

Item 120 : Pneumopathie interstitielle diffuse

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
I Définition	4
II Classification	4
III Épidémiologie.....	5
IV Le diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses chroniques.....	5
IV.1 Manifestations cliniques	5
IV.2 L'imagerie thoracique.....	6
IV.2.1 La radiographie pulmonaire	6
IV.2.2 La tomodensitométrie	6
IV.2.3 Exploration fonctionnelle respiratoire	6
IV.2.4 Le lavage broncho-alvéolaire.....	7
IV.2.5 Les examens biologiques	7
IV.2.6 Prélèvements anatomopathologiques et cytologiques	7
IV.2.7 Examens cardiaques hémodynamiques.....	8
V Les pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue.....	8
V.1 Prolifération néoplasique.....	8
V.2 Causes infectieuses	9
V.3 Les causes hémodynamiques.....	9
V.4 Pneumoconioses.....	10
V.5 Les alvéolites allergiques extrinsèques ou pneumopathies d'hypersensibilité.....	11
V.6 Les pneumopathies médicamenteuses	11
VI Les pneumopathies interstitielles diffuses de cause inconnue	12
VI.1 Les granulomatoses	12
VI.1.1 La sarcoïdose.....	12
VI.1.2 L'histiocytose langerhancienne pulmonaire (anciennement histiocytose X).....	12
VI.2 Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques.....	13

VI.3	Les pneumopathies infiltrantes au cours des connectivites et des vascularites.....	15
VI.4	Les autres pneumopathies interstitielles diffuses.....	15
VII	Particularités des pneumopathies interstitielles aiguës.....	15
VII.1	L'œdème pulmonaire hémodynamique.....	16
VII.2	L'œdème pulmonaire lésionnel	16
VII.3	Les pneumopathies infectieuses	16
VII.4	Les pneumopathies médicamenteuses	17
VII.5	Les pneumopathies d'hypersensibilité.....	17
VII.6	Le syndrome hémorragique alvéolaire.....	17
VII.7	Pneumopathie interstitielle aiguë de cause inconnue.....	17

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse.

I DEFINITION

L'interstitium pulmonaire, désigne le tissu conjonctif, qui soutient les axes broncho-vasculaires, les cloisons interlobulaires, le tissu sous-pleural et les cloisons inter-alvéolaires. Ce tissu conjonctif de soutien, est modifié lors des pneumopathies interstitielles diffuses, soit par une infiltration cellulaire, un œdème, ou des anomalies qualitatives ou quantitatives du collagène de soutien de la matrice extracellulaire.

II CLASSIFICATION

Elles peuvent être classées en 2 grandes catégories :

1. Tout d'abord les pneumopathies interstitielles diffuses de causes connues. Elles peuvent être associées à une prolifération néoplasique (lymphangite carcinomateuse, cancer bronchiolo-alvéolaire, lymphome...), à une insuffisance cardiaque, un processus infectieux (tuberculose miliaire, pneumocystose, infection par le VIH), à une pneumoconiose (silicose, asbestose, béryllose, autres métaux lourds...), à une alvéolite allergique extrinsèque ou pneumopathie d'hypersensibilité (poumon d'éleveur d'oiseaux, poumon de fermier, ou à un des 100 ou 200 agents reconnus comme pouvant être responsables d'une telle pneumopathie), enfin des pneumopathies médicamenteuses.
2. Le second groupe avec des étiologies qui restent inconnues, regroupe des pneumopathies infiltrantes diffuses idiopathiques (fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie interstitielle desquamative, pneumopathie organisée cryptogénique, pneumopathie interstitielle lymphocytaire ou encore bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle...), des granulomatoses (sarcoïdose, histiocytose...), des pneumopathies infiltrantes survenant au cours de connectivites et de vascularites et d'autres pneumopathies infiltrantes diffuses évoluant dans le cadre de la lipoprotéinose alvéolaire, de la lymphangioléïomyomatose, de l'amylose etc... Il est important de noter que

certaines de ces circonstances peuvent être associées à différents modèles histopathologiques. En effet, certaines pneumopathies interstitielles diffuses iatrogéniques ou médicamenteuses peuvent correspondre à des pneumopathies organisées, à des pneumopathies interstitielles granulomateuses, des pneumopathies aiguës à éosinophiles par exemple. De même, un type histologique de pneumopathie interstitielle peut correspondre à des circonstances cliniques nombreuses.

