

Pneumopathies interstitielles diffuses (PID) – Partie 2

Les formes chroniques

Tableau clinique des PID

- Dyspnée habituellement d'installation progressive, toux non productive.
- Éléments d'orientation :
 - Âge, sexe
 - Tabagisme
 - Durée de la maladie
 - Fièvre
 - Médicaments consommés
 - Histoire familiale
 - Profession, occupations.
- Rarement :
 - Hémoptysies
 - Sifflements
 - Douleurs thoraciques
- A l'examen :
 - râles crépitants (type « Velcro »)
 - cœur pulmonaire
 - hippocratisme digital

Bilan

- Biologie : FAN, FR, ANCA, AC anti-membrane basale glomérulaire
- RX thorax
- TDM thorax (de haute résolution)
- EFR : déficit restrictif : ↓CPT, ↓CRF, ↓VR avec rapport VEMS/CV normal, ↓diffusion CO
- Gazométrie : hypoxémie
- LBA
- Biopsie pulmonaire : transbronchique, à ciel ouvert.

TDM thoracique

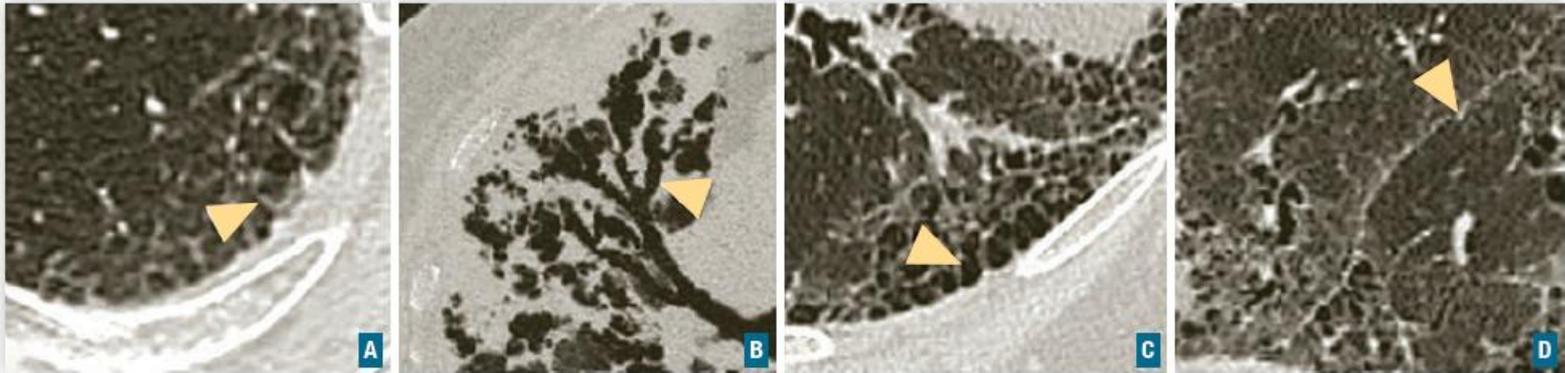


Figure 2. Lésions élémentaires de fibrose retrouvées dans la pneumopathie interstitielle diffuse. **A** : réticulations, **B** : bronchiectasies par traction, **C** : rayon de miel, **D** : distorsion architecturale.



Figure 3. Zones de distribution des anomalies radiologiques au scanner thoracique. **A** : distribution centrale **B** : distribution périphérique **C**. distribution péribronchovasculaire **D** : distribution sous-pleurale basale.

MODALITÉS DU SCANNER THORACIQUE POUR LE DIAGNOSTIC DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

Obligatoires

Absence d'injection de produit de contraste

Épaisseur des coupes < 2 mm

Coupes en apnée après inspiration maximale

Distance entre deux coupes axiales < 2 cm

Champ de reconstruction ciblé sur le poumon

Optionnelles

Acquisition en décubitus ventral si anomalies interstitielles postérieures liées à la gravité

Coupes en expiration*

Reconstruction frontale en mIP** de 5-8 mm d'épaisseur

Reconstructions sagittale et coronale

Tableau 2. * À la recherche d'un piégeage lobulaire aérien, notamment au cours des pneumopathies d'hypersensibilité. ** Pour différencier les broncheectasies du rayon de miel. mIP = *minimal intensity projection*.

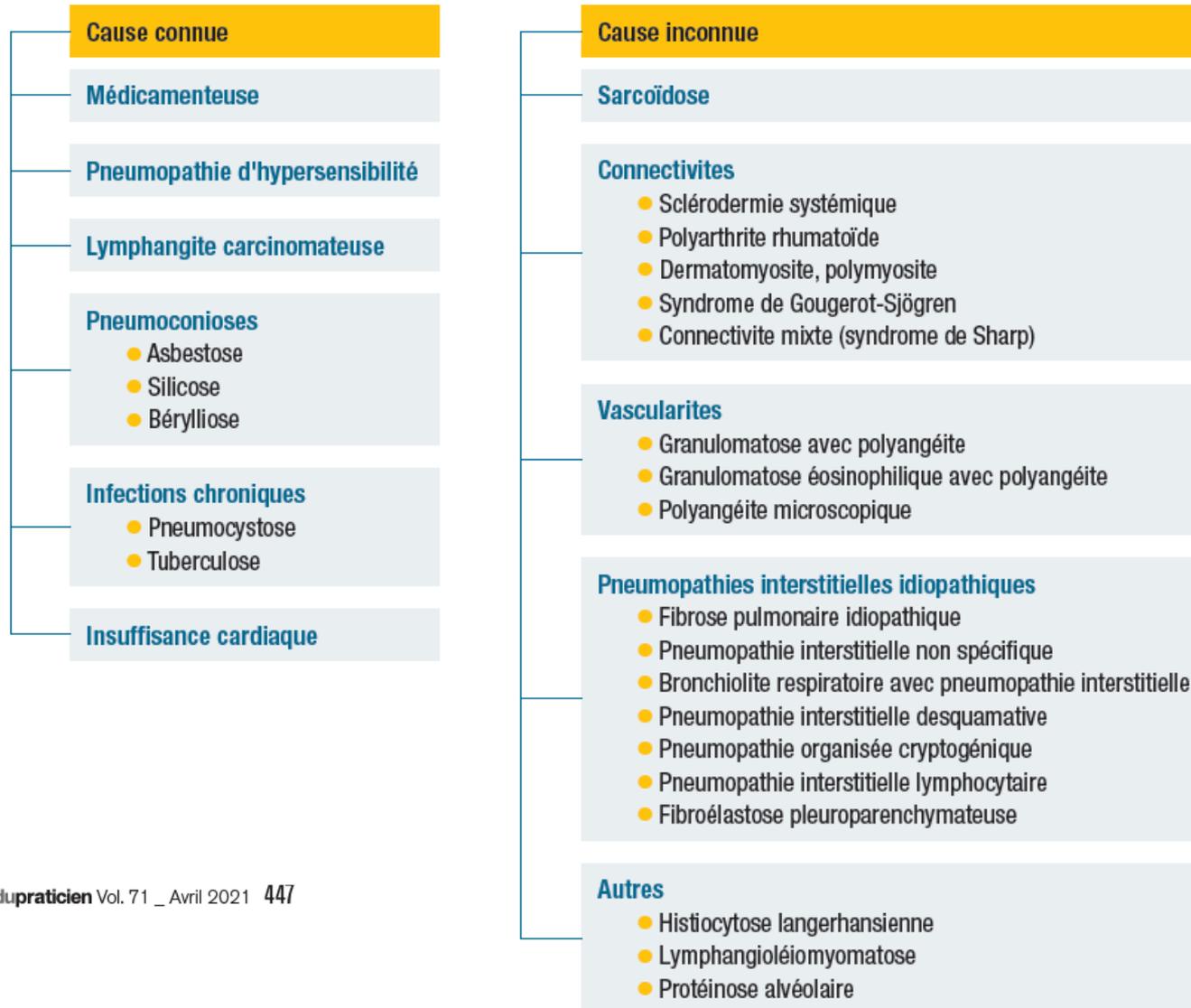
ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE EN FONCTION DES RÉSULTATS DU LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE

Type cellulaire	Formule normale	Anomalie	Étiologie
Cellules totales	< 150 000/mm ³ (< 250 000/mm ³ chez le fumeur)	> 150 000/mm ³ (> 250 000/mm ³ chez le fumeur)	Selon le type cellulaire
Macrophages	85 %	> 300 M/L	Histiocytose langerhansienne
Lymphocytes	10-15 %	25-80 %	Sarcoïdose, pneumopathie d'hypersensibilité
Neutrophiles	< 3 %	3-20 %	Fibrose pulmonaire idiopathique, asbestose, connectivites
Éosinophiles	< 1 %	3-100 %	Infections
		> 25 %	Pneumopathie à éosinophiles
Cellules épithéliales	0	2-10 %	Fibrose pulmonaire idiopathique
		> 5 %	Contamination
Cellules bronchiques	< 5 %	> 5 %	Prélèvement inadéquat
Recherches spécifiques			
Substance PAS positive			Protéïnose alvéolaire Pneumopathie lipidique Hémorragie intra-alvéolaire Pneumoconioses Asbestose
Inclusions macrophagiques (ex : coloration Oil Red O)			
Score de Golde > 100 ou sidérophages > 30 % (coloration de Perls)			
Particules minérales			
Fibres d'amiante			

Tableau 2

Classification

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES



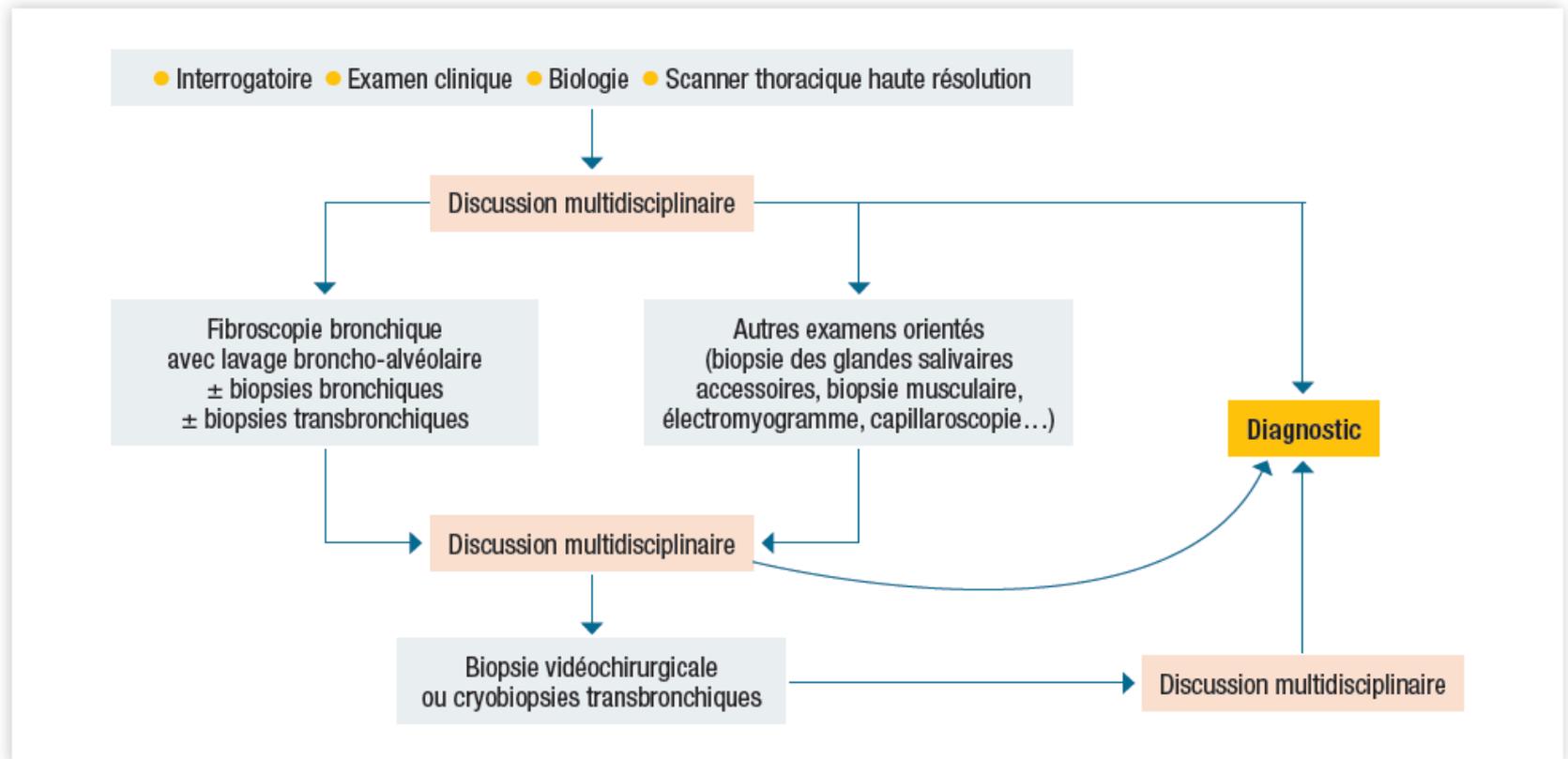


Figure 4. Démarche diagnostique devant une pneumopathie interstitielle diffuse.

