

Item 206 (ex item 120) – Pneumopathie interstitielle diffuse

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Généralités – Définitions.....	3
2. Examens cytologiques et histologiques diagnostiques ou d'orientation diagnostique.....	4
2.1. Lavage bronchoalvéolaire (cytologie).....	4
2.2. LBA normal.....	5
2.3. Prélèvements histologiques.....	7
3. Aspects cytologiques et histologiques des pneumopathies interstitielles diffuses.....	7
3.1. PID aiguës/subaiguës.....	8
3.2. PID chroniques.....	9

Objectifs ENC

- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

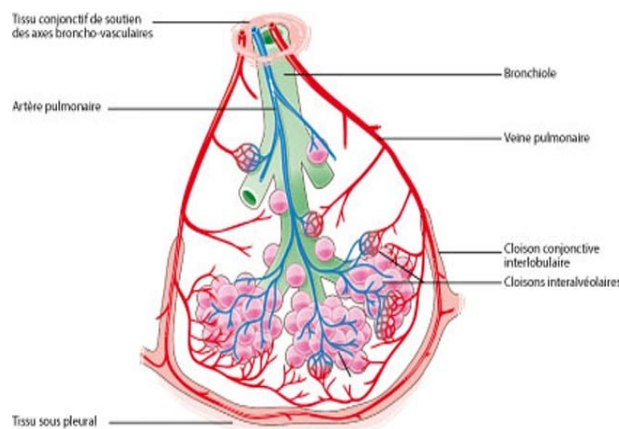
1. Généralités – Définitions

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) rassemblent plus d'une centaine d'entités différentes.

Anatomiquement, elles se caractérisent par une atteinte prédominante de l'interstitium pulmonaire (figures 1 et 2), c'est-à-dire :

- le tissu conjonctif de soutien des axes broncho-vasculaires ;
- les cloisons interlobulaires (du lobule secondaire de Miller) ;
- les cloisons interalvéolaires ;
- le tissu sous-pleural.

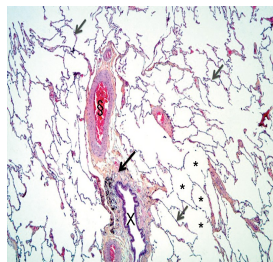
Figure 1 : Lobule pulmonaire (dit de Miller)



L'interstitium pulmonaire correspond aux :

- *tissu conjonctif de soutien des axes broncho-vasculaires ;*
 - *cloisons interlobulaires ;*
 - *cloisons interalvéolaires ;*
 - *tissu sous-pleural.*

Figure 2 : Interstitium pulmonaire en microscopie



L'interstitium pulmonaire correspond au tissu conjonctif de soutien des axes broncho-vasculaires (flèche noire) et des alvéoles (flèches grises) (= lumière alvéolaire, X = bronchiole, § = vaisseau).*

Il existe souvent des lésions alvéolaires associées (alvéolite). C'est pour cela que le terme de **pneumopathie infiltrative diffuse** est actuellement préféré.

La topographie et l'atteinte de ces différentes structures histologiques sont différentes en fonction des pathologies. Par exemple :

- sarcoïdose = autour des axes bronchiques ++ ;
- fibrose pulmonaire idiopathique = cloison interalvéolaire.

D'un point de vue microscopique, l'infiltrat interstitiel peut être cellulaire et/ou fibreux. La fibrose est irréversible.

La démarche diagnostique sera différente pour les PID aiguës et pour les PID chroniques.

Le diagnostic de PID est multidisciplinaire et repose sur un faisceau d'arguments : interrogatoire + présentation clinique + anomalies radiologiques pulmonaires + explorations fonctionnelles respiratoires + lavage bronchoalvéolaire (cytologie) + examens biologiques ± prélèvement histologique.

2. Examens cytologiques et histologiques diagnostiques ou d'orientation diagnostique

2.1. Lavage bronchoalvéolaire (cytologie)

1. Réalisation

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) est fait au cours d'une fibroscopie bronchique. Il est réalisé avant toute biopsie bronchique +++.