III ÉPIDEMIOLOGIE

Toutes les étiologies précédemment citées sont bien entendu très inégalement représentées. Les plus fréquentes sont la fibrose pulmonaire idiopathique, la sarcoïdose, les manifestations pulmonaires des connectivites et des pneumopathies médicamenteuses. Ainsi, la prévalence d'une atteinte interstitielle pulmonaire au cours d'une connective varie de 50 % au cours de la sclérodermie, à 33 % au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Globalement, la prévalence de la pathologie interstitielle pulmonaire est de l'ordre de 30 cas / 100 000 habitants, et responsable de 3000 décès annuels. En France, il y a donc 12 à 15 000 nouveaux cas de pneumopathie interstitielle pulmonaire/an.

IV LE DIAGNOSTIC DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES CHRONIQUES

IV.1 MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le début est souvent insidieux, avec une dyspnée d'effort d'installation progressive, une toux peu ou pas productive. L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles crépitants bilatéraux prédominants aux bases, imitant le bruit du « velcro ». Il peut exister un hippocratisme digital notamment au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique. Des signes généraux peu spécifiques sont parfois présents d'autant plus qu'il s'agit d'une pneumopathie organisée cryptogénique, d'une pneumopathie infiltrante diffuse d'origine infectieuse ou associée à une connectivite.

L'interrogatoire est essentiel à la recherche d'antécédents, notamment néoplasiques, de prises médicamenteuses, d'expositions particulières à des aérocontaminants.

IV.2 L'IMAGERIE THORACIQUE

IV.2.1 La radiographie pulmonaire

Elle permet souvent d'affirmer le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse et permet de préciser l'extension des lésions, la rapidité évolutive, les conséquences en terme de distension thoracique ou plus souvent de rétraction avec diminution des volumes pulmonaires. À signaler qu'il existe plus fréquemment une discordance radio-clinique avec d'importantes anomalies radiologiques, et un faible retentissement clinique lors de la sarcoïdose et de certaines pneumoconioses (silicose).

IV.2.2 La tomодensitométrie

Cet examen réalisé en mode Haute Résolution (HR, épaisseur des coupes = 1 mm) est l'examen clé diagnostique des pneumopathies interstitielles diffuses. Il permet une analyse des signes élémentaires, et celle de la répartition des lésions. Aucun signe n'est vraiment spécifique d'une affection mais parfois une orientation diagnostique peut être proposée. Ainsi la présence de micronodules oriente plutôt vers une sarcoïdose (avec les adénopathies médiastinales), une pneumopathie d'hypersensibilité ou une pneumoconiose. Par contre, une répartition péri-bronchovasculaire des opacités, évoque tout d'abord une lymphangite carcinomateuse, un syndrome de Kaposi ou une sarcoïdose. Le caractère périphérique, sous pleural de distribution des lésions évoque une pneumopathie organisée cryptogénique. D'autres signes sont, cette fois-ci, plus évocateurs d'une étiologie particulière avec notamment les classiques nodules troués, ou un aspect multikystique évocateur d'une histiocytose langerhancienne, d'une lymphangioléiomyomatose.

IV.2.3 Exploration fonctionnelle respiratoire

Classiquement, les pneumopathies interstitielles diffuses sont associées à un trouble ventilatoire restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale). Habituellement, ce syndrome est pur, non associé à une obstruction bronchique. Il existe de plus une altération de la diffusion alvéolo-capillaire (altération du transfert alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone DLCO). Il existe initialement, au début du processus physiopathologique, une hypoxémie d'effort puis de repos. L'importance de l'altération fonctionnelle respiratoire, constitue un des arguments pour débiter un traitement, et suivre son efficacité. Rarement, une obstruction bronchique s'associe au trouble ventilatoire restrictif et oriente alors plutôt vers une histiocytose, une lymphangioléiomyomatose, une pneumopathie d'hypersensibilité et parfois une sarcoïdose.

