* 1995
Van Laar JM; *Respir Med* 1997
- **PO/connectivites**
- **PO en contextes particuliers**
- **PO professionnelles (peintures textiles)**
Romero S; *ERJ* 1998
Camus P; *ERJ* 1998
Sole A; *Thorax* 1996
Moya C; *Lancet* 1994

Causes infectieuses de PO

Cordier JF; *ERJ* 2006

Organismes	Références
Bactéries	
Burkholderia cepacia	Chaparro C, <i>Chest</i> 1996 (transplantés pulmonaires)
Chlamydia	Diehl JL, <i>NEJM</i> 1996
Coxiella Burnetii	Janigan DR, <i>NEJM</i> 1983; Perez de Llano LA, <i>Respiration</i> 2001
Legionella pneumophila	Sato P, <i>Chest</i> 1985; Chastre J, <i>Chest</i> 1987; Hernandez FJ, <i>Am J Clin Pathol</i> 1980; Winn WCJ, <i>Hum Pathol</i> 1981
Mycoplasma pneumoniae	Rollins S, <i>Arch Pathol Lab Med</i> 1986; Akin J, <i>Am J Med</i> 2000
Nocardia asteroides	Case Records of the Massachusetts General Hospital, <i>NEJM</i> 1991; Camp M, <i>Chest</i> 1987
Pseudomonas aeruginosa	Yousem SA, <i>Am J Pathol</i> 1992
Serratia Marcescens	Yousem SA, <i>Am J Pathol</i> 1992 (transplantés pulmonaires); Goldstein JD, <i>Hum Pathol</i> 1982
Staphylococcus aureus	Yousem SA, <i>Am J Pathol</i> 1992 (transplantés pulmonaires)
Streptococcus pneumoniae	Case Records of the Massachusetts General Hospital, <i>NEJM</i> 1973
Virus	
Adenovirus	Abernathy EC, <i>Hum Pathol</i> 1991
CMV	Abernathy EC, <i>Hum Pathol</i> 1991; Karakelides H, <i>Mayo Clin Proc</i> 2003
HSV	Yousem SA, <i>Am J Pathol</i> 1992 (transplantés pulmonaires)
HIV	Allen JN, <i>Chest</i> 1989; Sanito NJ, <i>ERJ</i> 1995; Leo YS, <i>Clin Infect Dis</i> 1994; Joseph J, <i>NEJM</i> 1995
Influenza virus	Case Records of the Massachusetts General Hospital, <i>NEJM</i> 2001; Staud R, <i>Rheumatol Int</i> 2001
HHV-7	Ross DJ, <i>Transplant Proc</i> 2001 (transplanté pulmonaire)
VRS	Trisolini R, <i>Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis</i> 2002 (association PO/PE)
Parasites	
Plasmodium vivax	Yale SH, <i>Chest</i> 1993
Dirofilaria immitis	Flieder DB, <i>Hum Pathol</i> 1999
Champignons	
Cryptococcus neoformans	Carey CF, <i>Rev Infect Dis</i> 1991
Penicillium janthinellum	Bates C, <i>Lancet</i> 1997
Pneumocystis jiroveci	Foley NM, <i>Thorax</i> 1993 (HIV); Liote H, <i>Rev Mal Respir</i> 1990 (HIV); Kleindienst R, <i>Clin Transplant</i> 1999 (Tx hépatique)

