



Les pneumopathies interstitielles diffuses chroniques : un mariage de raison entre pathologue, clinicien et radiologue



Rev Med Suisse 2007; 3: 1718-22

**I. Letovanec
P. Schnyder
J.-M. Fellrath**

Dr Igor Letovanec
Institut universitaire de pathologie
Pr Pierre Schnyder
Service de radiodiagnostic
et radiologie interventionnelle
Dr Jean-Marc Fellrath
Service de pneumologie
CHUV, 1011 Lausanne
igor.letovanec@chuv.ch
Jean-marc.Fellrath@chuv.ch

Diffuse parenchymal lung disease, multidisciplinary approach and role of pathology
The diagnostic approach to diffuse parenchymal lung disease (DPLD) and especially to the idiopathic interstitial pneumonias has changed over the last two decades, mostly thanks to the development of high resolution CT. Though far from replacing pathology, this additional tool has contributed to the definition of new and more precise diagnostic criteria especially for idiopathic interstitial pneumonias, integrating data provided by the three main contributors: lung specialist, radiologist and pathologist.

The purpose of this article is to review the role of histopathology in the multidisciplinary approach of the diagnosis of DPLD and idiopathic interstitial pneumonias.

L'approche diagnostique des pneumopathies interstitielles diffuses, et plus particulièrement des formes idiopathiques, a passablement changé durant ces vingt dernières années, notamment grâce au CT-scanner en haute résolution. Son développement a permis au clinicien de disposer d'un outil diagnostique supplémentaire puissant. Loin de remplacer l'examen histopathologique, il a contribué à définir de nouveaux critères diagnostiques plus précis, notamment pour les pneumopathies interstitielles idiopathiques, intégrant les données apportées par les trois acteurs: pneumologue, radiologue et pathologue. L'objectif de cet article est de rappeler le rôle de l'examen histopathologique pulmonaire dans le processus diagnostique multidisciplinaire des pneumopathies interstitielles diffuses chroniques.

INTRODUCTION

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) rassemblent plus de 200 affections. Même si la plupart d'entre elles sont rares, toutes réunies, elles peuvent constituer une part importante de la consultation du pneumologue. En réalité, tous les médecins y sont confrontés, du médecin de premier recours qui demande la première imagerie, au pneumologue appelé

à poser un diagnostic et proposer une prise en charge appropriée, en passant par le radiologue, le pathologue et le chirurgien, dont les contributions respectives sont importantes pour aboutir à un diagnostic définitif. Malgré la sophistication des moyens paracliniques à disposition, CT-scanner en haute résolution notamment (CTHR), le problème diagnostique d'un patient dyspnéique avec anomalies diffuses à l'imagerie thoracique demeure bien réel. Ainsi, le recours à l'examen histopathologique est souvent nécessaire tant d'un point de vue diagnostique¹ que pronostique, les données épidémiologiques ayant montré que le pronostic est étroitement lié au diagnostic histopathologique.

L'objectif de cet article est de rappeler le pourquoi et le comment des prélèvements histologiques pulmonaires dans le processus diagnostique des PID chroniques et de montrer l'importance de l'interaction entre le pneumologue, le pathologue et le radiologue (approche multidisciplinaire).

DÉFINITIONS ET CLASSIFICATION

Les PID ont pour caractéristique commune une infiltration de l'interstice pulmonaire par des cellules (inflammatoires ou néoplasiques) et/ou du collagène (fibrose). L'interstice normal est un territoire très restreint, si bien qu'en cas d'atteinte, les éléments cellulaires ou la fibrose débordent volontiers dans les alvéoles et les petites voies aériennes. Il n'est de ce fait pas rare que la sémiologie interstitielle se complète d'une sémiologie alvéolaire, voire bronchiolaire.