Technique : instillation de sérum physiologique stérile à température ambiante dans un territoire alvéolaire (2 à 3 instillations de 100 mL), puis recueil entre chaque lavage et analyse du liquide.

Il recueille donc les cellules et substances des cavités aériques distales.

Sa composition reflète l'infiltrat cellulaire interstitiel et le contenu alvéolaire.

Le LBA peut faire l'objet :

- d'une analyse microbiologique (obligatoire si suspicion d'une pathologie infectieuse) ;
- d'une analyse cytologique ;
- d'autres analyses : recherche de corps asbestosiques ou de silice par exemple au LEPI (laboratoire d'étude des particules inhalées).

En cas de suspicion d'infection : envoi du premier lavage en microbiologie +++.

2. Aspects techniques

Au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques il sera procédé à :

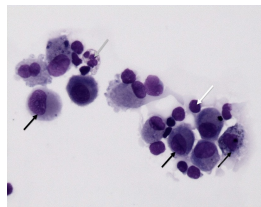
- la mesure du volume ;
- la description de l'aspect ;
- une numération (richesse cellulaire : cellularité) ;
- une cyto-centrifugation (centrifugation du liquide permettant de former une petite pastille avec les cellules du LBA sur une lame) (figure 3) ;
- des colorations systématiques : May-Grünwald-Giemsa (figure 4) (visualisation, reconnaissance des cellules)/Papanicolaou (cellules)/Perls pour la recherche de sidérophages (fer) (figure 5) ;
- des lames non colorées pour d'autres colorations éventuelles (Gomori-Grocott pour recherche de champignons, Gram pour la recherche de bactéries intracellulaires, Ziehl pour la recherche de mycobactéries) ;
- des lames non colorées conservées au froid pour d'éventuels marquages immuno-chimiques (CD4, CD8, CD1a par exemple).

Figure 3 : Liquide bronchoalvéolaire – pastille de cyto centrifugation sur lame (flèche)



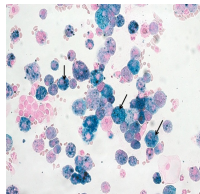
Les cellules recueillies lors du lavage sont concentrées par centrifugation sur une lame de verre qui peut être colorée de différentes manières afin d'apprécier l'ensemble des cellules et leurs caractéristiques ainsi que les agents pathogènes.

Figure 4 : Liquide bronchoalvéolaire – coloration de May-Grünwald-Giemsa



Coloration standard pour le comptage des différentes populations de cellules et l'étude de leurs caractéristiques. Un macrophage (flèche noire) dont le cytoplasme, important par rapport au noyau, est parfois spumeux ou contenant du pigment tabagique ou des poussières. Un polynucléaire neutrophile (flèche grise) plus petit au noyau à plusieurs lobes (3-4). Les lymphocytes (flèche blanche) sont de petite taille et possèdent un noyau rond et très peu de cytoplasme.

Figure 5 : Liquide bronchoalvéolaire – coloration de Perls



3. Analyse du LBA

L'analyse comprend en plus de la mesure du volume et de la description de son aspect :

- l'établissement de la formule (répartition en pourcentage des différents types de cellules) ;
- une recherche d'éléments cellulaires anormaux (cellules cancéreuses ou lymphomateuses) ;
- une recherche d'agents pathogènes sur les colorations habituelles ou spéciales (champignons, parasites, mycobactéries, bactéries intracellulaires, virus par mise en évidence de l'effet cytopathogène, etc.) ;
- une recherche de sidérophages sur la coloration de Perls (macrophages contenant du pigment hémossidérinique ou surcharge en fer témoignant d'une phagocytose d'hématies) avec établissement d'un score (score de Golde) ;
- une recherche de corps ferrugineux en faveur d'une exposition à l'amiante.

2.2. LBA normal

- Aspect : clair.
- Cellularité : < 150 000 à 200 000 cellules/mL (sujet non fumeur).