IV.2.4 Le lavage broncho-alvéolaire

L'aspect macroscopique est parfois informatif avec un aspect d'hémorragie alvéolaire (liquide rosé ou rouge) ou d'une lipo-protéinose alvéolaire (aspect laiteux). Il existe classiquement une hyper-cellularité qui traduit l'infiltration cellulaire alvéolaire (supérieure à 150 cellules/ μ l chez le non-fumeur, et supérieure à 250 cellules/ μ l chez le sujet fumeur). La formule cytologique oriente également le diagnostic. Ainsi une lymphocytose supérieure à 50 % doit faire évoquer avant tout une pneumopathie d'hypersensibilité ou une sarcoïdose, tandis qu'une hyperéosinophilie alvéolaire oriente vers une pneumopathie éosinophile. Une alvéolite macrophagique se rencontre surtout au cours de l'histiocytose langerhancienne. Pour aider dans l'interprétation de cette formule cytologique, il est impératif de connaître la formule cellulaire normale d'un lavage broncho-alvéolaire (80 à 90 % de macrophages, 15 à 20 % de lymphocytes au maximum, moins de 5 % de polynucléaires neutrophiles, moins de 2 % de polynucléaires éosinophiles). Ce lavage permet également des recherches microbiologiques vis à vis de mycobactéries, de virus, d'agents fongiques.

IV.2.5 Les examens biologiques

Certains sont utiles au diagnostic (découverte d'une hyperéosinophilie, positivité d'une sérologie virale, découverte d'anticorps antinucléaires ou anticytoplastes des polynucléaires neutrophiles). D'autres sont réalisés de manière assez systématique, sans que leurs valeurs prédictives positives ou négatives soient bien évaluées (dosage de précipitines au cours des pneumopathies d'hypersensibilité, réalisation d'une IDR à la tuberculine ou dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine au cours de la sarcoïdose, recherche de complexes immuns-circulants, de facteurs rhumatoïdes...).

IV.2.6 Prélèvements anatomopathologiques et cytologiques

Des biopsies bronchiques ont une utilité dans le diagnostic de la sarcoïdose, de la lymphangite carcinomateuse. Ces deux affections comportent une atteinte de l'interstitium sous-muqueux et des biopsies multiples réalisées à l'aveugle au niveau des éperons de diffusion bronchique ont une rentabilité diagnostique dans à peu près 50 % des cas.

Les biopsies transbronchiques ont l'avantage de permettre l'obtention de tissu alvéolaire pulmonaire, mais la taille des prélèvements est très réduite. Il est ainsi difficile de faire un diagnostic précis anatomopathologique dans de nombreuses circonstances notamment lors

des fibroses pulmonaires idiopathiques, ou une analyse globale et plus importante du matériel pulmonaire est indispensable. Elles permettent néanmoins le plus souvent d'éliminer le diagnostic de lymphangite carcinomateuse.

Prélèvements biopsiques extra-thoraciques. Ils sont intéressants bien entendu dans les pathologies systémiques telles la sarcoïdose, ou une pathologie néoplasique.

La médiastinoscopie est intéressante lorsqu'il y a présence d'adénopathies médiastinales découvertes en tomographie. Il s'agit d'un examen invasif, dont l'indication est portée après négativité des cibles plus faciles à biopsier.

La biopsie pulmonaire chirurgicale est réalisée le plus souvent sous vidéo-thoracoscopie. Elle permet d'obtenir des prélèvements histologiques de très bonne taille qui permettent de porter un diagnostic histologique fiable et de qualité. Cet examen peut être réalisé également sous scanner thoracique, les prélèvements sont là aussi de taille relativement satisfaisante.

IV.2.7 Examens cardiaques hémodynamiques

Ils sont indispensables dans la mesure où une insuffisance ventriculaire gauche peut être responsable d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Un électrocardiogramme, et une échocardiographie peuvent donc être intéressants au vu des différentes étiologies, et de leurs particularités.

V LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES DE CAUSE CONNUE

V.1 PROLIFERATION NEOPLASIQUE

La lymphangite carcinomateuse se traduit par une toux, et une dyspnée progressivement croissante, sans crépitation à l'auscultation pulmonaire. Les cancers les plus fréquemment en cause sont le cancer du sein, de l'estomac, et broncho-pulmonaire. Radiologiquement, il existe des stries de Kerley c'est-à-dire de petits épaississements des septa sous-pleuraux, un épanchement pleural, un épaississement irrégulier et nodulaire du septum et souvent la présence d'adénopathies médiastinales. Les antécédents personnels du patient sont souvent déterminants pour porter ce diagnostic ou en tout cas pour le suggérer. La fibroscopie bronchique, avec la réalisation de biopsies bronchiques multiples au niveau des éperons bronchiques permet le plus souvent de porter le diagnostic.