La lymphangite carcinomateuse

- Forme particulière de métastases pulmonaires
- Souvent associée à d'autres métastases intrathoraciques (épanchement pleural, adénopathies) et extrathoraciques
- Aboutit une véritable pétrification de l'arbre bronchique

Diagnostic formel: biopsie pulmonaire

- Distension canaux lymphatiques en amont embolés tumoraux
 - NB il n'existe pas de canaux lymphatiques dans l'interstitium alvéolaire
- Infiltration tumorale espace interstitiel périlymphatique
- Œdème interstitiel
- Réaction fibroblastique
- Alvéolite néoplasique au stade terminal

Pathogénie

- Invasion rétrograde à partir du canal thoracique
- Métastases par voie hématogène
 - Tableau d'embolie pulmonaire
- Métastases par voie ganglionnaire lymphatique

Tableau clinique

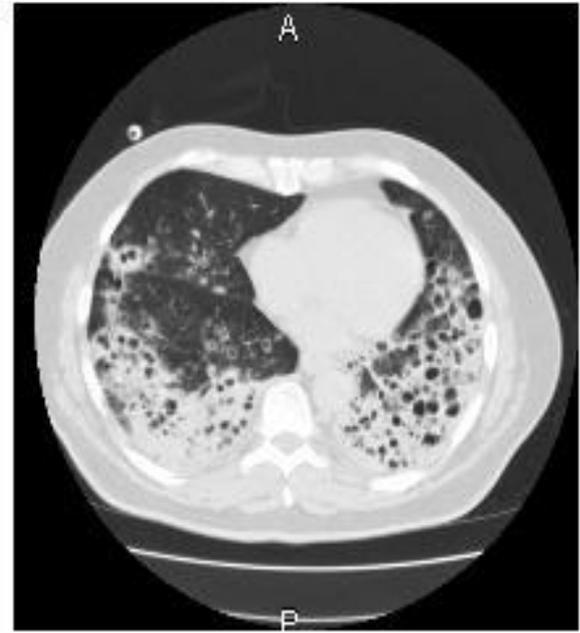
- Non spécifique, peut être d'installation rapide
- Dyspnée d'effort évoluant vers la détresse
- Toux, râles non spécifiques
- Atteinte majeure de l'état général
- Tableau d'HTAP avec signes d'insuffisance cardiaque droite (OMI)

Imagerie

- Syndrome interstitiel réticulo-nodulaire
- TDM : images interstitielles périphériques (épaississement, nodules), verre dépoli (alvéolite néoplasique), épanchements pleuraux



R



L

Diagnostic de certitude

- Biopsie transbronchique
- LBA

Pronostic

- Très mauvais
 - Survie à 3 mois: 50 %
 - Survie à 6 mois: 15 %
- Effet symptomatique des corticoïdes
- Parfois réponse au traitement systémique antitumoral

Maladies de système

- Connectivites
 - Lupus
 - Myosites inflammatoires (dermato-, poly-)
 - Mixtes
- Vascularites
 - Granulomatose avec polyangéite (de Wegener), polyangéite microscopique
 - Syndrome de Church-Strauss
 - Maladie de Behçet
 - Purpura rhumatoïde
 - Cryoglobulinémie
- Syndrome de Goodpasture (AC anti-MB)

**PRINCIPAUX SYMPTÔMES ET SIGNES CLINIQUES
À RECHERCHER LORS DU BILAN ÉTIOLOGIQUE
D'UNE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE**

Érythème noueux	Sarcoïdose
Macules, papules cutanées	Myosite auto-immune, médicaments
Télangiectasies	Sclérodermie systémique
Phénomène de Raynaud	Sclérodermie systémique
Uvéite, conjonctivite	Sarcoïdose, syndrome de Gougerot-Sjögren
Hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales	Sarcoïdose, syndrome de Gougerot-Sjögren
Syndrome sec	Syndrome de Gougerot-Sjögren
Adénopathies périphériques	Sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse
Hépatosplénomégalie	Sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse
Myalgies, faiblesse musculaire	Myosite auto-immune
Arthralgies, arthrite	Connectivite, vascularite, sarcoïdose
Protéinurie, hématurie	Vascularite, connectivite
Symptômes neurologiques	Sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse, connectivite, vascularite

Principales manifestations respiratoires des connectivites (pneumopathies infectieuses et pneumopathies iatrogéniques médicamenteuses exclues)

Connectivite	Pneumopathie interstitielle diffuse	Autres atteintes respiratoires
Polyarthrite rhumatoïde	PID chronique (PIC > PINS parfois dans le cadre d'un syndrome emphysème fibrose ; POC possible)	Pleurésie rhumatoïde Nodules rhumatoïdes pulmonaires Pathologies des voies aériennes (bronchectasies, bronchiolite constrictive...)
Sclérodémie systémique	PID chronique (PINS > PIC)	Hypertension artérielle pulmonaire
Lupus systémique	PID chronique PID aiguë (hémorragie alvéolaire diffuse, pneumopathie lupique)	Pleurésie lupique et atteinte du diaphragme
Myopathies acquises idiopathiques	PID chronique (PINS) PID aiguë (dommage alvéolaire diffus, PO)	Atteinte musculaire (diaphragme et muscles de la déglutition)
Syndrome de Gougerot-Sjögren	PID chronique (PINS > PIC, PIL > amylose et lymphome)	Toux sèche chronique (bronchite lymphocytaire chronique), bronchectasies
Connectivite fruste	PID chronique (PINS)	

PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; PIL : pneumopathie interstitielle lymphoïde ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; PO : pneumopathie organisée ; POC : pneumopathie organisée cryptogénique.

Fréquences relatives des pneumopathies interstitielles diffuses histologiques au cours des connectivites

	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodermie	Syndrome de Gougerot-Sjögren	Lupus	Myosite inflammatoire
Pneumopathie interstitielle commune	+++	+	+/-	+/-	+
Pneumopathie interstitielle non spécifique	++	+++	++	+	+++
Pneumopathie organisée	++	+/-	+	+	++
Pneumopathie interstitielle lymphoïde	+	-	+++	+	-
Pneumopathie desquamative	+	-	-	-	-

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

American Thoracic Society

American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JUNE 2001 AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, JUNE 2001

Am J Respir Crit Care Med Vol 165. pp 277-304, 2002



An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias

William D. Travis, Ulrich Costabel, David M. Hansell, Talmadge E. King, Jr., David A. Lynch, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Jay H. Ryu, Moisés Selman, Athol U. Wells, Jurgen Behr, Demosthenes Bouros, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Harold R. Collard, Carlos Robalo Cordeiro, Vincent Cottin, Bruno Crestani, Marjolein Drent, Rosalind F. Dudden, Jim Egan, Kevin Flaherty, Cory Hogaboam, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Masanori Kitaichi, James Loyd, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, Shandra Protzko, Ganesh Raghu, Luca Richeldi, Nicola Sverzellati, Jeffrey Swigris, and Dominique Valeyre; on behalf of the ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JUNE 2013, AND BY THE ERS STEERING COMMITTEE, MARCH 2013

TABLE 1. REVISED AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY CLASSIFICATION OF IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS: MULTIDISCIPLINARY DIAGNOSES

Major idiopathic interstitial pneumonias

- Idiopathic pulmonary fibrosis
- Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia
- Respiratory bronchiolitis–interstitial lung disease
- Desquamative interstitial pneumonia
- Cryptogenic organizing pneumonia
- Acute interstitial pneumonia

Rare idiopathic interstitial pneumonias

- Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia
- Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias*

* Causes of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia include (1) inadequate clinical, radiologic, or pathologic data and (2) major discordance between clinical, radiologic, and pathologic findings that may occur in the following situations: (a) previous therapy resulting in substantial alteration of radiologic or histologic findings (e.g., biopsy of desquamative interstitial pneumonia after steroid therapy, which shows only residual nonspecific interstitial pneumonia [153]); (b) new entity, or unusual variant of recognized entity, not adequately characterized by the current American Thoracic Society/European Respiratory Society classification (e.g., variant of organizing pneumonia with supervening fibrosis) (79); and (c) multiple high-resolution computed tomography and/or pathologic patterns that may be encountered in patients with idiopathic interstitial pneumonia.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS — ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH

French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis — 2017 update. Short-length version



Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique — Actualisation 2017. Version courte

V. Cottin^{a,*}, B. Crestani^b, J. Cadranel^c,
J.-F. Cordier^a, S. Marchand-Adam^d, G. Prévot^e,
B. Wallaert^f, E. Bergot^g, P. Camus^h, J.-C. Dalphinⁱ,
C. Dromer^j, E. Gomez^k, D. Israel-Biet^l,
S. Jouneau^m, R. Kesslerⁿ, C.-H. Marquette^o,
M. Reynaud-Gaubert^p, B. Aguilaniu^q, D. Bonnet^r,
P. Carré^s, C. Danel^t, J.-B. Faivre^u, G. Ferretti^v,
N. Just^w, F. Lebargy^x, B. Philippe^y, P. Terrioux^z,
F. Thivolet-Béjui^{aa}, B. Trumbic^{ab}, D. Valeyre^{ac}

Classification 2013 des pneumopathies interstitielles idiopathiques et fréquence relative

Catégorie et entité	Fréquence relative (%)*
Pneumopathies interstitielles idiopathiques majeures	
Pneumopathies interstitielles chroniques fibrosantes	
<i>Fibrose pulmonaire idiopathique</i>	20
<i>Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique</i>	3
Pneumopathies interstitielles liées au tabac	
<i>Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle</i>	0,4
<i>Pneumopathie interstitielle desquamative</i>	0,8
Pneumopathies interstitielles aiguës/subaiguës	
<i>Pneumopathie organisée cryptogénique</i>	5
<i>Pneumopathie interstitielle aiguë</i>	0,2
Pneumopathies interstitielles idiopathiques rares	
<i>Pneumopathie interstitielle lymphoïde idiopathique</i>	0,4
<i>Fibroélastose pleuroparenchymateuse idiopathique</i>	?
Pneumopathies interstitielles idiopathiques inclassables	

D'après les réf. 1, 2.

* Pourcentage parmi toutes les pneumopathies interstitielles. Prises dans leur ensemble, les pneumopathies interstitielles ont une incidence d'environ 30/100 000/an et une prévalence d'environ 60-80/100 000.⁶

TABLE 2. CATEGORIZATION OF MAJOR IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS

Category	Clinical–Radiologic–Pathologic Diagnoses	Associated Radiologic and/or Pathologic–Morphologic Patterns
Chronic fibrosing IP	Idiopathic pulmonary fibrosis Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	Usual interstitial pneumonia Nonspecific interstitial pneumonia
Smoking-related IP*	Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease Desquamative interstitial pneumonia	Respiratory bronchiolitis Desquamative interstitial pneumonia
Acute/subacute IP	Cryptogenic organizing pneumonia Acute interstitial pneumonia	Organizing pneumonia Diffuse alveolar damage

Definition of abbreviation: IP = interstitial pneumonia.

*Desquamative interstitial pneumonia can occasionally occur in nonsmokers.