- Composition cellulaire (formule) :
 - macrophages : 80–90 %,
 - lymphocytes 5 à 10 % (< 20 %), rapport CD4/CD8 normal : 1 à 1,2,
 - polynucléaires neutrophiles : < 5 %,
 - polynucléaires éosinophiles : < 2 %,
 - cellules bronchiques < 5 % (sinon, contamination bronchique, prélèvement non représentatif).

Score de Golde : il se fait sur la coloration de Perls pour mise en évidence de l'hémosidérine avec analyse de 100 macrophages. À chaque cellule est attribué un score de 0 à 4 en fonction de la quantité d'hémosidérine dans le macrophage (score de 0 à 400) :

- valeur normale < 20 ;
- > 100 : hémorragie intra-alvéolaire.

En cas de PID aiguë fébrile, les lames et leur lecture sont faites de manière prioritaire (urgence) (tableau 1).

Tableau 1 : Orientations diagnostiques en fonction de la composition du LBA

Hypercellularité avec formule macrophagique, c'est-à-dire normale (> 250 000 cellules/mL et 90 % de macrophages)	Fumeur actif Histiocytose langerhansienne
Lymphocytose (> 20 % de lymphocytes)	Sarcoïdose (CD4↑, rapport CD4/CD8 > 3,5) Pneumopathie d'hypersensibilité (CD8↑ rapport CD4/CD8 < 1) Pneumoconiose Tuberculose, infection virale Pneumopathie médicamenteuse Pneumopathie interstitielle lymphoïde
Formule éosinophilique (> 5 % d'éosinophiles)	Pneumopathie à éosinophiles (asthme, parasite, médicament, Churg et Strauss, aspergillose bronchopulmonaire allergique...)
Formule neutrophilique (> 15 % de neutrophiles)	Infection (pourcentage souvent très élevé, > 50 %) Fibrose pulmonaire idiopathique Connectivites (polyarthrite rhumatoïde, sclérodémie, etc.) Pneumopathie d'hypersensibilité (phase aiguë, réexposition à l'antigène) Asbestose
Formule mixte (lymphocytose et polynucléose neutrophile)	Tuberculose Pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie organisée cryptogénétique
Aspect rosé du LBA et Sidérophages > 30 %	Hémorragie intra-alvéolaire

Score de Golde > 100	
Érythrophagocytose (présence de globules rouges dans les macrophages)	
CD1a > 5 %	Histiocytose langerhansienne

Le LBA apporte dans certains cas la certitude diagnostique. C'est le cas de :

- la mise en évidence de mycobactéries ;
- la mise en évidence de *Pneumocystis jirovecii* ;
- le pourcentage de sidérophages (> 30 % pour l'hémorragie intra-alvéolaire, score de Golde > 100) ;
- le pourcentage de CD1a (> 5 % pour l'histiocytose langerhansienne [granulomatose pulmonaire à histiocytes langerhansiens]) ;
- l'aspect laiteux et matériel amorphe coloré par le PAS pour la protéinose alvéolaire.

2.3. Prélèvements histologiques

1. Biopsies par endoscopie bronchique

Biopsies d'éperons ou biopsies pulmonaires transbronchiques : bonne rentabilité (> 50 % de sensibilité) pour les diagnostics de sarcoïdose ou lymphangite carcinomateuse car elles permettent de prélever le tissu péribronchique (muqueuse et sous-muqueuse avec lymphatiques ++).

Les biopsies transbronchiques prélèvent des bronchioles terminales et seulement quelques alvéoles, elles sont donc trop petites pour une analyse précise des structures très distales.

Les biopsies radioguidées sous scanner sont plus invasives et ne ramènent pas plus de matériel. Elles ont un rôle clé dans le diagnostic des lésions tumorales périphériques, mais moins dans le contexte de pneumopathie interstitielle.

2. Biopsies pulmonaires chirurgicales par vidéothoroscopie

Si possible, elles doivent être multiples, en fonction des atteintes radiologiques.