Le carcinome bronchiolo-alvéolaire doit être suspecté en présence d'un infiltrat ou d'opacités alvéolaires avec bronchogramme aérique, progressivement mais lentement croissant, le diagnostic est précisé par l'examen cytologique des expectorations ou du lavage broncho-alvéolaire ou des biopsies transbronchiques qui permettent de mettre en évidence la présence de cellules anormales néoplasiques. L'examen histologique pulmonaire est souvent requis pour confirmer le diagnostic. Les lymphomes pulmonaires primitifs dont l'aspect radiologique est celui d'une condensation alvéolaire chronique avec souvent un bronchogramme aérique. Un aspect infiltrant de l'interstitium est possiblement associé. Il existe souvent une gammopathie monoclonale de l'électrophorèse des protéines sériques. L'analyse cytologique et immunologique du LBA ou des biopsies bronchiques ou transbronchiques permet de faire le diagnostic. Le caractère monoclonal de la prolifération lymphocytaire peut être démontré grâce à l'étude moléculaire des prélèvements précédemment cités.

V.2 CAUSES INFECTIEUSES

Elles se présentent sur un mode aigu ou subaigu. Les plus fréquentes en cause sont la pneumocystose, la tuberculose miliaire pulmonaire. Les prélèvements microbiologiques du LBA permettent souvent de faire le diagnostic. Les pathologies opportunistes doivent être évoquées, et la connaissance du statut immunocompétent ou immunosupprimé du sujet est très importante.

V.3 LES CAUSES HEMODYNAMIQUES

Il s'agit surtout d'insuffisance ventriculaire gauche ou d'augmentation de pression dans les veines pulmonaires ou de l'oreillette gauche (rétrécissement mitral). Une insuffisance rénale chronique doit également être recherchée. Il existe classiquement une orthopnée, une toux chronique avec expectoration mousseuse, rosée, des crépitations déclives, parfois des sibilants (pseudo-asthme cardiaque). Le bilan radiologique montre une redistribution vasculaire vers les sommets, des stries de Kerley, un élargissement des hiles avec des limites floues, un comblement des culs de sac pleuraux et parfois des opacités alvéolaires floconneuses, à limites floues, confluentes, péri-hilaires et basales, une pleurésie à prédominance droite. Le test thérapeutique qui utilise des diurétiques permet souvent de confirmer le diagnostic en montrant une amélioration radiologique et clinique.

V.4 PNEUMOCONIOSES

Elles résultent globalement du dépôt de particules inorganiques au niveau de l'appareil broncho-pulmonaire. L'interrogatoire, et la connaissance des postes professionnels exposés est indispensable. La silicose est la plus fréquente des pneumoconioses, secondaire à l'inhalation de silice. Elle doit être évoquée chez des patients ayant travaillés au forage de tunnels, la taille du granit, le sablage, chez les mineurs, les maçons fumistes, les mouleurs. Initialement elle est le plus souvent peu ou pas symptomatique avec des lésions radiographiques tout de même très évocatrices. Plus tard s'installe une dyspnée d'effort, avec un trouble ventilatoire mixte le plus souvent. L'imagerie s'enrichit avec la présence d'opacités nodulaires bilatérales symétriques des sommets, des micronodules, des nodules ou parfois des masses volumineuses confluentes, rétractiles parfois nécrosées. Il a été décrit dans ce contexte des adénopathies hilaires calcifiées en coquilles d'œufs. Une preuve histologique n'est en général pas nécessaire. L'évolution se fait vers une insuffisance respiratoire chronique. À signaler que la silicose peut s'associer à des connectivites notamment la polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Caplan Colinet), ou la sclérodermie (syndrome d'Erasmus).

L'asbestose est secondaire à une exposition en général professionnelle à des fibres d'amiantes. La présentation clinique et radiologique est très proche de celle d'une fibrose pulmonaire idiopathique. Par contre, il existe des signes associés assez spécifiques comme la présence de plaques pleurales calcifiées qui orientent utilement le diagnostic. Celui-ci est également facilité par la connaissance de l'exposition professionnelle, de la présence de corps asbestosiques dans les expectorations, les LBA ou les prélèvements biopsiques pulmonaires.

La béryllose est responsable d'une pneumopathie interstitielle diffuse chronique nodulaire et fibrosante avec alvéolite lymphocytaire et granulomes pseudo-sarcoïdoses à l'examen histologique. L'interrogatoire retrouve une exposition chronique au béryllium (extraction du minerai, industrie de l'aérospatiale ou nucléaire, mécanique, horlogerie etc.).