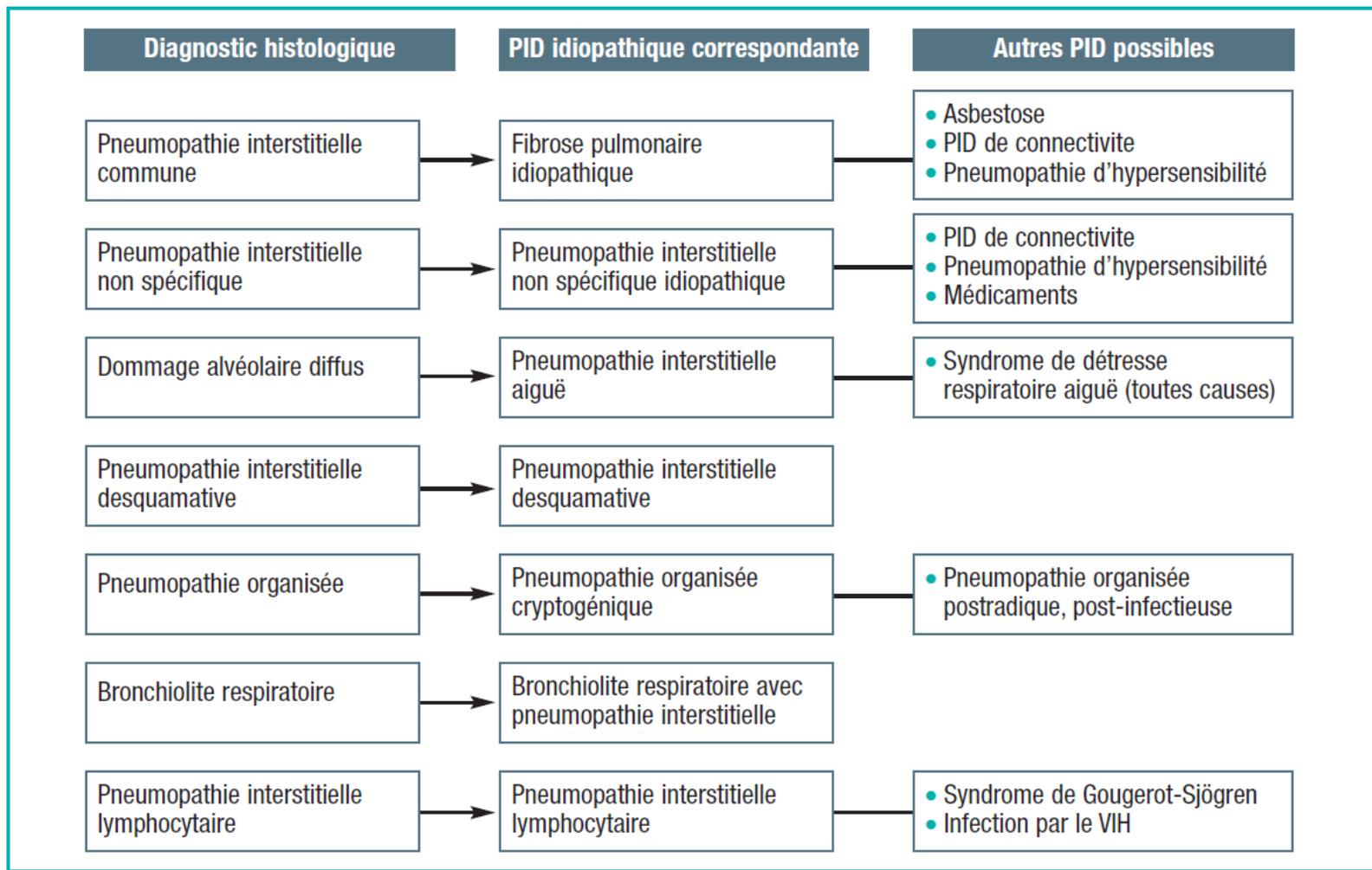


FIGURE 2 Corrélation anatomo-clinique entre les anomalies anatomo-pathologiques et les diverses maladies présentant ces anomalies.

PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

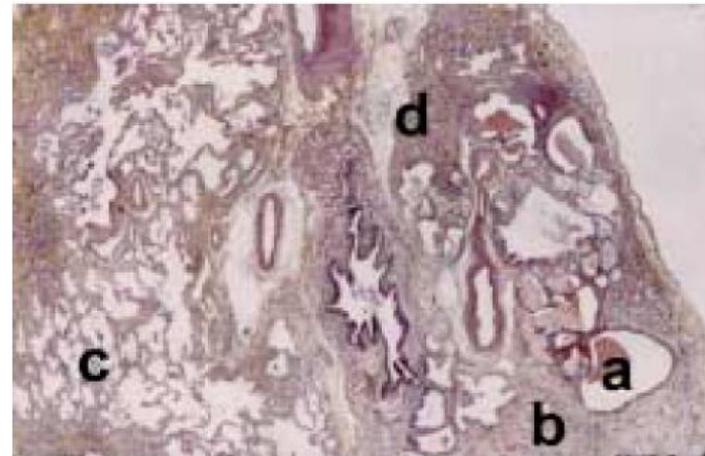
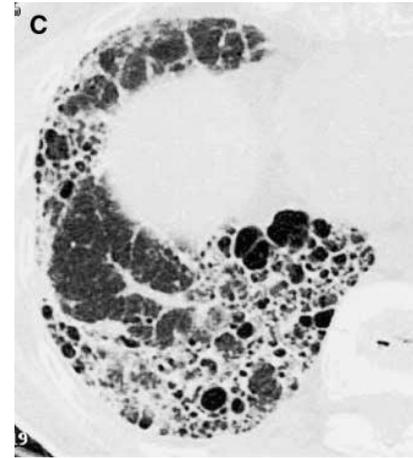
Les formes fibrosantes

TABLEAU 2		
Caractéristiques comparées de la pneumopathie interstitielle non spécifique et de la fibrose pulmonaire idiopathique		
	PINS idiopathique	FPI
Âge moyen de survenue	50 ans	70 ans
Ratio hommes/femmes	1/2	5/1
Associée au tabagisme	Non	Oui
Imagerie	Verre dépoli et réticulations, relative épargne des zones sous-pleurales, peu/pas de rayons de miel	Réticulations sous-pleurales, rayons de miel, peu/pas de verre dépoli
LBA typique	Mixte lymphocytaire et neutrophilique	Neutrophilique
Traitement corticoïde et immunosuppresseur	Généralement utile	Contre-indiqué
Survie à 3 ans	~ 90 %	~ 50 %

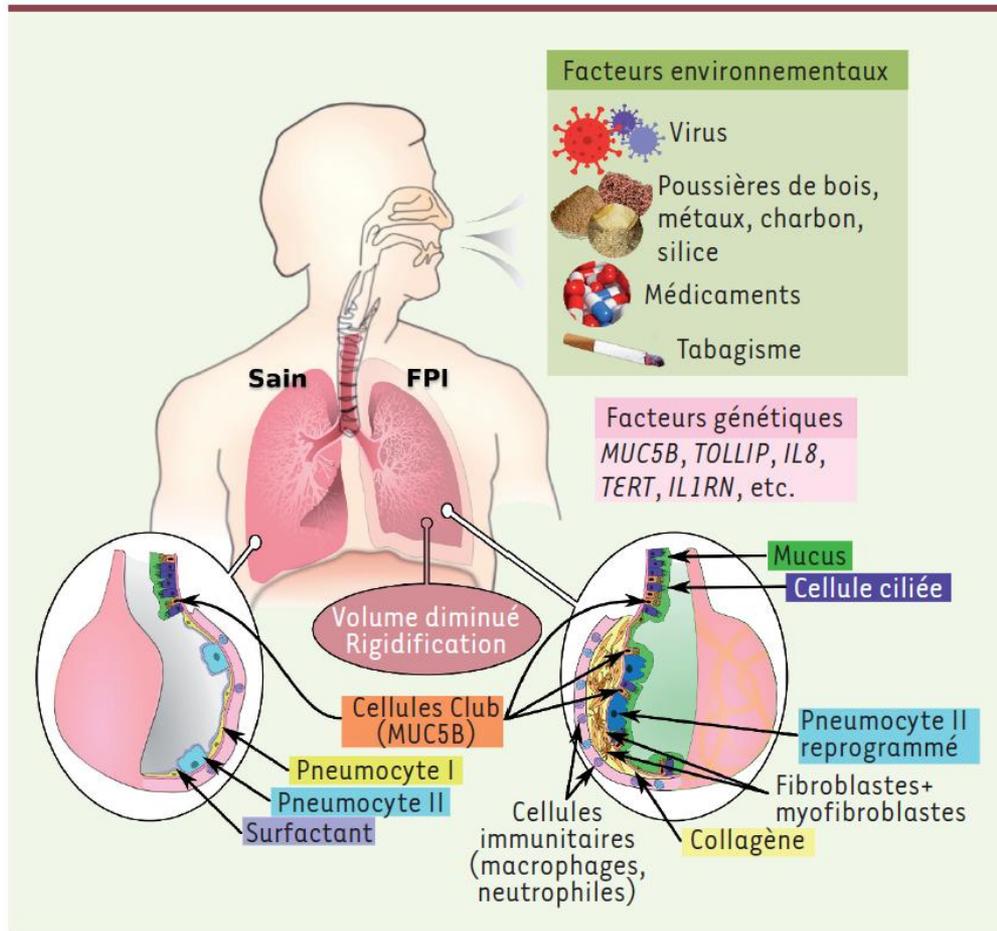
FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique.

Fibrose pulmonaire idiopathique

- 60 % des PID
- Apparition progressive entre 50 et 70 ans avec dyspnée d'effort, toux non productive et parfois signes généraux; hippocratisme digital présent dans près de la moitié des cas
- Facteur de risque pour le cancer bronchique (x 7)
- Diagnostic de certitude : biopsie pulmonaire
- Diagnostic de probabilité : contexte clinique et TDM
- LBA : prédominance de polynucléaires neutrophiles
- TDM thoracique : réticulations périphériques beaucoup plus marquées aux bases, images en rayon de miel, diminution du volume des lobes inférieurs
- Corticothérapie peu efficace



Facteurs et mécanismes mis en jeu dans le développement de la FPI



Les atteintes caractéristiques se situent dans le secteur interstitiel, avec une multiplication des fibroblastes et leur différenciation en myofibroblastes, des dépôts de collagène, une réparation exacerbée, une reprogrammation des pneumocytes de type 2, du mucus riche en mucine gélifiante MUC5B sécrétée par les cellules Club dans la lumière alvéolaire, et une accumulation de cellules immunitaires. Le poumon perd en souplesse et en volume.