D'un point de vue clinique, on distingue les PID chroniques, lentement progressives et évoluant sur plus de trois mois des PID aiguës, d'installation rapide



et résolutives en moins de trois mois. Dans chaque groupe, on distingue les PID de cause identifiable de celles dont la cause est inconnue suivant la classification de Crystal² (**tableau 1**). Le pathologiste sépare quant à lui les pneumopathies avec une cause identifiable des pneumopathies qu'il distingue par leur aspect histologique³ (**figure 1**).

Les PID idiopathiques ont longtemps été regroupées sous le terme générique de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ou alvéolite fibrosante cryptogénique. Toutefois, les manifestations cliniques de ce générique étaient très hétérogènes, notamment en termes d'âge de survenue, de mode d'installation, d'évolution, de réponse au traitement et de pronostic, ce qui suggérait l'existence de plusieurs entités bien distinctes. Récemment, un groupe d'experts

européens et américains³ a proposé d'individualiser au sein du générique FPI sept entités qui sont : la fibrose pulmonaire idiopathique, la pneumonie interstitielle non spécifique, la pneumonie organisante cryptogénique, la pneumonie interstitielle aiguë, la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle, la pneumonie desquamative et la pneumonie interstitielle lymphocytaire^{3,4} (**tableau 2**). Cette classification, qui permet d'établir des liens entre le type histologique, l'aspect scanographique, les anomalies du lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) et la clinique, souligne bien l'importance, notamment pronostique, d'une démarche diagnostique multidisciplinaire et rigoureuse.

Tableau 1. Classification des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) chroniques

(Modifié d'après Demedts et coll.²).

PID de cause identifiable

- Agents inhalés inorganiques : pneumoconioses
- Agents inhalés organiques : alvéolite allergique extrinsèque (forme chronique)
- Médicaments : pneumonies médicamenteuses
- Infections : pneumonies infectieuses
 - miliary tuberculeuse
 - pneumocystose
 - VIH
- Irradiation : pneumonies radiques
- Néoplasies : lymphangite carcinomateuse, lymphomes
- Agents toxiques : paraquat
- Autres
 - insuffisance cardiaque gauche
 - cirrhose, hépatite
 - maladies intestinales inflammatoires

PID de cause inconnue

- Pneumonies interstitielles idiopathiques (*cf. tableau 2*)
- Sarcoidose
- PID associée à une maladie du collagène
- Vasculites pulmonaires
- Pneumonie à éosinophiles
- Histiocytose à cellules de Langerhans
- Maladies familiales héréditaires (par exemple : sclérose tubéreuse de Bourneville)
- Autres (par exemple : amyloïdose, protéinoïde alvéolaire)

Tableau 2. Pneumonies interstitielles diffuses idiopathiques, corrélation image histologique – diagnostic clinico-radiologique-histopathologique

Selon consensus 2002.³ Abréviations anglaises entre parenthèses.

Diagnostic consensus	Image histologique
Fibrose pulmonaire idiopathique (IPF)	Pneumonie interstitielle usuelle (UIP)
Pneumonie interstitielle non spécifique (NSIP)	Pneumonie interstitielle non spécifique (NSIP)
Pneumonie interstitielle aiguë (AIP)	Lésions pariéto-alvéolaires diffuses (DAD)
Pneumonie organisante cryptogénique (COP)	Pneumonie organisante (OP)
Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle (RB-ILD)	Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle (RB-ILD)
Pneumonie interstitielle desquamative (DIP)	Pneumonie interstitielle desquamative (DIP)
Pneumonie interstitielle lymphocytaire (LIP)	Pneumonie interstitielle lymphocytaire (LIP)