De nombreuses professions sont concernées par ces pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes suite à une exposition à des métaux lourds ou à d'autres particules inorganiques. Les prothésistes dentaires, connaissent par exemple des expositions pneumoconiotiques complexes. Le fer, l'étain, le baryum donnent un aspect micronodulaire en tomodensitométrie haute résolution du fait de leur haute densité. D'autres particules de densité plus faible (ciment, marbre, calcaire) ne donnent pas ces images micronodulaires.

V.5 LES ALVEOLITES ALLERGIQUES EXTRINSEQUES OU PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITE

Elles sont secondaires à l'inhalation d'antigènes organiques ou de substances chimiques ou encore de médicaments. Les agents « pathogènes » sont très nombreux, mais les plus fréquemment en cause sont les antigènes d'actinomycètes thermophiles qui sont présents dans le foin moisi, et responsable de la classique maladie du poumon de fermier, ou encore présent dans les déjections d'oiseaux, et responsable de la maladie des éleveurs d'oiseaux.

La présentation aiguë réalise un syndrome pseudo-grippal, d'apparition semi-retardée (4-10 h) après l'exposition aérienne. Elle est faite d'une dyspnée, d'une toux avec des râles crépitants auscultatoires. Les symptômes rétrocedent en 24-48h et récidivent en cas de réexposition. Le diagnostic peut également être évoqué devant une toux et une dyspnée avec altération de l'état général dans les formes subaiguës, ou d'une insuffisance respiratoire chronique avec pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante ou broncho-pneumopathie chronique obstructive (forme chronique), ou parfois encore un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les formes suraiguës. Les opacités infiltrantes associent un verre dépoli, des micronodules flous disséminés. En phase aiguë l'exploration fonctionnelle respiratoire met en évidence un trouble ventilatoire restrictif ou mixte qui se corrige rapidement après arrêt de l'exposition. Par contre, dans les formes chroniques, la fonction respiratoire est irrémédiablement atteinte.

Le diagnostic repose sur la découverte d'une exposition antigénique par l'interrogatoire, la découverte d'anomalie radiologique, des symptômes évocateurs, une hyperlymphocytose au LBA, une chute de la diffusion alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone et la découverte de précipitines (anticorps sériques de type IgG). Le diagnostic est confirmé par l'évolution favorable sous traitement ou spontanément après l'éviction de l'antigène ou après corticothérapie.

V.6 LES PNEUMOPATHIES MEDICAMENTEUSES

Plus de 300 médicaments ont été décrits comme pouvant être responsables de pneumopathie interstitielle diffuse. Plusieurs présentations peuvent être décrites.

Les pneumopathies d'hypersensibilité aiguë (Méthotrexate®) ou subaiguë (Sels d'or, Nilutamide®) : ce sont les plus fréquentes et leur présentation est proche de celle d'une alvéolite allergique extrinsèque aiguë ou subaiguë.

Les pneumopathies à éosinophiles (Minocycline®, AINS) : elles s'accompagnent d'une forte hyperéosinophilie périphérique sanguine et alvéolaire, qui régresse à l'arrêt du médicament, et plus rapidement lorsqu'une corticothérapie est instituée.

Les pneumopathies interstitielles diffuses chroniques fibrosantes (Bléomycine®, Busulfan®) : elles connaissent une présentation et une évolution proche de celles des fibroses pulmonaires idiopathiques. Les pneumopathies interstitielles diffuses aiguës fibrosantes (Cyclophosphamide®, plus ou moins radiothérapie, plus ou moins oxygénothérapie) : Elles réalisent un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte peu ou pas corticosensible, évoluant rapidement vers une insuffisance respiratoire aiguë. La pneumopathie induite par l'Amiodarone® réalise une forme particulière de pneumopathie interstitielle diffuse asymétrique, subaiguë, avec opacités infiltrantes diffuses et des foyers alvéolaires additionnels. Le LBA retrouve une alvéolite mixte et des macrophages chargés de phospholipides. L'évolution est en général favorable après arrêt du traitement et corticothérapie.

La pneumopathie organisée cryptogénique : Elle peut être associée à une prise médicamenteuse, essentiellement l'Amiodarone® et les bêtabloquants. Elle peut être induite par la radiothérapie et survenir plusieurs années après l'irradiation. Elle peut concerner également des territoires pulmonaires non-irradiés.