Le diagnostic des pneumopathies interstitielles idiopathiques est obtenu par biopsies pulmonaires chirurgicales sous vidéothoroscopie.

3. Biopsies extrapulmonaires possibles en fonction des hypothèses diagnostiques

- Ganglions médiastinaux devant une suspicion de sarcoïdose (biopsie transbronchique possible).
- Glandes salivaires accessoires devant une suspicion de sarcoïdose ou de connectivite.

Dans tous les cas, il est indispensable de **fournir au pathologiste les éléments cliniques et radiologiques** ainsi que les hypothèses diagnostiques.

3. Aspects cytologiques et histologiques des pneumopathies interstitielles diffuses

Le diagnostic est multidisciplinaire et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques, d'EFR, anatomopathologiques, bactériologiques...

Il est important de distinguer les PID aiguës/subaiguës et les PID chroniques.

3.1. PID aiguës/subaiguës

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

Le lavage bronchoalvéolaire avec examen microbiologique et anatomopathologique est l'examen clé au cours des PID aiguës fébriles.

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

1. Causes infectieuses

Le diagnostic repose sur la présentation clinique, les caractéristiques du LBA et son analyse bactériologique, mycologique, virale (± analyses sériques).

→ **Infections bactériennes/mycobactériennes**

Les infections bactériennes aiguës donnent rarement des tableaux de PID.

La **tuberculose dans sa forme miliaire** : LBA avec formule panachée, mise en culture ++ ou PCR. Si biopsie, recherche de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires avec nécrose caséeuse centrale, coloration de Ziehl-Neelsen (cf. chapitre 20 « Tuberculose de l'adulte et de l'enfant »).

→ **Infections fongiques**

La pneumocystose se diagnostique sur le LBA. La formule est variable.

Elle est mise en évidence par les colorations de May-Grünwald-Giemsa et Gomori-Grocott du champignon (± détection par anticorps ou PCR).

→ **Infections virales**

Il s'agit des virus respiratoires type VRS, grippe, et du CMV/herpes chez les sujets immunodéprimés. L'**effet cytopathogène** viral peut être visualisé dans le LBA (CMV/HSV), parfois de prédominance lymphocytaire. Le diagnostic de certitude est fait en virologie (détection par anticorps ou PCR).

2. Œdème pulmonaire hémodynamique ou lésionnel

Le diagnostic ne fait pas ou peu appel à l'analyse cytologique ou histologique.

3. Lymphangite carcinomateuse

La présentation est plutôt subaiguë.

Le diagnostic se fait sur biopsies bronchiques et transbronchiques mettant en évidence des embolies lymphatiques tumorales dans les septa.

Un adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire ou un lymphome peuvent prendre l'aspect de PID. Dans ces cas, le LBA (± biopsie) met en évidence des cellules tumorales sur lesquelles des analyses moléculaires diagnostiques peuvent être effectuées en fonction de l'abondance de matériel.

4. Pneumopathie d'hypersensibilité

Rechercher la notion d'exposition (antigènes organiques, substances chimiques ou médicaments [méthotrexate, sel d'or]).

Le LBA est peu spécifique, il contient des polynucléaires neutrophiles au début, puis est riche en lymphocytes, notamment CD8+ (rapport CD4/CD8 < 1).

La biopsie, peu réalisée, montre des lésions de bronchiolite oblitérante avec des petits granulomes mal

formés pérbronchiolaires sans nécrose et un infiltrat inflammatoire interstitiel polymorphe.

5. Pneumopathie à éosinophiles

Étiologie parasitaire ou médicamenteuse (AINS), plus rarement une connectivite (vascularite de Churg et Strauss). La présentation peut également être chronique (allergie médicamenteuse, asthme, forme idiopathique, etc.).

Le LBA montre une hyperéosinophilie (> 5 %).

La biopsie, inconstamment réalisée, montre un infiltrat interstitiel riche en éosinophiles et possiblement des lésions de vascularite en fonction de l'étiologie.