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Un des premiers pas en cas de suspicion d'une PID est, hormis un interrogatoire et un examen clinique détaillés, la réalisation d'un CT-scanner thoracique en haute résolution, d'un bilan biologique ciblé et d'un lavage bronchiolo-alvéolaire. L'anamnèse par système doit être rigoureuse : symptômes uniquement respiratoires (pneumopathie isolée) ou symptômes extrarespiratoires associés (pneumopathie dans le cadre d'une maladie de système). L'anamnèse étiologique recherchera les causes possibles : médicaments, auto-immunité, environnement, profession... Dans un certain nombre de cas, la constellation clinique, fonctionnelle, biologique et scanographique est suffisamment évocatrice pour poser un diagnostic et éviter le recours à une biopsie.^{3,5} C'est notamment le cas pour les pneumopathies dont l'étiologie est évidente (PID de forme secondaire) et pour les cas typiques d'histiocytose à cellules de Langerhans, de lymphangioléiomyoamatose (LAM) et de fibrose pulmonaire idiopathique. Dans les autres cas, la biopsie pulmonaire est recommandée mais son indication doit être évaluée au cas par cas, en pesant le risque encouru par le patient lié au geste et les bénéfices qu'il peut en retirer. Cette discussion dépasse le cadre de cet article.

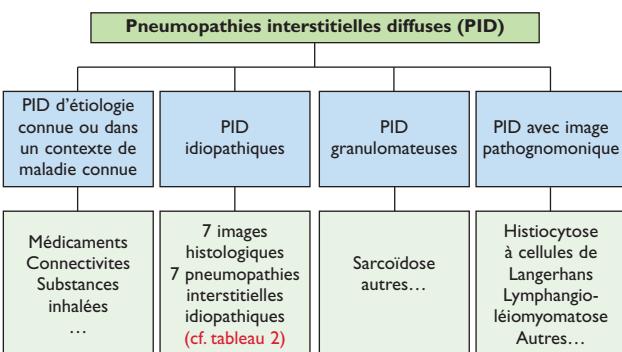


Figure 1. Pneumopathies interstitielles diffuses, classification selon l'existence d'éléments étiologiques et le type d'atteinte histologique

(Modifié d'après classification Consensus³).

QUEL EST LE RÔLE DE L'EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DANS LES PID ?

Tout d'abord, le pathologiste doit déterminer si on est en présence d'une atteinte spécifique, c'est-à-dire si les lésions observées permettent de poser un diagnostic histopathologique définitif de maladie. C'est le cas des maladies se caractérisant par une image histopathologique pathognomonique : histiocytose à cellules de Langerhans ou LAM notamment. En effet, la présence de cellules de Langerhans immuno-histochimiquement positives pour le CD1a ou de cellules de la LAM positives pour l'actine musculaire lisse et le HMB45 permet de poser un diagnostic de certitude. A noter que ces maladies peuvent également être découvertes de manière fortuite au stade débutant, par exemple dans le matériel provenant d'une résection de bulles apicales pour un pneumothorax spontané persistant.⁶

CAS CLINIQUE N° 1

Jeune homme de 23 ans, hospitalisé pour un premier épisode de pneumothorax persistant (figure 2) qui a bénéficié d'une résection de bulles apicales et d'une pleurabrasion.

Histologiquement, on observait un infiltrat péribronchique et interstitiel de cellules, qui se révélaient en partie des cellules de type Langerhans, CD1a positives (figure 3).

Le diagnostic d'histiocytose à cellules de Langerhans a été retenu sur la base de l'examen histopathologique.

Le pathologiste doit également rechercher une cause à l'atteinte pulmonaire : agents infectieux, poussières minérales (amiante, silice), signes de vasculite, granulomes.