VI LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES DE CAUSE INCONNUE

VI.1 LES GRANULOMATOSES

VI.1.1 La sarcoïdose

Voir Item 124 : <http://umvf.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/item124/site/html/1.html>.

VI.1.2 L'histiocytose langerhancienne pulmonaire (anciennement histiocytose X)

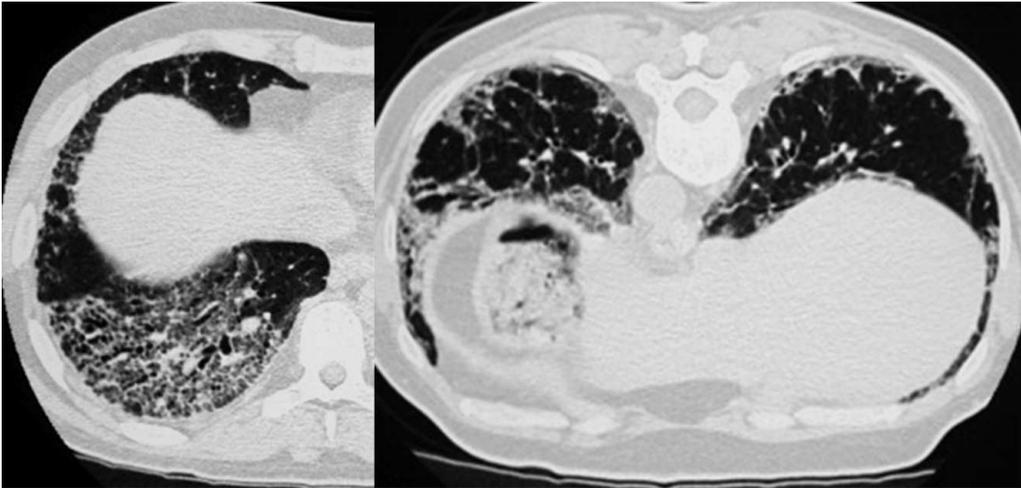
C'est une affection relativement rare, touchant de manière préférentielle l'homme jeune, grand fumeur. Elle se traduit par une toux sèche, une dyspnée à l'effort, parfois des signes généraux, des manifestations systémiques (diabète insipide, granulome éosinophile osseux, atteinte cutanée). Elle peut se compliquer de pneumothorax dans 10 à 20 % des cas. L'aspect tomodensitométrique est très évocateur avec la présence de nodules mal limités, parfois cavitaires et des kystes (à un stade évolué). Les anomalies respectent en général les bases pulmonaires. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un trouble ventilatoire obstructif, une chute du coefficient de transfert du monoxyde de carbone et une désaturation d'exercice. Il existe une alvéolite macrophagique et de nombreuses cellules de

Langerhans en immunohistochimie (cellules CD1a positives). La biopsie pulmonaire n'est pas toujours utile tant l'aspect tomodensitométrique est évocateur. L'évolution se fait sur un mode chronique pouvant évoluer dans 10 à 20 % des cas vers une insuffisance respiratoire et une transplantation pulmonaire a parfois été réalisée dans ce contexte.

VI.2 LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES IDIOPATHIQUES

Elles ont longtemps été rassemblées sous le terme de fibrose interstitielle diffuse. On sait aujourd'hui qu'elles regroupent différentes entités, associées à des aspect radiologiques, tomodensitométriques, histologiques différents, avec également des pronostics très variables. L'analyse histologique, nécessite un prélèvement pulmonaire biopsique large pour une analyse assez extensive de l'architecture pulmonaire et de ses éventuels remaniements. Dans ce contexte, les biopsies pulmonaires transbronchiques ne doivent pas être réalisées car elles ne sont pas informatives.

La fibrose pulmonaire idiopathique ou pneumopathie interstitielle commune ou UIP (Usual Interstitial Pneumonia) C'est la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (60 % des cas). Elle débute en général vers 50-70 ans avec une dyspnée progressivement croissante, une toux sèche. L'examen clinique retrouve des râles crépitants bilatéraux prédominants aux bases, avec un hippocratisme digital dans 50 % des cas. À un stade avancé de la maladie, s'y associe des signes d'insuffisance ventriculaire droite. L'exploration fonctionnelle respiratoire objective un trouble ventilatoire restrictif avec altération de la diffusion alvéolocapillaire, et une hypoxémie d'exercice puis de repos. Le lavage bronchopulmonaire objective une hypercellularité avec une augmentation des neutrophiles et parfois des éosinophiles. Sur la radiographie pulmonaire il existe des images réticulaires diffuses prédominantes dans les bases. On note une rétraction pulmonaire. La tomodensitométrie thoracique objective des opacités toujours réticulaires prédominantes aux bases, un aspect parfois pseudo-kystique sous-pleural en rayons de miel, des bronchectasies de traction, des opacités en verre dépoli.