6. Hémorragie intra-alvéolaire

- Le diagnostic se fait au LBA montrant de nombreux sidérophages évalués par le score de Golde (*cf.* fiche LBA).
- Score de Golde > 100 ou sidérophages > 30 %.
- Érythrophagocytose.

Les principales causes d'hémorragie intra-alvéolaire sont d'origine immunitaire (syndrome de Goodpasture, vascularites systémiques [granulomatose avec polyangéite – anciennement granulomatose de Wegener –, polyangéite microscopique, etc.], connectivites [lupus érythémateux disséminé]), toxique, traumatique, infectieuse ou des troubles de l'hémostase.

3.2. PID chroniques

Les étiologies de présentation subaiguë (insuffisance cardiaque, tuberculose miliaire, lymphangite carcinomateuse, etc.) peuvent également devenir chroniques.

La démarche est méthodique en recherchant les causes les plus fréquentes (sarcoïdose, fibrose pulmonaire idiopathique, lymphangite carcinomateuse, tuberculose, insuffisance cardiaque gauche, pneumopathie médicamenteuse) ou éventuellement curables.

En plus de la clinique (antécédents, interrogatoire) et des EFR, le diagnostic repose essentiellement sur :

- le scanner +++ ;
- la fibroscopie bronchique avec LBA ;
- et des biopsies bronchiques si suspicion de sarcoïdose ou de lymphangite carcinomateuse.

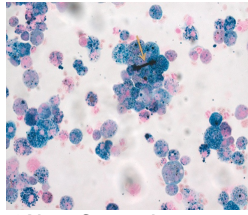
1. Pneumoconioses (silicose > asbestose > beryliose)

Rechercher la notion d'exposition.

Le LBA peut orienter le diagnostic en mettant en évidence des corps ferrugineux asbestosiques intramacrophagiques traduisant la présence de fibres d'amiante (figure 6) ou d'autres particules inhalées. Ceci traduit une exposition et non la maladie +++. Une analyse minéralogique déterminera avec précision le type de particule (prélèvement envoyé au LEPI régional).

La biopsie pulmonaire montre dans la silicose des nodules bien limités de l'interstitium composés d'une substance hyaline contenant des particules de silice biréfringentes en lumière polarisée et entourée d'histiocytes. Dans l'asbestose, des corps asbestosiques sont présents au sein d'une fibrose interstitielle discontinuée.

Figure 6 : Liquide bronchoalvéolaire – corps asbestosique (ferrugineux) sur une coloration de Perls



Ces fibres sont recouvertes d'une gaine protéino-ferrugineuse qui apparaît en noir (flèche). Elles doivent se trouver dans le cytoplasme des macrophages. Elles ont une grande valeur d'orientation pour l'exposition à l'amiante si l'on note plus de 10 fibres par mL de lavage.

2. Sarcoidose

Le LBA montre une lymphocytose avec rapport CD4/CD8 supérieur à 2 (typiquement > 3,5).

La biopsie bronchique ou transbronchique recherche de petits granulomes épithélioïdes et géantocellulaires classiquement sans nécrose caséuse centrale (cf. chapitre 22 « Sarcoidose »).

3. Histiocytose langerhansienne

Le LBA montre une alvéolite macrophagique avec une proportion élevée de cellules de Langerhans mises en évidence en immunohistochimie (CD1a +). Un taux d'histiocytes langerhansiens CD1a + supérieur à 5 % est diagnostique mais pas toujours présent.

La biopsie (transbronchique le plus souvent) montre des amas cellulaires interstitiels stellaires riches en cellules de Langerhans CD1a + .

4. Pneumopathies infiltrantes diffuses idiopathiques

L'aspect scannographique est capital pour orienter le diagnostic +++.