Causes médicamenteuses de PO

Cordier JF; *ERJ* 2006

Médicament	Références
5-aminosalicylic acid	Camus P, <i>Medicine</i> 1993; Swinburn CR, <i>Thorax</i> 1988
Acebutolol /Sotalol	Camus P, <i>Thorax</i> , 1989; Faller M, <i>ERJ</i> 1997
Amiodarone	Ellis SJ, <i>AJR</i> 2000; Camus P, <i>Thorax</i> 1989; Myers JL, <i>Hum Pathol</i> 1987; Ott MC, <i>Chest</i> 2003
Amphotericine B	Roncoroni AJ, <i>J Infect Dis</i> 1990
Bleomycine	Glasier CM, <i>AJR</i> 1981, Santrach PJ, <i>Cancer</i> 1989, Cohen AJ, <i>AJRCCM</i> 1994; Luna MA, <i>AM J Clin Pathol</i> 1972
Busulfan	Ellis SJ, <i>AJR</i> 2000; About I, <i>Rev Mal Respir</i> 1992, Heard BE, <i>Thorax</i> 1970
Carbamazepine	Banka R, <i>Postgrad Med J</i> 2002; Schmidt J, <i>Rev Med Interne</i> 1995; Tamada T, <i>Thorax</i> 2007
Cefradin	Dreis DF, <i>Chest</i> 1984
Chlorambucil	Kalambokis G, <i>Eur J Haematol</i> 2004
Fluvastatine	Naccache JM, <i>ERJ</i> 2004
FOLFOX4	Garrido M, <i>Chest</i> 2007; Dahlqvist C, <i>Rev Mal Respir</i> 2010
Sels d' or	McCormick J, <i>Am Rev Respir Dis</i> 1980; Sepuya SM, <i>Can Med Assoc J</i> 1978
Interferon	Ogata K, <i>Chest</i> 2004, Ferriby D, <i>Lancet</i> 2001, Saelens T, <i>Rev Mal Respir</i> 2001
L-Tryptophane	Mar KE, <i>Chest</i> 1993
Mesalazine	Hamadeh, <i>Chest</i> 1992
Methotrexate	Ellis SJ, <i>AJR</i> 2000
Minocyne	Piperno D, <i>ERJ</i> 1995
Nilutamide	Pfitzenmeyer P, <i>Thorax</i> 1992
Nitrofurantoin	Ellis SJ, <i>AJR</i> 2000; Fawcett IW, <i>Thorax</i> 2001; Cameron RJ, <i>Thorax</i> 2000
Phenytoine	Angle P, <i>Chest</i> 1997
Risperidone/Sertraline	Thornton C, <i>J Med Cases Reorts</i> 2009
Sirolimus	Pham PT, <i>Transplantation</i> 2004 (Transplanté rénal), Lindenfeld JA, <i>Am J Transplant</i> 2005 (Transplanté cardiaque)
Tacrolimus	Przepiorka D, <i>Bone Marrow Transplant</i> 1993 (Transplanté médullaire)
Ticlopidine	Alonso-Martinez JL, <i>Ann Intern Med</i> 1998 (Maladie de Horton)
Trastuzumab	Radzikowska E, <i>ERJ</i> 2003 (Cancer du sein)
Vinbarbital-aprobarbital	Bense L, <i>Eur J Respir Dis</i> 1986

PO post-radiques

- Incidence dans le traitement du K sein : 1,8 à 3%
Ogo E, *Radiotherapy and Oncol* 2010
Takigawa N, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000
Miwa S, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004
- Tableau clinique classique de PO, parfois asymptomatique
- Apparaissant 3 à 12 mois après l'irradiation
- Favorisé par une hormonothérapie concomitante
- Taux de rechûte après corticothérapie de 17 à 65%
Stover DE, *Respiration* 2001
Lamont J, *Acta Clin Belgl* 1998
- Guérison spontanée en 5 à 14 mois sans rechûte et sans complication (arrêt transitoire de l'hormonothérapie jusqu'à nettoyage complet des lésions)
Ogo E, *Radiotherapy and Oncol* 2010
- Serait secondaire à une réaction d'hypersensibilité médiée par les lymphocytes
Guerriero G, *Tumori* 2005
Crestani B, *ERJ* 1995
Prakash UBS, *ERJ* 1999
Crestani B, *AJRCCM* 1998
Martin C, *ERJ* 1999
Gibson PG, *Ann Intern Med* 1988
Roberts CM, *Ann Intern Med* 1993

Critères diagnostiques d' une PO post-radique

Crestani B, *AJRCCM* 1998:

- 1- Irradiation pour K du sein < 12mois
- 2- Symptômes respiratoires ou généraux depuis au moins 2 semaines
- 3- Infiltrats pulmonaires radiologiques en dehors de la zone irradiée
- 4- Cas asymptomatique avec le même aspect radiologique
- 5- Discordance entre l' intensité des images et la « faiblesse des symptômes
- 6- Modifications radiologiques au fil du temps (foyers migrateurs)
- 7- Absence d' autre cause évidente

PO / Connectivites

- PO peuvent se développer chez des patients une pathologie bien caractérisée de cause inconnue (**connectivites** par ex):

Lamblin C, *ERJ* 2001

- Dermatomyosites/polymyosite/syndrome des anti-synthétases

Cottin V; *ERJ* 2003

- PR

Van Thiel RJ; *ERJ* 2001

- Lupus

Min JK; *J Rheumatol* 1997

- Sclérodermie

Bridges AJ; *J Rheumatol* 1992

- CREST

Davison AG; *Thorax* 1983

- Cirrhose biliaire primitive

Davison AG; *Thorax* 1983

- Sjögren

Matteson EL; *J Rheumatol* 1990

- Association PO/Pneumopathies à éosinophiles

Norman D; *Chest* 2004

PO/ Contextes particuliers

- Association PO/Pneumopathies à éosinophiles
Norman D; *Chest* 2004
- Transplantation pulmonaire
Estenne M; *JHLT* 2002
- greffe de moëlle osseuse
Freundenberger; *Blood* 2003
- PO et maladies hématologiques
Lohr RH; *Arch Intern Med* 1997
- PO et cancers
Mokhtari M; *Respir Med* 2002
- Aspergillose pulmonaire invasive des hémopathies
(~20%)
Kim K; *Am J Hematol* 2002

PO Cryptogénique

- Même tableau clinique/radiologique que PO secondaires

Dragopanagiotakis F, *Chest* 2010

Sveinsson OA, *Int J Tuberc Lung Dis* 2007

Cordier JF, *ERJ* 2006

Lohr RH, *Arch Intern Med* 1996

- Diagnostic anatomo-pathologique de PO
- Exclusion des causes connues
- Traitement identique