Le diagnostic, nécessite une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, qui montre un aspect anatomopathologique très caractéristique.

L'évolution est lentement progressive vers l'insuffisance respiratoire chronique. Le traitement, n'est pas très bien codifié. Des corticoïdes, des immuno-suppresseurs (Cyclophosphamide®, Azathioprine®) ont été utilisés largement mais sont en général peu efficace. L'efficacité de l'INTERFERON-g est à l'étude. La médiane de survie est de 3 ans, et la survie à 10 ans est de l'ordre de 10 %.

La pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) ou NSIP, avec ou sans fibrose associée. Elle débute chez des gens un peu plus jeunes (45-50 ans). Les signes généraux sont habituels. Il existe des crépitations bilatéraux dans les champs pulmonaires. L'hippocratisme digital est plus rare. Il existe parfois une connectivite associée (syndrome de Gougerot-Sjögren ou myopathie idiopathique inflammatoire). Les manifestations pulmonaires peuvent alors précéder la symptomatologie systémique de la connectivite. La TDM montre un aspect en verre dépoli et des opacités alvéolaires non systématisées à prédominance péri-broncho-vasculaire. Le LBA montre une hyper cellularité mixte avec habituellement une majoration de la lymphocytose. Une biopsie pulmonaire chirurgicale est nécessaire au diagnostic. La corticosensibilité est de règle mais une évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique est décrite surtout dans les formes avec un pattern fibrotique associé. La survie à 10 ans est de l'ordre de 60 à 70 %.

La pneumopathie organisée ou bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP) peut s'observer au cours de nombreuses circonstances (bactériennes, virales, médicamenteuses, connectivites, radiothérapie, ou idiopathiques). L'installation est le plus souvent subaiguë, avec altération de l'état général, toux sèche, dyspnée d'effort. Il existe des opacités alvéolaires migratrices, corticosensibles ou parfois de véritables pneumopathies interstitielles diffuses. Le diagnostic peut être fait en biopsie transbronchique mais nécessite souvent une biopsie pulmonaire vidéo-assistée de plus grande taille. Cette pneumopathie organisée est associée à une forte corticosensibilité avec une régression en quelques

semaines des symptômes. Les rechutes sont très fréquemment décrites et la corticothérapie doit souvent être prolongée.

La pneumopathie interstitielle desquamative ou pneumopathie alvéolaire à macrophages ainsi que la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle sont des formes rares de pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques touchant surtout le sujet jeune adulte, masculin. Le tabagisme est un facteur causal. La maladie est souvent réversible à l'arrêt du tabac et facilitée par la corticothérapie.

La pneumopathie interstitielle lymphocytaire est rare, elle se rencontre surtout au cours des syndromes de Gougerot-Sjögren ou de l'infection par le VIH chez les enfants.

VI.3 LES PNEUMOPATHIES INFILTRANTES AU COURS DES CONNECTIVITES ET DES VASCULARITES

Les principales maladies en cause sont la sclérodermie, la polyarthrite rhumatoïde et la myopathie idiopathique inflammatoire notamment celle associée à la présence d'auto-anticorps anti-JO-1, et le syndrome de Gougerot-Sjögren. La spondylarthrite ankylosante donne le plus souvent une fibrose dense des sommets, mutilante. La maladie de Wegener et la polyangéite microscopique donnent le plus souvent lieu à des hémorragies alvéolaires diffuses.

VI.4 LES AUTRES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

La lymphangioléiomyomatose est liée à une prolifération des cellules musculaires lisses. Elle touche surtout la femme en période d'activité génitale. L'aspect tomodynamétrique est caractéristique avec la présence de lésions kystiques diffuses.

Les autres pneumopathies interstitielles diffuses peuvent être considérées comme exceptionnelles.