Critères ATS/ERS du diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique en l'absence de biopsie pulmonaire chirurgicale

CRITÈRES MAJEURS (tous 4 nécessaires)

- ❶ Exclusion de toute cause connue de PID
- ❷ Anomalies fonctionnelles respiratoires incluant trouble ventilatoire restrictif (diminution de CV, avec généralement VEMS/CV augmenté) et troubles des échanges gazeux (PaO₂ diminuée au repos ou à l'effort, DLCO abaissée, gradient alvéolo-artériel d'oxygène augmenté)
- ❸ Opacités réticulaires des deux bases pulmonaires avec peu ou pas d'opacités en verre dépoli à la tomodensitométrie
- ❹ Biopsie transbronchique ou LBA ne montrant pas d'anomalies en faveur d'un autre diagnostic

CRITÈRES MINEURS (3 doivent être présents)

- ❶ Âge > 50 ans
- ❷ Début insidieux d'une dyspnée d'effort inexpliquée
- ❸ Durée de plus de 3 mois des manifestations
- ❹ Râles crépitants inspiratoires des deux bases pulmonaires

Tableau **PID** : pneumopathie interstitielle diffuse ;
CV : capacité vitale ; **VEMS** : volume expiratoire maximal
par seconde ; **DLCO** : diffusion libre du CO ; **LBA** : lavage
broncho-alvéolaire

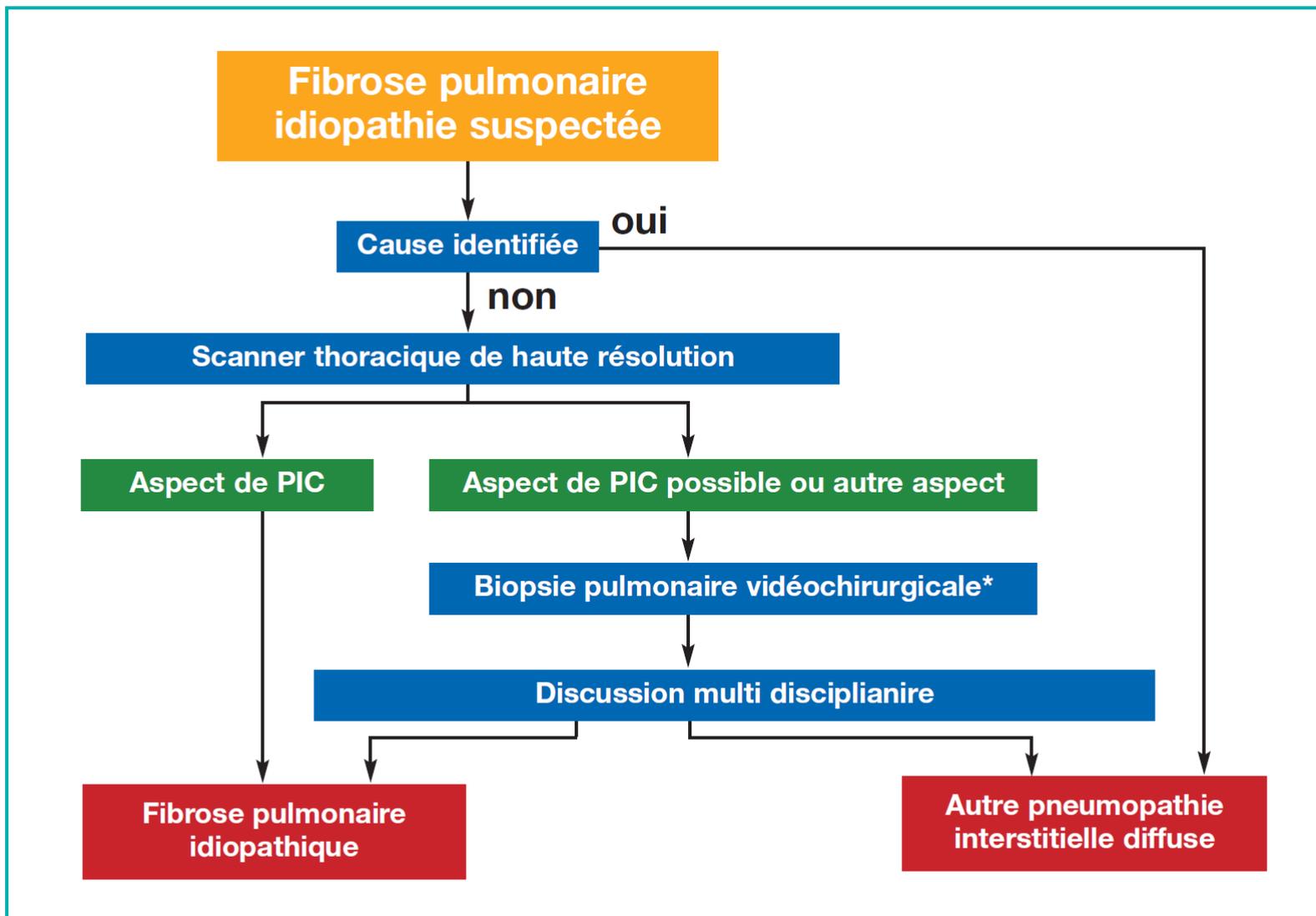


FIGURE 3 Algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique. *La biopsie pulmonaire est envisagée en l'absence de contre-indications liées aux comorbidités, à l'âge (moins de 70-75 ans habituellement), à l'évolutivité de la maladie (exacerbation aiguë), ou à la fonction respiratoire, et en tenant compte des choix du patient. PIC: pneumopathie interstitielle commune.

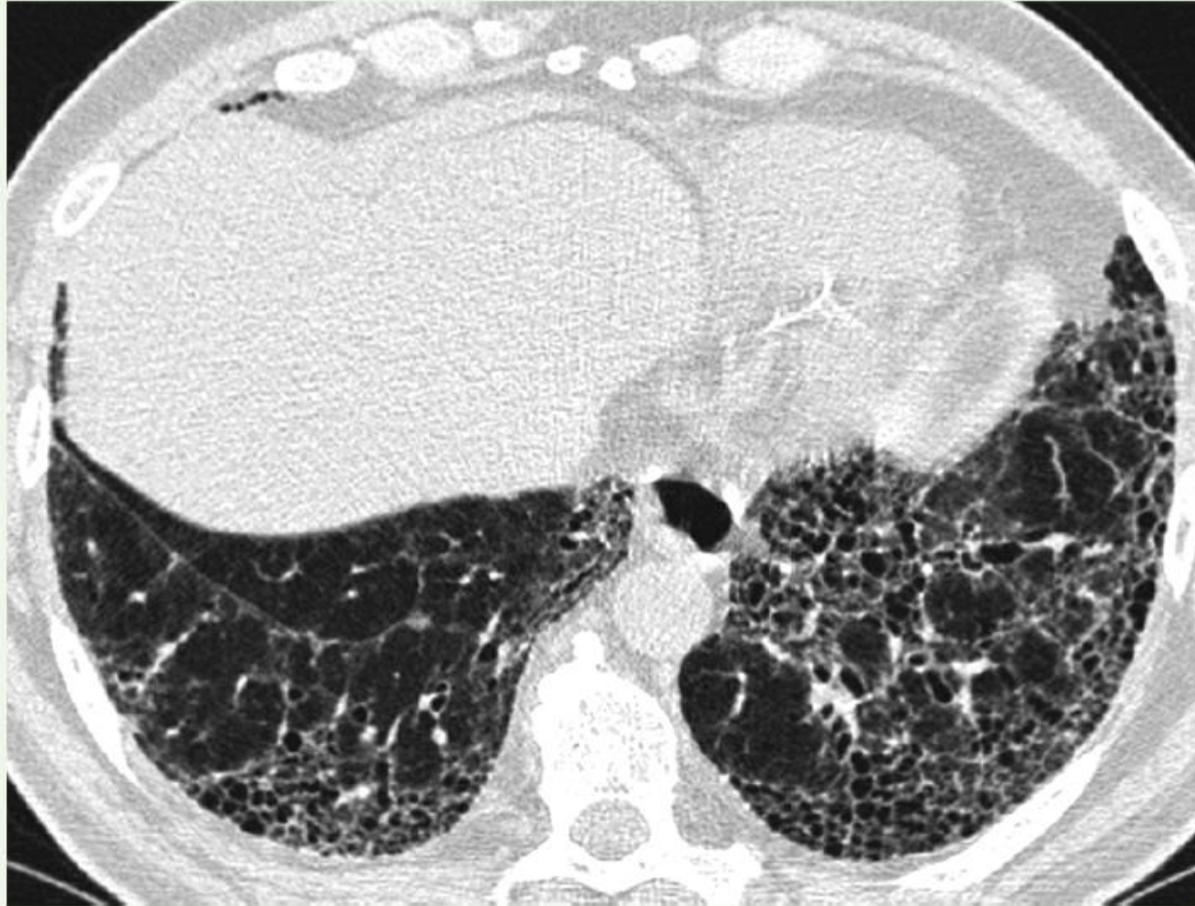


Figure 3. Coupe scanographique passant par les bases pulmonaires, montrant les *réticulations intralobulaires* et les *rayons de miel*, de *topographie prédominante sous-pleurale* (Bull Acad Natle Méd 2010 ; 194 : 353-65, séance du 2 février 2010).

Résumé des recommandations thérapeutiques au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique

Traitements médicamenteux de la fibrose	Pirfénidone dans les formes de gravité fonctionnelle légère à modérée* Nintédanib (lorsqu'il sera disponible).
Reflux gastro-œsophagien	Rechercher à l'interrogatoire un antécédent ou des symptômes de reflux Traiter le reflux suspecté ou confirmé
Prévention des complications	Ne pas fumer Vaccination antigrippale annuelle Vaccination antipneumococcique tous les 3-5 ans (vaccin polysidique)
Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique	Transplantation pulmonaire Oxygénothérapie de longue durée si hypoxémie sévère au repos (insuffisance respiratoire chronique grave)
Traitement symptomatique	Réhabilitation respiratoire (si limitation significative de la capacité à l'exercice) Codéine (si toux sèche) Prednisone 10 mg/j (si toux sèche) Oxygénothérapie de déambulation (si dyspnée d'effort avec désaturation importante à l'effort) Dérivés morphiniques à faible dose (si dyspnée importante en l'absence d'hypercapnie et en évaluant leur efficacité et leur tolérance)
Traitement des exacerbations aiguës	Éliminer les autres causes possibles d'aggravation respiratoire Corticothérapie à posologie élevée Envisager le cyclophosphamide intraveineux
Hypertension pulmonaire	Rechercher et corriger une hypoxémie de repos, une maladie veineuse thromboembolique, et une insuffisance cardiaque gauche Envisager la transplantation pulmonaire

* Définie par une capacité vitale forcée de 50 % de la valeur théorique et une capacité de transfert du monoxyde de carbone \geq 35 % de la théorique.

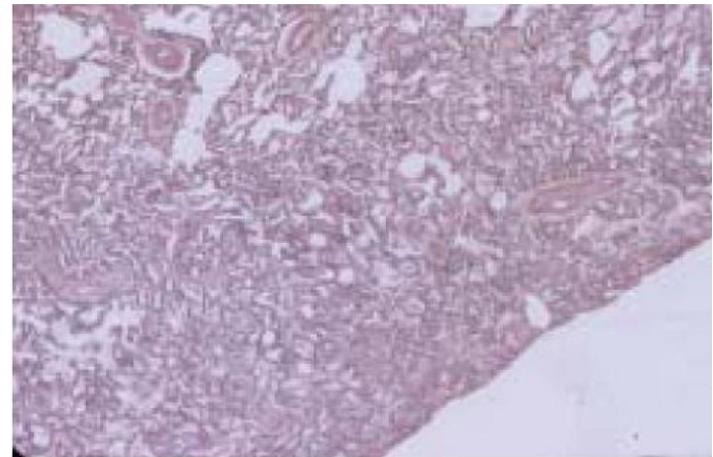
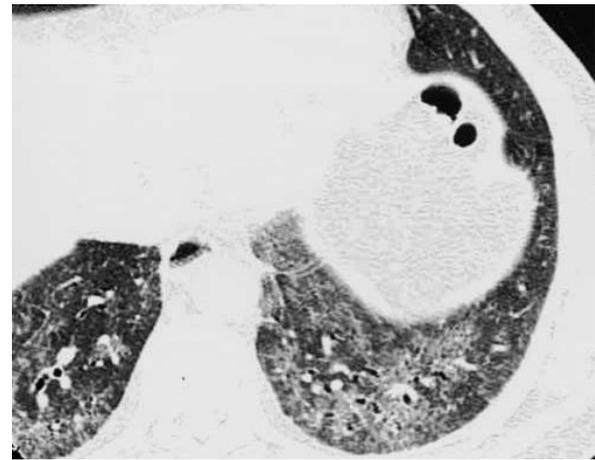
Pour la fibrose pulmonaire idiopathique

Table 3. Pharmacologic Management of IPF.*

Variable	Nintedanib	Pirfenidone
Mechanism of action	Tyrosine kinase inhibition	Inhibition of TGF- β production and downstream signaling, collagen synthesis, and fibroblast proliferation (selected list)
Efficacy	Slows FVC decline by 50%	Slows FVC decline by 50%
FDA-approved dose	150 mg by mouth twice daily	801 mg by mouth thrice daily
Common side effects	Diarrhea	Anorexia, nausea, photosensitivity
Enzyme metabolism	Ester cleavage (major), CYP 3A4 (minor)	CYP 1A2 (major), other CYP enzymes (minor)
Cautions	Risks of both bleeding and arterial thrombosis; risk of gastrointestinal perforation (rare); anticoagulant and prothrombotic drugs should be avoided	CYP 1A2 inhibitors (e.g., fluvoxamine and ciprofloxacin) can raise pirfenidone levels; CYP 1A2 inducers (e.g., omeprazole and smoking) can lower pirfenidone levels
Need for liver-function monitoring	Yes†	Yes‡
Clinical strategies to minimize side effects	Use of antidiarrheal agents, temporary dose reduction to 100 mg twice daily	Slow dose increase over 14-day period, medication to be taken with food, use of antacids, use of antiemetic agents, sun avoidance

Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)

- Caractérisée histologiquement par une uniformité temporelle et spatiale des lésions avec prédominance d'infiltrats interstitiels inflammatoires lymphoplasmocytaires
- Idiopathique (50% des cas) ou dans le contexte de connectivite, de prise médicamenteuse, d'exposition à un agent organique inhalé, dans les suites d'une agression pulmonaire (infections, SDRA)
- Tableau clinique similaire à celui de la fibrose pulmonaire idiopathique
- TDM thorax : image en verre dépoli, bilatérale et symétrique, prédominant aux bases pulmonaires et à la région sous-pleurale
- Traitement : corticothérapie orale avec pronostic relativement bon



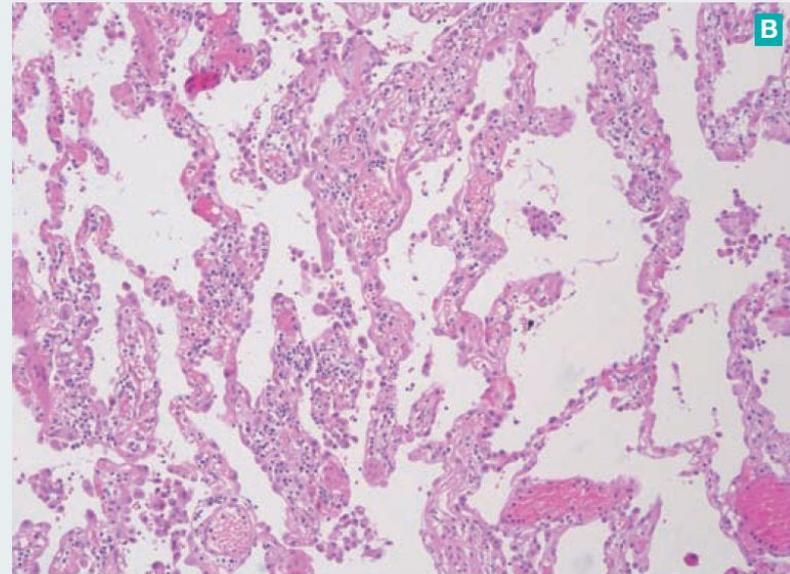
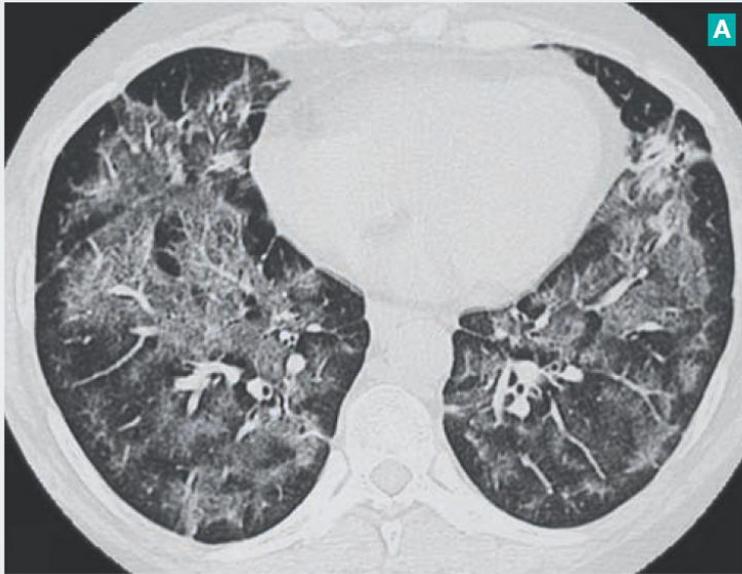
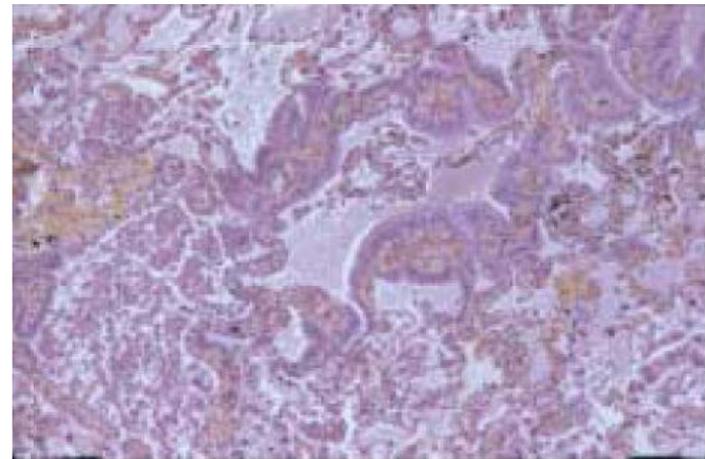
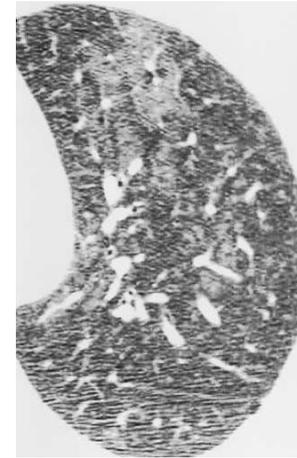


FIGURE 1 Pneumopathie interstitielle non spécifique. **A.** Tomodensitométrie : présence d'hyperdensités en verre dépoli diffuses épargnant les régions immédiatement sous-pleurales. **B.** Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale : préservation de l'architecture pulmonaire avec épaississement homogène des septums alvéolaires par du tissu conjonctif et un infiltrat inflammatoire mononucléé modéré. Présence de macrophages endo-alvéolaires (HE 100x).

Les formes liées au tabac

Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle

- rare
- observée chez les **fumeurs**
- associe bronchiolite respiratoire et lésions diffuses interstitielles
- symptômes: dyspnée, toux
- LBA : prédominance de macrophages avec des inclusions cytoplasmiques pigmentées
- Emphysème centrolobulaire fréquent
- Évolution favorable à l'arrêt du tabac



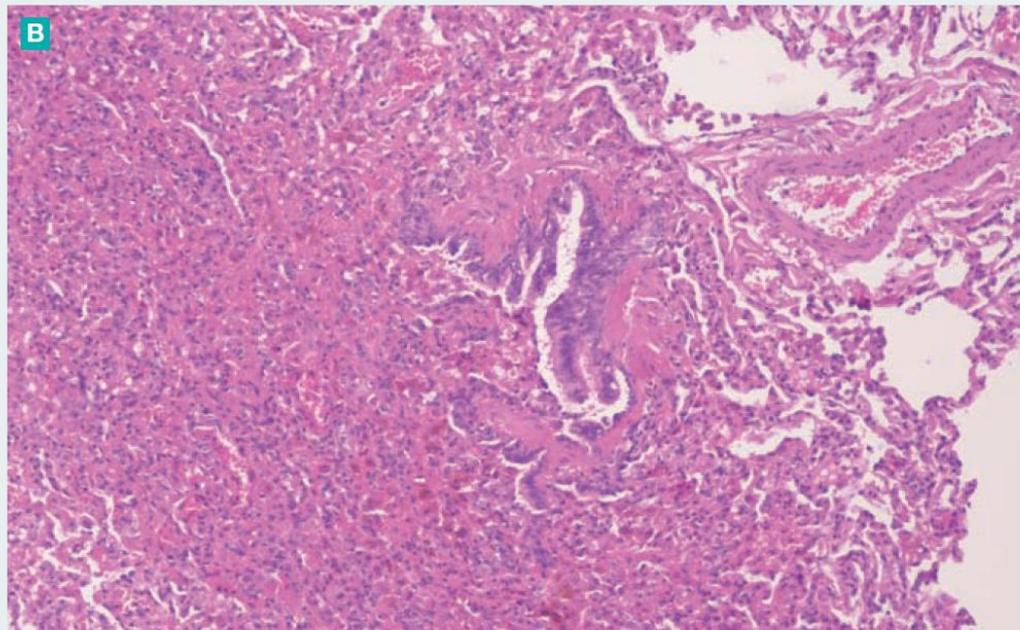
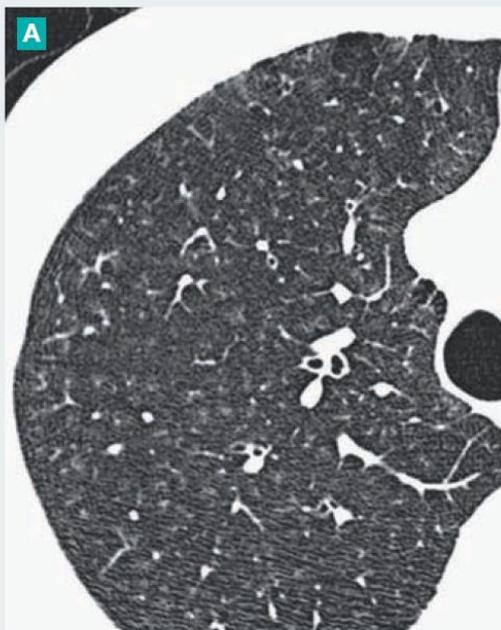
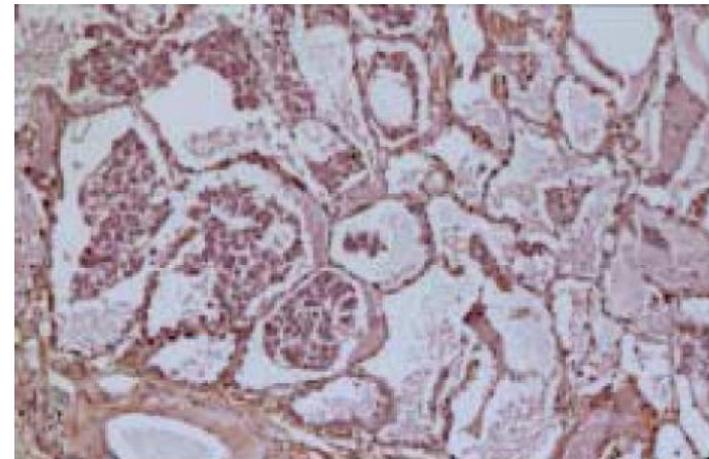
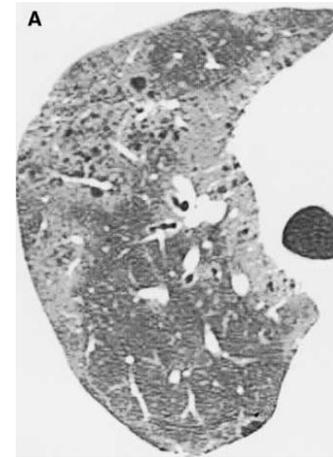


FIGURE 2 Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle. **A.** Tomodensitométrie : présence de micronodules centrolobulaires de contours flous et de faible densité, épargnant les 3 mm sous la plèvre conformément à leur nature bronchogène. **B.** Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale : bronchiole centrale et parenchyme pulmonaire adjacents remplis de macrophages discrètement pigmentés brun-vert, réalisant une condensation « nodulaire ». Le parenchyme pulmonaire avoisinant est sans particularité (HE 40x).