Forme particulière : AFOP

- = Acute Fibrinous and Organising Pneumonia
- = Association de lésion de PO avec dépôt intra-alvéolaire de **fibrine en «boules»** (25 à 90% des espaces alvéolaires distaux).
- **Pas de membranes hyalines**
- 2 tableaux cliniques :
 - **Forme « fulminante »** type SDRA
 - **Forme subaigue** ressemblant plus à la PO typique
- Survenant en contexte de connectivite, médicamenteux, exposition professionnelle ou environnemental, post-infectieux
- Aspect radiologique identique à celui de la PO
- Forme subaigue très sensible aux corticoïdes mais peut-être un peu moins que la PO typique

Yoshinouchi T, *Respir Med* 1995

Beasley MB, *Arch Pathol Lab Med* 2002

PO saisonnière avec cholestase biologique

Spiteri MA, *Lancet* 1992

- Décrite comme une entité nosologique à part entière
- Tableau classique de PO **récidivant chaque année** à la même époque
- De **fin février à début mai**
- Tendant à s'aggraver chaque année
- Accompagné d'une **forte cholestase biologique** pour les 12 cas décrits
- 2 patients ont bénéficié d'une **biopsie hépatique: granulomes non nécrosés** intra-parenchymateux
- Tous les patients décrivent une résolution spontanée du 1^{er} épisode
- Tous les épisodes ultérieurs ont été **résolutifs sous corticoïdes**

Traitement

- **Corticoïdes → Evolution favorable**
- Doses et durée optimales non connues
- **GERMOP:**
 - 0,75 mg/kg/j prednisone 4 sem.
 - 0,5 mg/kg/j 4 sem.
 - 20 mg/j 4 sem.
 - 10 mg/j 6 sem
 - 5 mg/j 6 sem
- **Formes sévères : bolus de prednisolone (2mg/kg/j) 3 à 5j**
- **Macrolides**
 - Epler GR; *NEJM* 1985
 - Radzikowska E, *Pneumonol Alergol Pol* 2004
- Certaines formes pourraient ne pas nécessiter de traitement :
 - Formes nodulaires : pas de récurrence/pas de symptômes/pas de mortalité
Lohr RH, *Arch Intern Med* 1996
 - Formes post-radiques
Ogo E, *Radiotherapy and Oncol* 2010

Evolution selon PO cryptogénique/secondaire

Rechutes fréquentes (POC)

Lohr RH; *Arch Intern Med* 1997

Lazor R; *AJRCCM* 2000

(58 %, dont 19 % avec 3 rechûtes ou plus)

- Pour certains auteurs, pas de différence en terme de récidence

Dragopanagiotakis F, *Chest* 2010

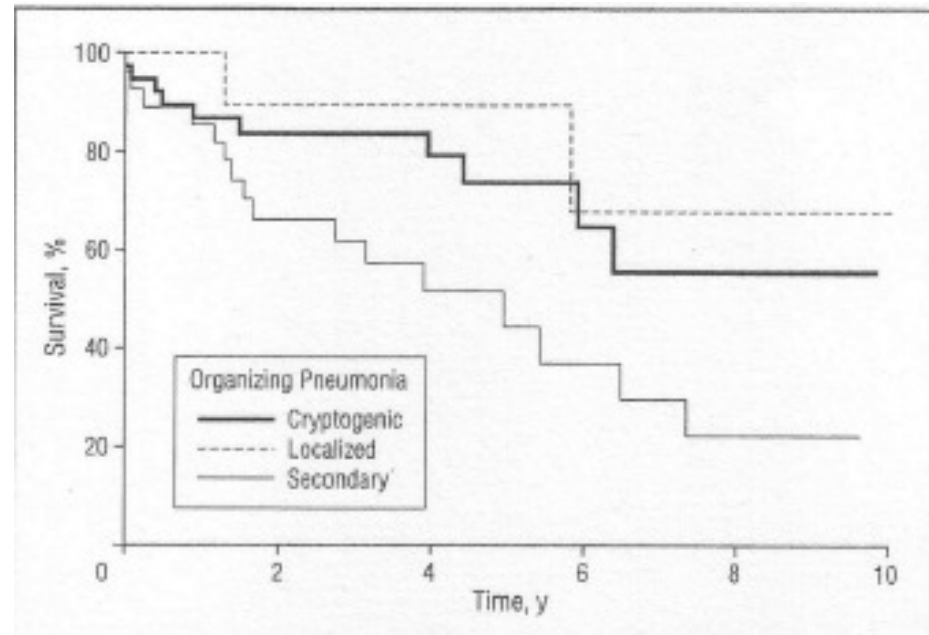
Sveinsson OA, *Int J Tuberc Lung Dis* 2007

ou de mortalité

Dragopanagiotakis F, *Chest* 2010

- Pour d'autres: mortalité plus fqte dans les formes secondaires

Lohr RH, *Arch Intern Med* 1996



- Lohr RH, *Arch Intern Med* 1996