VII PARTICULARITES DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES AIGUËS

Le diagnostic positif et la conduite à tenir sont très différents de ceux des pneumopathies interstitielles diffuses évoluant sur un mode chronique. La durée d'évolution est en général inférieure à 2 mois avec une installation en quelques jours d'une dyspnée, d'opacités infiltrantes diffuses pulmonaires. Il existe parfois des signes de gravité clinique mais aussi gazométrique. Les formes les plus sévères réalisent un syndrome de détresse respiratoire

aiguë de l'adulte et nécessitent une ventilation mécanique. Leur prise en charge est assurée en Unité de Soins Intensifs ou en Réanimation.

Le diagnostic étiologique

VII.1 L'ŒDEME PULMONAIRE HEMODYNAMIQUE

Il s'agit d'une insuffisance ventriculaire gauche aiguë par exemple suite à une nécrose myocardique ou à une rupture valvulaire mitrale ou à une surcharge hémodynamique suraiguë.

VII.2 L'ŒDEME PULMONAIRE LESIONNEL

L'œdème pulmonaire lésionnel avec lésions histopathologiques de dommages alvéolaires diffus (DAD) traduit une agression aiguë du poumon par un agent inhalé (gaz toxique, liquide gastrique, noyade). D'autres toxiques sont en cause comme le paraquat, l'héroïne, la méthadone, le propoxyphène, l'ingestion de médicaments (salicylés, méthotrexate, barbituriques, hydrochlorothiazide, colchicine, phénylbutazone). Les étiologies infectieuses avec état de choc septique sont décrites. Il peut s'agir également de choc traumatique, anaphylactique, hémorragique. Enfin on peut retenir des activations de phénomènes inflammatoires systémiques au cours des pancréatites aiguës, de pneumopathies radicales, traumatismes thoraciques, d'embolies graisseuses, gazeuses, amniotiques, de coagulation intravasculaire disséminée, de circulation extracorporelle, de transfusion sanguine abondante ou répétée dont les mécanismes exacts sont le plus souvent mal connus.

VII.3 LES PNEUMOPATHIES INFECTIEUSES

Quatre principales causes infectieuses doivent être évoquées : pneumocystose, pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, tuberculose miliaire et grippe. D'autres agents sont moins souvent en cause, comme *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, virus à tropisme respiratoire comme le virus respiratoire syncytial (VRS). C'est le LBA qui permet d'obtenir le diagnostic. La mise en évidence d'une infection à VRS 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.

VII.4 LES PNEUMOPATHIES MEDICAMENTEUSES

Il s'agit le plus souvent d'une pneumopathie d'hypersensibilité aiguë (rôle du Méthotrexate®) Il existe une présentation clinique qui est voisine de celle d'une pneumopathie interstitielle infectieuse. Le LBA est riche en lymphocytes ou en polynucléaires éosinophiles. L'évolution se fait vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, mais le plus souvent réversible sous corticoïdes. D'autres médicaments sont en cause comme la Bléomycine®, le Cyclophosphamide®, l'Amiodarone®, les bêtalactamines, les cyclines, les nitrofurantoïnes, les AINS, la carbamazépine, la phénytoïne.

VII.5 LES PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITE

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

VII.6 LE SYNDROME HEMORRAGIQUE ALVEOLAIRE

Il est évoqué dans un contexte étiologique particulier d'insuffisance cardiaque gauche, de rétrécissement mitral, de vascularite (polyangéite microscopique, maladie de Wegener), syndrome de Goodpasture, prise de toxiques ou de médicaments (D-pénicillamine, nitrofurantoïne, propyl-thio-uracyl, anticoagulants), dans un contexte infectieux (leptospirose), ou de coagulopathie. Le diagnostic est porté devant la coexistence d'une déglobulisation et d'opacités alvéolaires pulmonaires. L'hémorragie alvéolaire est confirmée par le lavage broncho-alvéolaire qui montre un liquide macroscopiquement rosé, riche en sidérophages à la coloration de Perls (score de Golde).

VII.7 PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE AIGUË DE CAUSE INCONNUE

Elles sont souvent caractérisées par une forte éosinophilie alvéolaire en l'absence de causes très classiques d'hyperéosinophilie. L'éosinophilie périphérique est souvent absente. L'évolution de ces pathologies est souvent favorable grâce à la corticothérapie. Elles affectent le plus souvent des sujets jeunes et se traduit par un syndrome de détresse respiratoire aiguë idiopathique évoluant vers un décès en quelques semaines. La survie est en général associée à une absence de séquelles pulmonaires sévères. À noter que les pneumopathies interstitielles diffuses aiguës sont rarement associées à des connectivites, exception faite du lupus érythémateux aigu disséminé.