→ **Fibrose pulmonaire idiopathique (pathologie fréquente)**

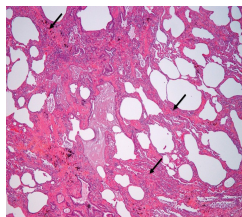
Le LBA n'est pas spécifique, il montre une élévation modérée de la proportion des polynucléaires neutrophiles (15–20 %) et éosinophiles (5 %).

La biopsie, réalisée uniquement si la présentation radioclinique n'est pas caractéristique, montre des lésions appelées lésions de **pneumopathie interstitielle commune** :

- lésions d'âge différent (évolution par poussées) ;
- de répartition hétérogène ;
- avec des foyers/nodules/fibroblastiques et de la fibrose ;
- résultant en une désorganisation et destruction architecturale (figure 7).

Fibrose pulmonaire idiopathique en clinique = pneumopathie interstitielle commune (PIC) en anatomie pathologique.

Figure 7 : Fibrose pulmonaire idiopathique (microscopie)



Aspect de pneumopathie interstitielle commune : l'architecture pulmonaire est modifiée de façon hétérogène et des lésions d'âge différent sont présentes. Des foyers fibroblastiques, responsables des dépôts de collagène, et générant, à un stade ultérieur, une fibrose mutilante (flèches noires) aboutissent à la

constitution d'images en « rayon de miel ».

→ **Pneumopathie interstitielle non spécifique**

Le LBA n'est pas spécifique mais peut montrer une hyperlymphocytose.

Les lésions fibreuses interstitielles sont homogènes et de même âge, sans destruction de l'architecture pulmonaire (contrairement à la pneumopathie interstitielle commune). Les alvéoles sont peu altérées.

Il existe une inflammation lymphoplasmocytaire et une fibrose collagène. C'est un diagnostic d'exclusion.

Pneumopathie interstitielle non spécifique en clinique = pneumopathie interstitielle non spécifique en anatomie pathologique.

→ **Pneumopathie organisée chronique**

Les causes sont multiples (bactérienne, connectivite, radiothérapie, etc.). Cette pneumopathie peut être aussi idiopathique.

Le LBA n'est pas spécifique.

À la biopsie, l'architecture est préservée sans fibrose interstitielle. Des nodules conjonctifs endoluminaux alvéolaires ou bronchiolaires sont présents.

5. Pneumopathies infiltrantes au cours des vascularites

Les lésions fibrosantes ne sont pas spécifiques mais une hémorragie intra-alvéolaire diffuse fera suspecter une granulomatose avec polyangéite (anciennement granulomatose de Wegener) ou une polyangéite microscopique. Des lésions de vascularite nécrosante peuvent être visibles sur les biopsies (cf. chapitre 19 « Artérite à cellules géantes »).

6. Lymphangio-léiomyomatose

L'aspect des lésions multikystiques diffuses est très évocateur en radiologie. La biopsie montre dans la paroi d'alvéole ou de bronchiole dilatées des nodules de cellules musculaires lisses immatures. Ces cellules sont considérées comme des cellules épithélioïdes périvasculaires et coexpriment l'actine du muscle lisse et un marqueur mélanocytaire, l'HMB-45 (présence de prémélanosomes dans les cellules !).

Points essentiels

- Le diagnostic est multidisciplinaire et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques, d'EFR, anatomopathologiques, bactériologiques.
- Le lavage bronchoalvéolaire est un bon examen d'orientation et possiblement diagnostique. Une biopsie parenchymateuse, parfois large (ou multiple) peut être nécessaire pour le diagnostic de PID chronique idiopathique.
- Prévoir une analyse bactériologique et/ou minéralogique en fonction des hypothèses cliniques envisagées.
- Certaines lésions histologiques peuvent fortement orienter vers une étiologie (granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose caséuse [sarcoïdose], avec nécrose caséuse [tuberculose], nombreuses cellules de Langerhans CD1a + [histocytose langerhansienne], corps asbestosiques ou silicotiques [pneumoconioses], etc.). Mais beaucoup ne sont pas spécifiques et nécessitent une expertise multidisciplinaire pour poser un diagnostic.