Pneumopathie interstitielle desquamative

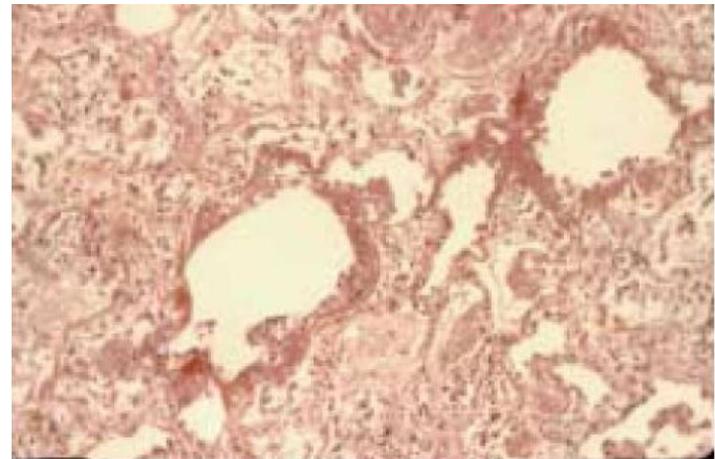
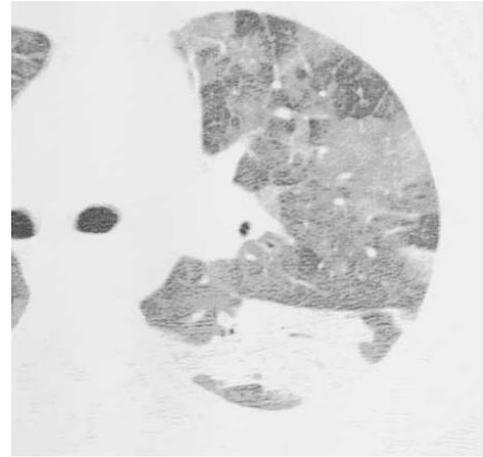
- rare
- touche l'homme jeune (vers 30 – 50 ans), presque toujours **fumeur**
- accumulation de macrophages intra-alvéolaires
- atteinte pulmonaire diffuse et uniforme
- traitement : arrêt du tabac et corticothérapie



Les formes aiguës/subaiguës

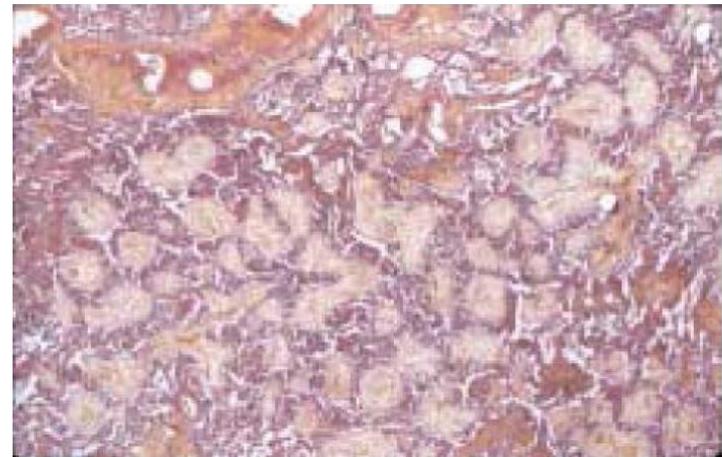
Pneumopathie interstitielle aiguë

- forme rapidement progressive de PID :
dommage alvéolaire diffus
- correspond au **SDRA** de
cause inconnue



Pneumopathie organisée cryptogénique (bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée)

- Histologiquement obstruction endoluminale des espaces aériens distaux par un tissu de granulation fibreux constitué de cellules inflammatoires de fibroblastes et de tissu conjonctif
- Installation **subaiguë** associant toux sèche, dyspnée d'effort et altération de l'état général souvent suite à un épisode d'allure infectieuse
- Auscultation pulmonaire : râles crépitants
- LBA : augmentation du nombre absolu des lymphocytes avec diminution du rapport CD4/ CD8, augmentation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles
- TDM thorax : zones de condensation parenchymateuse, uni ou bilatérales, souvent **migratrices**



Le SDRA

**SYNDROME DE DETRESSE
RESPIRATOIRE AIGUË
(ARDS)**

TABLE 1. DEFINITIONS OF THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME.*

REFERENCE	YEAR	DEFINITION OR CRITERIA	ADVANTAGES	DISADVANTAGES
Petty and Ashbaugh ³	1971	Severe dyspnea, tachypnea Cyanosis refractory to oxygen therapy Decreased pulmonary compliance Diffuse alveolar infiltrates on chest radiography Atelectasis, vascular congestion, hemorrhage, pulmonary edema, and hyaline membranes at autopsy	First description Summarizes clinical features well	Lacks specific criteria to identify patients systematically
Murray et al. ⁴	1988	Preexisting direct or indirect lung injury Mild-to-moderate or severe lung injury Nonpulmonary organ dysfunction	Includes 4-point lung-injury scoring system Specifies clinical cause of lung injury Includes consideration of the presence or absence of systemic disease	Lung-injury score not predictive of outcome Lacks specific criteria to exclude a diagnosis of cardiogenic pulmonary edema
Bernard et al. ⁵	1994	Acute onset Bilateral infiltrates on chest radiography Pulmonary-artery wedge pressure ≤ 18 mm Hg or the absence of clinical evidence of left atrial hypertension Acute lung injury considered to be present if $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ is ≤ 300 Acute respiratory distress syndrome considered to be present if $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ is ≤ 200	Simple, easy to use, especially in clinical trials Recognizes the spectrum of the clinical disorder	Does not specify cause Does not consider the presence or absence of multi-organ dysfunction Radiographic findings not specific

* PaO_2 denotes partial pressure of arterial oxygen, and FiO_2 fraction of inspired oxygen.

Définition euro-américaine (1994)

atteinte pulmonaire à début aigu avec

- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ mm Hg (qu'il y ait PEEP ou non)
 - si entre 200 et 300 = ALI (acute lung injury)
- infiltrats pulmonaires bilatéraux à la radiographie de thorax
- P cap pulm < 18 mm Hg (si mesurée) ou absence d'évidence clinique d'hypertension de l'oreillette gauche

Sont donc exclus du SDRA l'insuffisance cardiaque gauche (œdème pulmonaire hémodynamique) et la décompensation aiguë de maladies pulmonaires chroniques (ex. BPCO)

Nouvelle définition dite de Berlin

 SPECIAL COMMUNICATION

ONLINE FIRST

Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition

The ARDS Definition Task Force*

  ALID AND RELIABLE DEFINI-

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) was defined in 1994 by the American-European Consensus Conference (AECC); since then, issues regard-

JAMA. 2012;307(23):2526-2533

Published online May 21, 2012. doi:10.1001/jama.2012.5669

Définition du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *The Berlin Definition*

		Syndrome de détresse respiratoire aiguë
Délai		Dans les 7 jours suivant le facteur déclenchant
Imagerie thoracique*		Opacités bilatérales n'étant pas expliquées totalement par des épanchements pleuraux, des atélectasies ou des nodules
Origine de l'œdème		Détresse respiratoire n'étant pas totalement le fait d'une insuffisance cardiaque ou d'un œdème de surcharge Nécessité d'un examen tel que l'échographie cardiaque pour exclure un œdème hydrostatique en l'absence de cause de SDRA
Oxygénation	<i>SDRA léger</i>	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ avec une PEP ou une CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}^{**}$
	<i>SDRA modéré</i>	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ avec une PEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
	<i>SDRA sévère</i>	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ avec une PEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Adapté de l'article de l'*ARDS Definition Task Force*, réf. 3.

CPAP : pression positive continue ; FiO_2 : fraction inspirée d'oxygène ; PaO_2 : pression artérielle partielle en oxygène ; PEP : pression expiratoire positive ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

* Radiographie ou tomodensitométrie thoracique. ** Ventilation non invasive possible en cas de SDRA léger.

Table 4. Predictive Validity of ARDS Definitions in the Clinical Database

	Modified AECC Definition ^a		Berlin Definition ARDS ^a		
	ALI Non-ARDS	ARDS	Mild	Moderate	Severe
No. (%) [95% CI] of patients	1001 (24) [23-25]	3187 (76) [75-77]	819 (22) [21-24]	1820 (50) [48-51]	1031 (28) [27-30]
Progression in 7 d from mild, No. (%) [95% CI]		336 (34) [31-37]		234 (29) [26-32]	33 (4) [3-6]
Progression in 7 d from moderate, No. (%) [95% CI]					230 (13) [11-14]
Mortality, No. (%) [95% CI] ^b	263 (26) [23-29]	1173 (37) [35-38]	220 (27) [24-30]	575 (32) [29-34]	461 (45) [42-48]
Ventilator-free days, median (IQR) ^b	20 (2-25)	12 (0-22)	20 (1-25)	16 (0-23)	1 (0-20)
Duration of mechanical ventilation in survivors, median (IQR), d ^b	5 (2-10)	7 (4-14)	5 (2-11)	7 (4-14)	9 (5-17)

Abbreviations: AECC, American-European Consensus Conference; ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; FiO_2 , fraction of inspired oxygen; IQR, interquartile range; PaO_2 , arterial partial pressure of oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aThe definitions are the following for ALI non-ARDS ($200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$, regardless of PEEP), ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$, regardless of PEEP), mild Berlin Definition ($200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ with $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$), moderate Berlin Definition ($100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ with $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$), and severe Berlin Definition ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ with $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).

^bComparisons of mortality, ventilator-free days, and duration of mechanical ventilation in survivors across categories of modified AECC (ALI non-ARDS and ARDS) and across categories of Berlin Definition (mild, moderate, and severe) are all statistically significant ($P < .001$).

Causes de syndrome de détresse respiratoire aiguë

Agression pulmonaire directe	Agression pulmonaire indirecte
Causes fréquentes	
Pneumonie (bactérienne, virale, parasitaire, mycotique) Inhalation de liquide gastrique	Infections extrapulmonaires sévères (septicémie, péritonite) Polytraumatisme avec transfusion massive
Causes moins fréquentes	
Contusion pulmonaire Embolies graisseuses Noyade Inhalation de fumée ou de gaz toxique	Pancréatite aiguë Overdose Circulation extrapulmonaire Transfusion de produits dérivés du sang

Tableau adapté de la réf. 17.

Principales étiologies à envisager chez le patient cancéreux

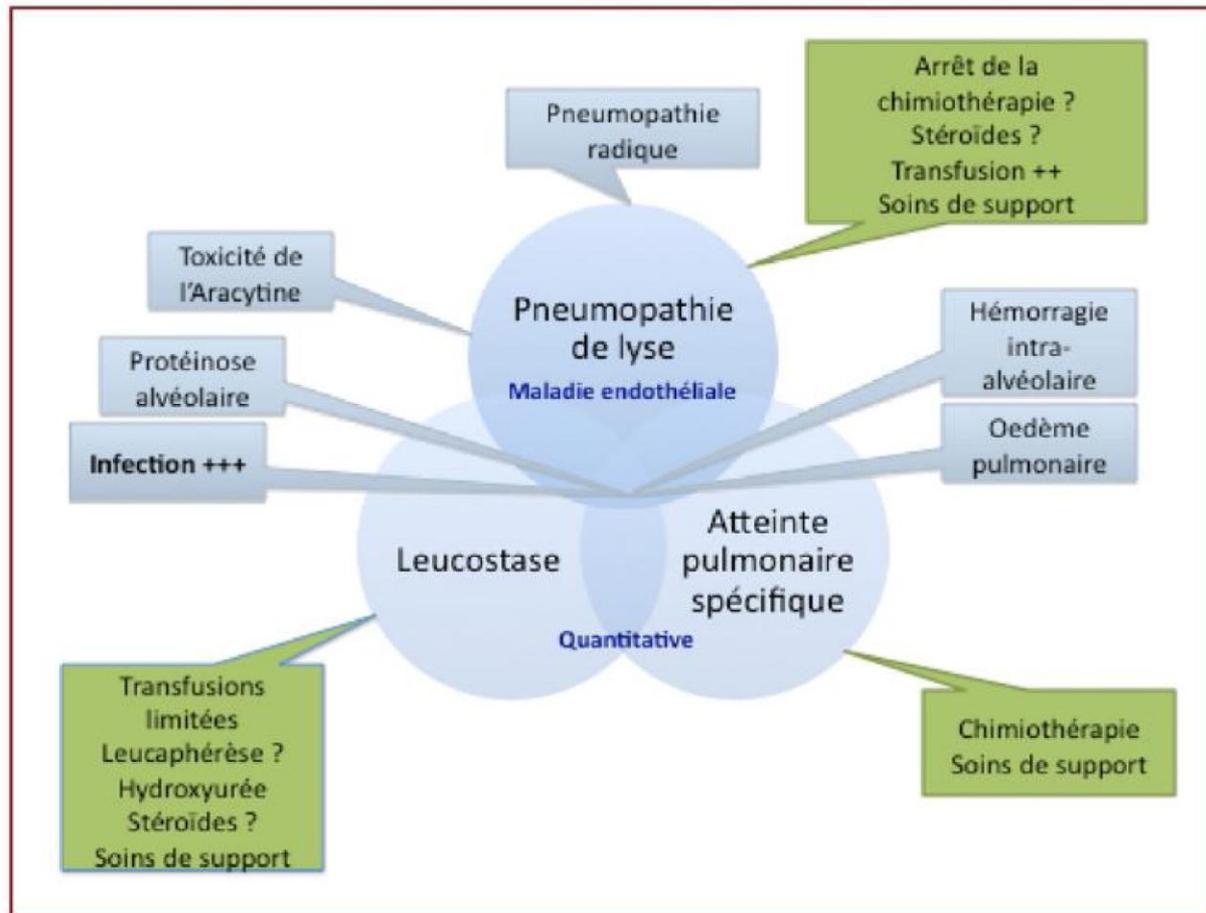
a) lésions directes du poumon :