Finalement, après avoir exclu une pneumopathie spé-

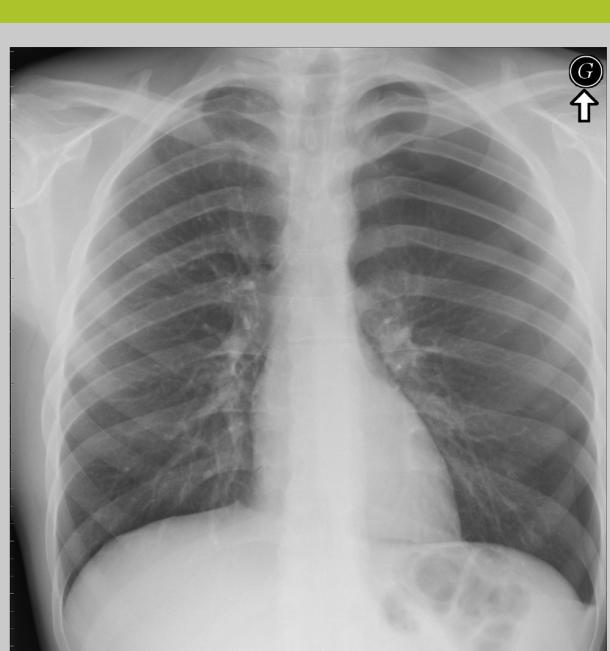


Figure 2. Pneumothorax

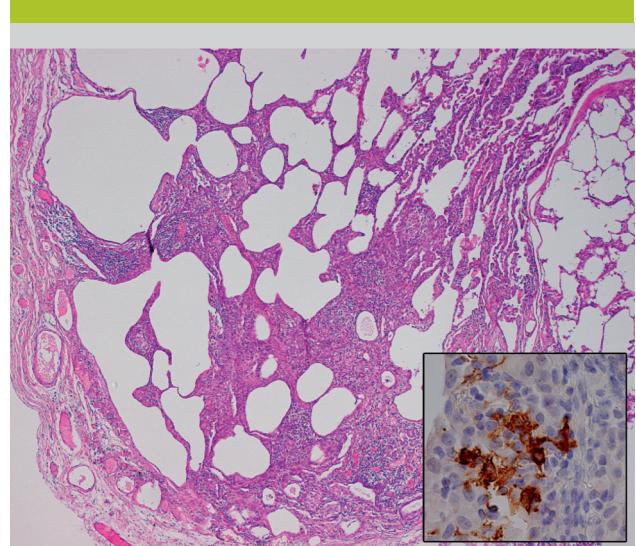


Figure 3. Infiltrat péribronchique et interstitiel de cellules, en partie de type Langerhans CD1a positives

H&E 40x, insert CD1a 400x.

cifique et en l'absence d'une étiologie évidente sur le matériel de biopsie, seul un diagnostic descriptif est donné. Il s'agit en général d'une des images histologiques telles que définies dans la classification de Consensus 2002 des pneumonies (ou pneumopathies) interstitielles idiopathiques (tableau 2) ou d'une pneumopathie granulomateuse.

INTÉGRATION DES DONNÉES DE LA BIOPSIE DANS L'APPROCHE DIAGNOSTIQUE MULTIDISCIPLINAIRE

Un diagnostic descriptif doit toujours être intégré au contexte clinique, radiologique, fonctionnel et biologique du patient. Toutes ces données devraient être discutées dans un colloque multidisciplinaire réunissant pneumologue, radiologue et pathologue. Chaque image histologique, telle que définie par la conférence de Consensus, peut correspondre à une pneumonie interstitielle idiopathique (figure 1), mais aussi être l'expression d'une pneumopathie secondaire.

Exemples

1. Une image histopathologique de pneumonie interstitielle usuelle (UIP) peut correspondre à une fibrose pulmonaire idiopathique primitive mais aussi à une atteinte pulmonaire secondaire survenant dans un contexte d'auto-immunité, de prise de médicaments ou d'inhalation répétée de poussières (organiques ou inorganiques).
2. Une image histologique de pneumonie organisante peut correspondre au stade d'organisation de n'importe quelle pneumonie infectieuse. C'est seulement après exclusion d'une infection ou d'une autre cause (auto-immunité, médicaments, cancer par exemple) qu'un diagnostic définitif clinico-pathologique de pneumonie organisante cryptogénique (COP, ex-BOOP idiopathique) pourra être retenu.