- aspiration pulmonaire (fausse déglutition)
- infections pulmonaires diffuses : Pneumocystis jiroveci, CMV ...
- cancer : lymphangite pulmonaire, leucostase
- pneumopathie de lyse
- hémorragie alvéolaire diffuse
- cytostatiques : bléomycine, BCNU, busulfan, MTX, CPA, MMC, AraC haute dose, MTX it
- BRM : IL-2, syndrome de l'acide rétinoïque
- radiothérapie (TBI)
- GVHD
- cyclosporine A

b) lésions indirectes du poumon :

- sepsis
- transfusions (leuco-agglutinines)

Dans les leucémies



Traitement

- **Traitement de la cause sous-jacente** : antibiotiques, corticoïdes ...
- **Ventilation mécanique** : ventilation protectrice à faible volume courant (hypercapnie permissive)
 - envisager VNI avant l'intubation chez l'immunodéprimé avec AI (8 à 15 cm H₂O) + PEP (5 à 10 cm H₂O)
- **Maintien d'un état circulatoire correct** : expanseurs, inotropes (dobutamine), dopamine
- **Réduction de la consommation d'oxygène** : antipyrétiques, sédatifs

Remarques

- L'existence de troubles cérébraux (hémorragies, lésion expansive, HTIC, AVC) est une contre-indication à l'hypercapnie permissive
- Au stade tardif (après 3 à 8 jours), en cas de réaction inflammatoire et fibrosante : corticothérapie à raison de 2 mg/ kg de méthylprednisolone toutes les 6 h pdt 15 jours, suivi, en cas de détubation, d'une diminution progressive sur plusieurs semaines

Hypercapnie permissive

- objectif : ne pas dépasser une pression de plateau de 30 cm H₂O
- mode ventilation :
 - PEEP 5 à 10 cm H₂O (niveau optimal controversé) ; > 10 si aspect de poumons blancs à la RX; rester < 20 cm H₂O
 - volume contrôlé (permet de mieux évaluer P_{plat}) avec VT de 5 à 10 ml/kg (pause téléinspiratoire de 0,2 à 0,5 sec) ou pression contrôlée (avec rapport I/E entre 1 et 2)
- FiO₂ : pour maintenir SaO₂ > ou = 88%, tout en restant < 96 %
- PaCO₂ par montée progressive (10 mm Hg/h) jusqu'à 80 mm Hg (parfois 100 dans l'ARDS très sévère)
! alcalose de reventilation et collapsus lors de l'amélioration !
- pH artériel : le maintenir > 7,15 (sinon perfusion lente de bicarbonate)
- sédation (midazolam + morphine, voire curarisation si elle permet d'obtenir une P_{plat} <30) en vue de bloquer l'accroissement de la commande ventilatoire liée à l'hypercapnie
- limiter FR à 20-25/min
- limiter V_T spontanés ou excessifs (risque d'autoPEEP)
- risque de dérecrutement (et donc désaturation) lors des aspirations trachéales
- tout changement des conditions du respirateur doit entraîner un contrôle de gazométrie endéans les 15 minutes
- suivi : monitoring P_{plateau}, RX thorax, échographie pulmonaire (ponction épanchements pleuraux), cathéter artériel, échocardiographie (dépister coeur pulmonaire aigu)

Pneumopathie organisée

Initialement dénommée bronchiolite oblitérante
avec pneumopathie organisée
(« BOOP »)

5 à 10 % des PID

REVIEW ARTICLE

Darren B. Taichman, M.D., Ph.D., *Editor*

Cryptogenic Organizing Pneumonia

Talmadge E. King, Jr., M.D., and Joyce S. Lee, M.D.

From the University of California, San Francisco (T.E.K.); and the University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora (J.S.L.). Dr. King can be contacted at talmadge.king@ucsf.edu or at the School of Medicine, University of California San Francisco, 513 Parnassus Ave., Box 0410, San Francisco, CA 94143.

N Engl J Med 2022;386:1058-69.

DOI: 10.1056/NEJMra2116777

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

CME
at [NEJM.org](https://www.nejm.org)

ORGANIZING PNEUMONIA IS A PATTERN OF LUNG-TISSUE REPAIR AFTER injury. It can be cryptogenic or a response to a specific lung injury and is also observed histopathologically in many diverse clinical contexts. Cryptogenic organizing pneumonia (COP) has no identifiable cause and is classified as a form of idiopathic interstitial pneumonia.¹⁻⁴ Formerly called bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, this form is of clinical interest because it is often misdiagnosed, and when managed appropriately, it is associated with a high recovery rate. Secondary forms of organizing pneumonia are attributable to a specific cause (e.g., viral infection, drug toxicity, inhalation injury, radiation therapy, or cancer) or occur in association with a defined clinical context (e.g., connective-tissue disorder, aspiration, transplantation sequelae, or another interstitial pneumonia)⁵ (Table 1).

Physiopathologie obscure

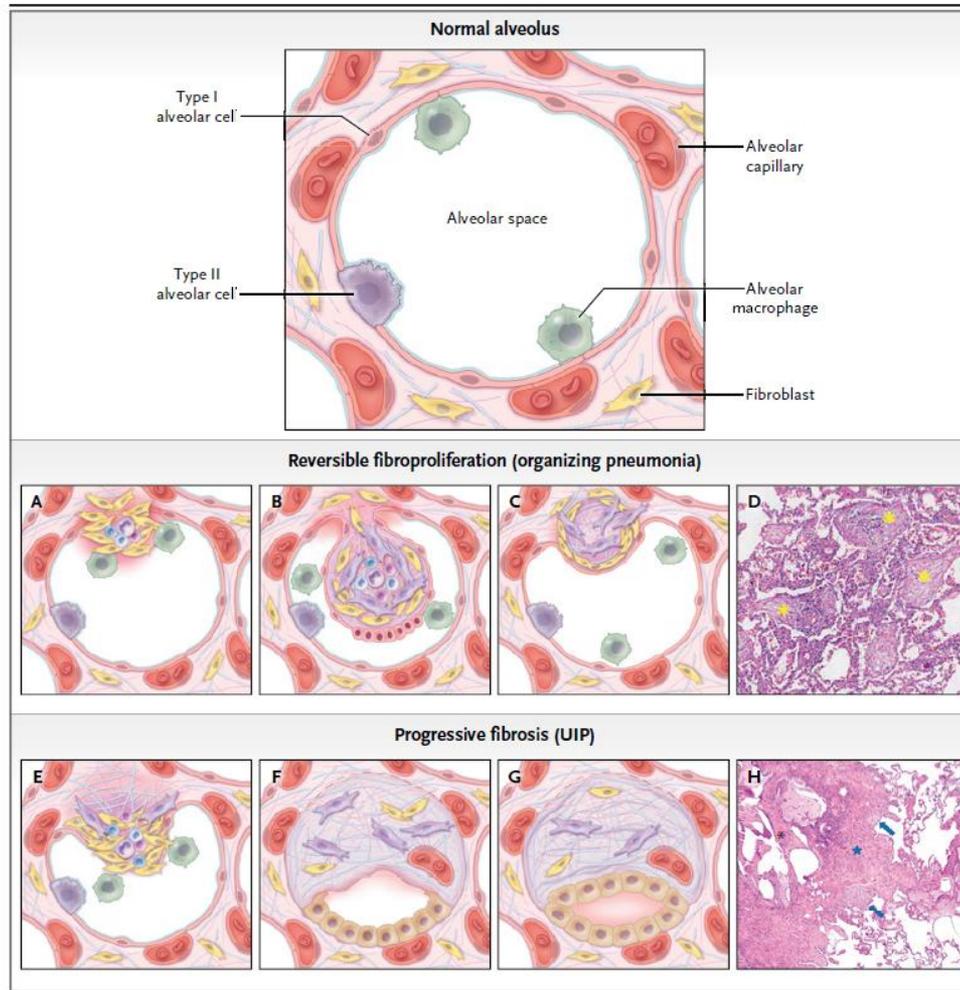


Tableau clinique

- généralement subaigu (en quelques semaines) : toux sèche, dyspnée, fièvre, asthénie, perte pondérale
- parfois : toux productive, douleurs thoraciques, arthralgies, myalgies, sudations nocturnes
- rarement : hémoptysies
- à l'auscultation : râles fins crépitants inspiratoires au niveau des zones atteintes
- beaucoup plus rarement :
 - formes aiguës (fulminantes) avec installation en moins de 2 semaines et tableau de SDRA
 - formes rapidement progressives conduisant à la détresse respiratoire ou au décès avec installation en quelques semaines à deux mois, opacités alvéolaires et interstitielles, contexte particulier (formes secondaires) et prédominance PN au LBA
 - formes nodulaires : découvertes chirurgicales
 - pneumonie focale organisée
 - formes cicatricielles
 - pneumonie fibrineuse aiguë organisée
- biologie : syndrome inflammatoire (CRP élevée, hyperleucocytose)
- EFR : léger trouble restrictif, diminution KCO, hypoxémie modérée
- LBA : alvéolite panachée avec prédominance de lymphocytes (20 à 40%), discrète élévation des PN neutrophiles (10 à 15%) et éosinophiles (5%)

Imagerie

- typiquement : opacités bilatérales, à type de condensation avec bronchogramme aérique ou de verre dépoli, prédominant dans les régions sous-pleurales ou aux bases, à caractère **multifocal et migratoire** (40 à 70%), régressant par le centre (halo inversé)
- autres signes (peu fréquents) :
 - épanchements pleuraux (< 5%)
 - adénopathies médiastinales
 - dilatations bronchiques
 - pneumatocèles
 - nodules excavés
- autres formes :
 - forme infiltrante diffuse (10 à 30%)
 - nodule isolé (5 à 10%) suspect de cancer
 - nodules multiples (rare)

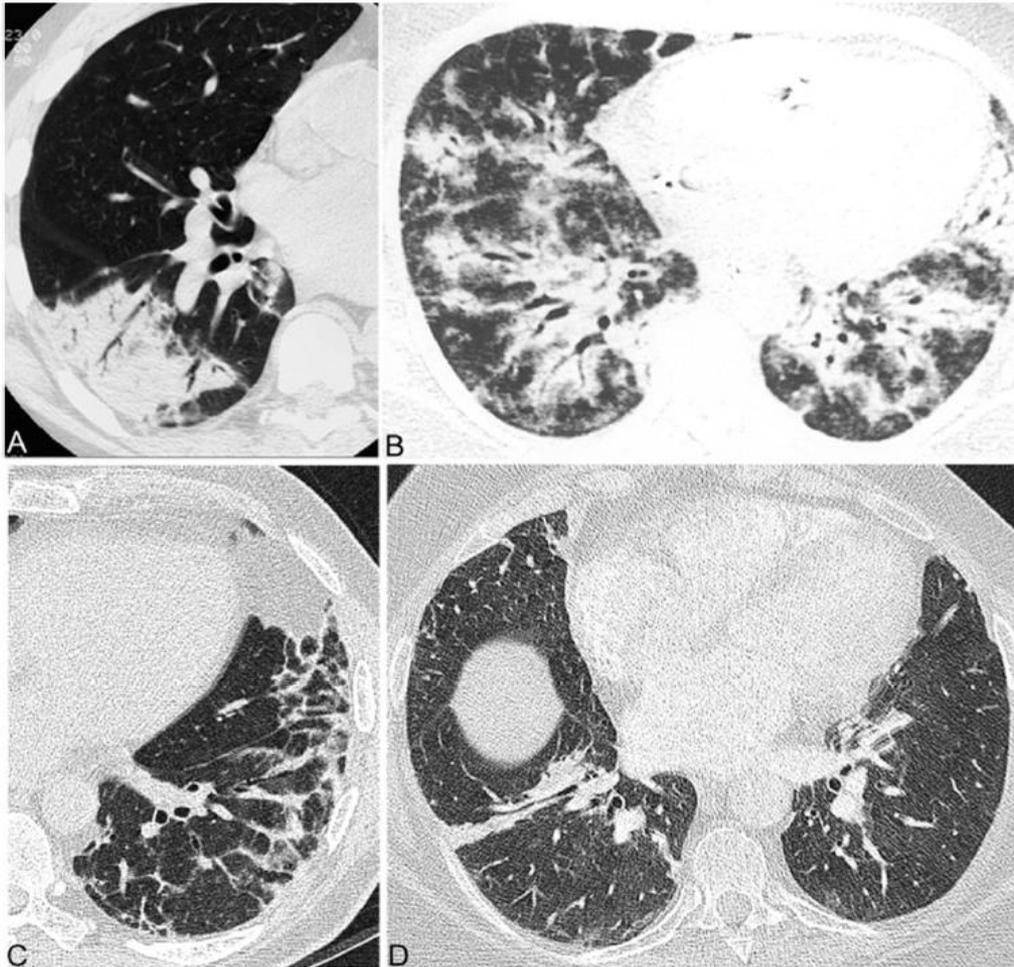


Figure 4. Cryptogenic organizing pneumonia. Computed tomography (CT) features with (A) peripheral consolidation and air bronchograms, (B) bronchocentric distribution, (C) perilobular pattern showing focal right lower lobe consolidation, with more central ground-glass opacity, corresponding to the reversed halo sign, and (D) bandlike consolidation.

Biopsie

- = espaces alvéolaires colorisés par des fibroblastes qui prolifèrent et combler les alvéoles sans endommager l'architecture du parenchyme (= bourgeons cellulaires intra-alvéolaires « **alvéolite végétante** »: corps de Masson)
- présents dans la lumière des espaces aériens distaux et très vascularisés
 - prédominance de l'atteinte endoalvéolaire
 - respect de l'architecture alvéolaire
 - absence de germes, granulomes, cellules tumorales, microabcès, vascularites à l'examen histologique

Ces bourgeons existent dans d'autres pathologies : pneumopathie d'hypersensibilité, pneumonie chronique à éosinophiles, maladie de Wegener, agressions toxiques, infections ...

Diagnostic

Basé sur la présentation radio-clinique compatible et l'entité histologique (obtenue par biopsie transbronchique ou par vidéo-chirurgie)

ΔΔ :

- granulomatose de Wegener
- pneumopathie interstitielle non spécifique
- pneumopathie d'hypersensibilité
- lymphome pulmonaire primitif

Formes secondaires et cryptogéniques

- *Formes secondaires* :
 - infection bactérienne ou virale (le plus souvent)
 - toxicité médicamenteuse : consulter www.pneumotox.com
 - connectivites et vascularites
 - affection néoplasique
 - radiothérapie pour cancer mammaire (touche 2,5% des patientes) : frappe en dehors des champs d'irradiation
- *Sans cause identifiable* : cryptogénique (diagnostic d'exclusion)

Table 1. Causes of Secondary Organizing Pneumonia.*

Infection

Bacteria: *Burkholderia cepacia*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*

Viruses: adenovirus, SARS-CoV-2, cytomegalovirus, herpesvirus, HIV, influenza virus, parainfluenza virus, HHV-7, RSV

Parasites: *Plasmodium vivax*, *Dirofilaria immitis*

Fungi: aspergillus, *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium janthinellum*, *Pneumocystis jirovecii*

Drugs: amiodarone, nitrofurantoin, bleomycin, methotrexate, freebase cocaine

Connective-tissue disease: rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, polymyositis or dermatomyositis, systemic sclerosis, antisynthetase syndrome, vasculitis

Hematologic cancer: leukemia, lymphoma

Transplantation: lung, liver, bone marrow

Radiation injury from breast cancer treatment

Common variable immunodeficiency

Association with other interstitial lung diseases: eosinophilic pneumonia, hypersensitivity pneumonitis, organizing diffuse alveolar damage, usual interstitial pneumonia

Inflammatory bowel disease: Crohn's disease, ulcerative colitis

Miscellaneous causes

Reaction to other lung processes: abscess, diffuse alveolar hemorrhage, airway obstruction

Inhalation injury: aspiration, aerosolized textile dye, mustard gas

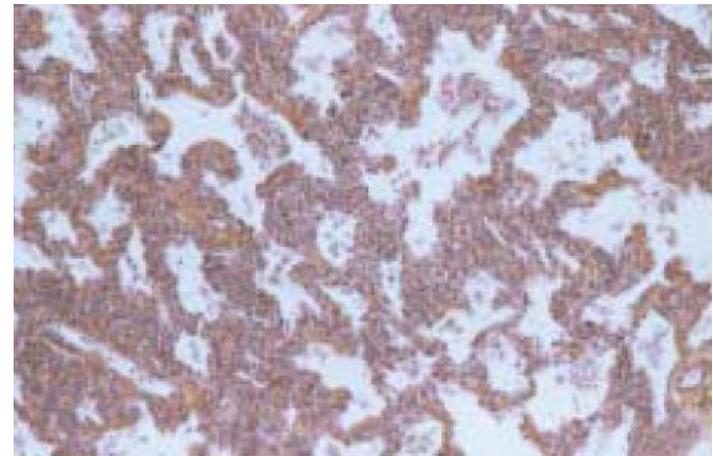
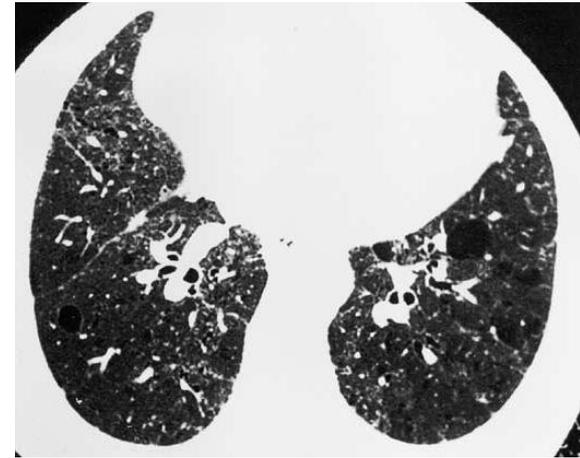
Traitement

- corticothérapie : prednisone (0,75 mg/kg/j pendant 4 semaines) avec réponse rapide (cliniquement en 48h et radiologiquement en quelques jours) puis 20 mg/j 12 sem et à réduire progressivement sur 24 mois en tout (parfois plus en cas de rechute).
- rechutes fréquentes (50%), souvent au cours de la première année, même sous faible dose de corticoïdes
 - si survient sous > 20 mg/j prednisone : revoir le diagnostic (lymphome ?)
- évolution fatale dans une minorité des cas (avec SDRA)
- autres traitements :
 - immunosuppresseurs (CPA, azathioprine)
 - macrolides (chlarythromycine 250 mg 2x/j 2 mois)

Les formes rares

Pneumopathie interstitielle lymphocytaire

- très rare
- maladie lymphoproliférative du poumon ($\Delta\Delta$: BALT)
- infiltrat lymphoïde interstitiel dense: nécessite étude immunohistochimique et/ou génétique ($\Delta\Delta$: lymphomes)
- LBA: lymphocytose polyclonale
- Souvent associée à syndrome de Gougerot-Sjögren
- Adénopathies hilaires et médiastinales fréquentes
- Traitement : corticoïdes



Fibroélastose pleuroparenchymateuse idiopathique

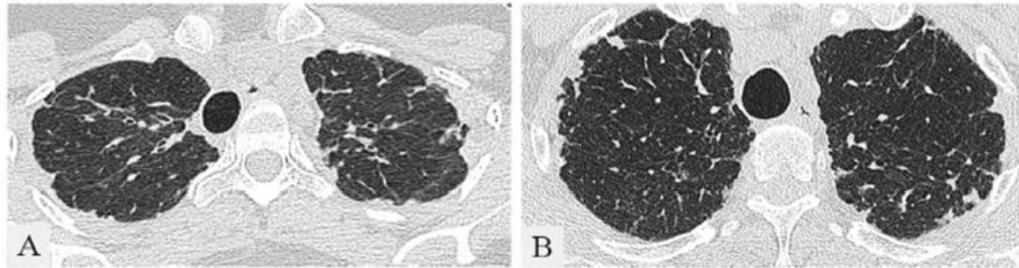


Figure 7. Pleuroparenchymal fibroelastosis. Computed tomography (CT) features: (A) High-resolution computed tomography (HRCT) through the upper lobes shows irregular pleural-based opacities and a reticular pattern associated with parenchymal distortion. The pleura and lungs in the lower lobes appeared normal.

(B) Section through the upper lobes shows scattered pleuroparenchymal opacities and some distortion of the underlying lung parenchyma. In the lower lobes there was no pleural irregularity, but there was a subtle subpleural reticular pattern.

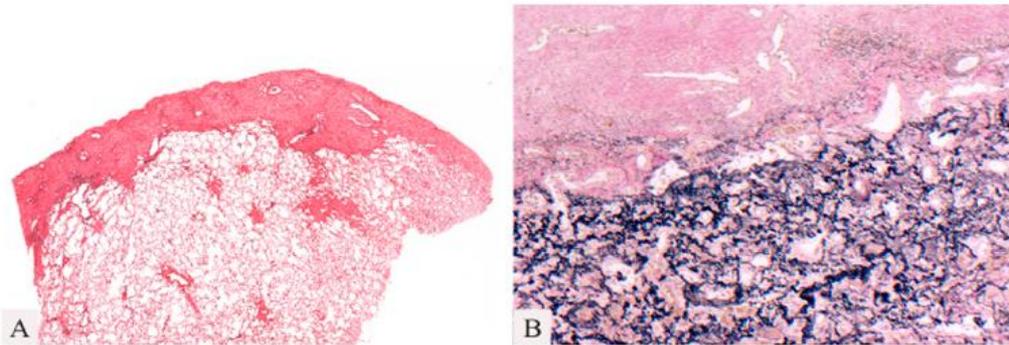


Figure 8. Pleuroparenchymal fibroelastosis. (A) Low power shows pleural thickening and subpleural fibrosis. (B) Dense masses of elastic fibers are highlighted beneath the fibrotically thickened pleura (elastic stain).

En pratique

Que faire devant une PID idiopathique?

TABLEAU 3

Pneumopathies interstitielles idiopathiques : classification pragmatique selon le comportement de la maladie

Comportement clinique	Exemple	Objectif thérapeutique	Stratégie de surveillance
Maladie limitée et réversible	BRPI	Supprimer la cause potentielle	Observation à court terme (de 3 à 6 mois) pour confirmer la régression de la maladie
Maladie réversible avec risque de progression	PINS cellulaire, certaines PINS fibrosantes, POC	Obtenir une réponse thérapeutique puis optimiser le traitement de longue durée	Observation à court terme pour confirmer la réponse au traitement, et à long terme pour vérifier le maintien du bénéfice thérapeutique
Maladie stable avec lésions résiduelles	Certaines PINS fibrosantes	Maintenir le <i>statu quo</i>	Observation à long terme pour suivre l'évolution de la maladie
Maladie progressive et irréversible ayant un potentiel de stabilisation	Certaines PINS fibrosantes	Stabiliser	Observation à long terme pour suivre l'évolution de la maladie
Maladie progressive et irréversible malgré un traitement	FPI, certaines PINS fibrosantes	Ralentir la progression	Observation à long terme pour suivre l'évolution de la maladie et la nécessité d'une transplantation ou de traitements palliatifs

BRPI : bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; POC : pneumopathie organisée cryptogénique.

Abord pharmacologique