CAS CLINIQUE N° 2

Homme de 65 ans, avec dyspnée progressive depuis une année. Découverte d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Le CTHR des bases pulmonaires (**figure 4**) montre des réticulations inter et intralobulaires avec plages étendues de nid d'abeille prédominant aux bases et en périphérie. Ce nid d'abeille est associé à des bronchiectasies et bronchiolectasies par traction et à une distortion architecturale majeure. Aspect CTHR hautement évocateur d'une pneumonie interstitielle usuelle (UIP). A l'examen histopathologique, l'aspect était également évocateur d'une image de type UIP avec un nid d'abeille et des foyers fibroblastiques (**figure 5**).

Malgré l'aspect histologique d'une UIP, la découverte dans un deuxième temps de fibres d'amiante en présence d'une anamnèse d'exposition fera retenir un diagnostic de pneumopathie liée à une exposition à l'amianté, avec les conséquences assécurologiques pour lui-même et ses proches.



Figure 4. CT-scanner en haute résolution (CTHR) des bases pulmonaires hautement évocateur d'une UIP avec nid d'abeille

L'approche multidisciplinaire est également bien illustrée par l'exemple de la sarcoïdose. Le pathologiste identifie des granulomes non nécrosants dans une biopsie pulmonaire (ou d'un autre organe atteint: ganglion, foie ...) sans évidence d'agents infectieux (qu'il a recherchés par des colorations spéciales, notamment Ziehl et Grocott), et posera un diagnostic de pneumopathie granulomateuse. Le diagnostic de sarcoïdose ne sera alors retenu par le pneumologue qu'en présence d'une clinique et d'une sémiologie CTHR suggestive et qu'après exclusion des autres causes de granulomatose. Il faut également se rappeler que la mise en évidence des granulomes est nécessaire pour poser un diagnostic définitif de sarcoïdose.⁷

QUEL TYPE DE BIOPSIE CHOISIR ?

Biopsie transbronchique

Elle est utile pour le diagnostic de la sarcoïdose, d'un processus infectieux ou d'une lymphangite carcinomateuse.

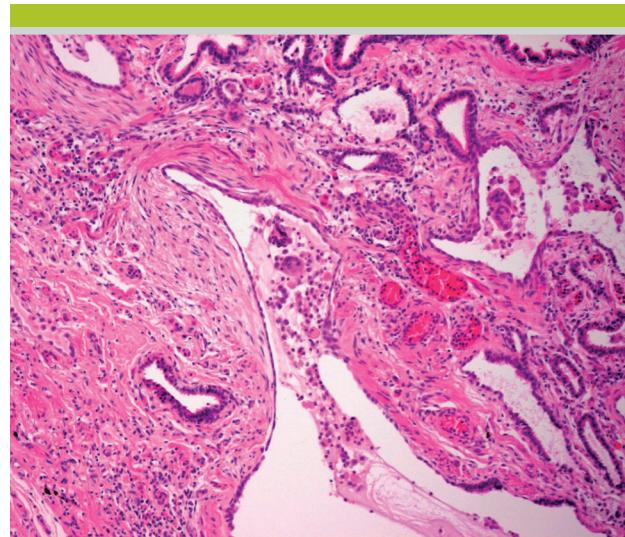


Figure 5. Remaniement fibreux avec un foyer fibroblastique
H&E100x.

Un diagnostic d'histiocytose à cellules de Langerhans, de pneumopathie d'hypersensibilité, de pneumonie à eosinophiles ou d'amyloïdose peut également être posé si les éléments histopathologiques diagnostiques sont présents sur la biopsie. La biopsie transbronchique ne permet toutefois pas d'exclure ces diagnostics. Dans les pneumopathies interstitielles idiopathiques, le rôle de la biopsie transbronchique est très limité étant donné la nécessité d'un échantillon de taille respectable pour pouvoir évaluer et identifier de manière précise la répartition des lésions histologiques.^{6,3}

Biopsie chirurgicale

C'est le prélèvement de choix pour l'évaluation histologique des autres pneumopathies interstitielles, notamment idiopathiques. Elle permet, par l'analyse précise du type d'atteinte histologique, de distinguer les différentes pneumopathies entre elles. En effet, il est important de séparer une atteinte de type UIP des autres types d'atteintes, le pronostic et la réponse au traitement étant très différents. La présence ou l'absence de signes orientant vers une étiologie précise (corps asbestosiques, agents infectieux, granulomes...) peut également mieux être appréciée.⁶

OÙ, QUAND ET COMMENT BIOPSIER ?

Le rendement de la biopsie dépend de l'indication, du moment, du type, du site de prélèvement et des données cliniques, radiologiques, biologiques et fonctionnelles.^{1,3,6} Si la biopsie est réalisée à un stade avancé de la maladie ou après le début d'un traitement, son rendement diminue.³ Les renseignements cliniques sont très importants pour le pathologiste. Ils permettent de l'orienter dans son analyse de l'image morphologique et de proposer des hypothèses diagnostiques.

Le choix du site de la biopsie chirurgicale est primordial et doit être discuté avant l'intervention entre le radiologue, le chirurgien et le pneumologue afin d'éviter les



zones de fibrose terminale, l'espace sous-pleural ou les zones sans lésions. Idéalement, il faut échantillonner plusieurs lobes, en profondeur, et les zones de transition ou d'activité maximale, tout comme les foyers présentant des aspects différents au scanner. C'est dans ces zones que les lésions actives et spécifiques de la maladie ont le plus de chance d'être retrouvées.⁵

CONCLUSION

Le pathologue peut déterminer s'il existe une pneumopathie spécifique, rechercher des éléments étiologiques et caractériser le type ou pattern histologique. La mise en évidence d'éléments pouvant orienter vers une étiologie (amiante, silice, métaux lours, germes...) peut modifier la prise en charge, contribuer à instaurer un traitement spécifique et à élucider des problèmes assécurologiques (pneumopathies professionnelles).

Etant donné les progrès en radiologie et la redéfinition des pneumopathies interstitielles idiopathiques par la conférence Consensus 2002, la pathologie a perdu son rôle exclusif dans le diagnostic des pneumopathies, mais néanmoins garde un rôle central dans la démarche diagnostique qui est devenue multidisciplinaire, et ce surtout pour

les pneumonies interstitielles idiopathiques. L'interaction entre le pneumologue, le radiologue et le pathologue est essentielle pour aboutir au diagnostic définitif, établir un pronostic et proposer au patient une prise en charge optimale. ■

Implications pratiques

- L'examen clinique, l'anamnèse par système (respiratoire versus extra-respiratoire) et étiologique (auto-immunité, médicaments, environnement) sont essentiels pour la prise en charge de PID et dépister les formes secondaires
- Le CT-scanner en haute résolution est une étape importante dans le processus diagnostique des PID et permet de poser le diagnostic dans certains cas
- Il est impératif de discuter le site de biopsie avant l'intervention avec le pneumologue, le radiologue et le chirurgien
- Le résultat histopathologique doit être discuté de manière multidisciplinaire avec le pneumologue, le radiologue et le pathologue et être intégré dans le contexte clinique pour aboutir à un diagnostic précis, établir un pronostic et proposer au patient une prise en charge optimale

Bibliographie

- 1 Flaherty KR, King TE, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904-10.
 - 2 Demedts M, Wells AU, Anto JM, et al. Interstitial lung diseases: An epidemiological overview. *Eur Respir J* 2001;32:2s-16s.
 - 3 * 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* 2002;165:277-304.
 - 4 * Cottin V, Capron F, Grenier P, Cordier J-F. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (Idiopathic interstitial pneumonias). *Rev Mal Respir* 2004;21:299-318.
 - 5 Quigley M, Hansell DM, Nicholson AG. Interstitial lung disease – the new synergy between radiology and pathology. *Histopathology* 2006;49:334-42.
 - 6 Travis WD, Colby TV, Koss MN, et al. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Washington DC: American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology; 2002.
 - 7 Statement on sarcoidosis. Joint statement of the American thoracic society (ATS), the European respiratory society (ERS) and the World association of sarcoidosis and other granulomatous disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
- * à lire
** à lire absolument