

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Pneumopathies organisées : à propos de 3 cas

S. NEPPER (1), N. FRUSCH (2), R. LOUIS (3), B. GHAYE (4), L. DE LEVAL (5), L. BOSQUÉE (6)

RÉSUMÉ : Les lésions pulmonaires infiltratives ne sont pas toujours des processus infectieux ou des cancers. Une entité très intéressante à diagnostiquer, l'OP (Organizing Pneumonia), ou COP (Cryptogenic Organizing Pneumonia) autrefois BOOP (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia), est discutée au fil d'observations rapportées dans cet article. Nous donnons quelques clés afin de permettre à l'observateur attentif de cibler cette pathologie souvent guérissable.

MOTS-CLÉS : *Organizing Pneumonia - Radiothérapie - Anti-TNF α - Lavage broncho-alvéolaire (LBA) - Corticothérapie*

INTRODUCTION

La pneumopathie organisée (Organizing Pneumonia : OP) (anciennement BOOP, ou Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia) est une pathologie rare qui touche de façon égale les hommes et les femmes à un âge moyen situé entre 50 et 60 ans, sans corrélation avec le tabac.

D'aspect souvent atypique, cette pathologie est fréquemment diagnostiquée longtemps après l'apparition des premiers symptômes. Un distinguo est fait entre l'OP secondaire et la COP (Cryptogenic Organizing Pneumonia) qui est idiopathique.

CAS CLINIQUE NUMÉRO 1

Monsieur S., âgé de 59 ans, est hospitalisé pour bilan d'asthénie accompagnée d'une toux sèche. Un tabagisme modéré de longue date et une hypertension artérielle traitée par diurétique s'associent à une polyarthrite rhumatoïde traitée par anti-TNF α (adalimumab/ Humira $^{\circledR}$) et immunomodulateur (leflunomide/Arava $^{\circledR}$). Malgré une bonne réponse initiale au traitement, on note lors de l'hospitalisation une récidive d'arthralgies. Parallèlement à une épilepsie depuis l'enfance, un syndrome anxiodepressif est traité par fluoxétine. Aucun voyage récent n'est signalé. Une intradermoréaction, avant la mise sous traitement par anti-TNF α , était négative.

ORGANIZING PNEUMONIA : ABOUT THREE CASE REPORTS

SUMMARY : Infiltrative lung lesions are not always linked to infectious processes or cancers. An interesting entity, the OP (Organizing Pneumonia) or COP (Cryptogenic Organizing Pneumonia) – formerly BOOP (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia) – is discussed through observations reported in this article. We provide some keys to allow the astute observer to target this often curable disease.

KEYWORDS : *Organizing Pneumonia - Radiotherapy - Anti-TNF α - Broncho-alveolar lavage (BAL) - Corticosteroid therapy*

Hormis un état subfibrile, l'examen clinique est sans grandes particularités.

La radiographie thoracique montre des infiltrats nodulaires prédominant à droite. La biologie sanguine révèle un léger syndrome inflammatoire avec une CRP à 69,2 mg/l. Les sérologies virales (hépatites B et C, HIV, Legionella, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae et Toxoplasma) sont négatives, sauf le cytomégalovirus (IgM et IgG positives). La TDM thoracique démontre de multiples infiltrats parenchymateux condensants, périphériques, accompagnés de bronchogramme aérique. Ces infiltrats disséminés au sein des deux hémichamps pulmonaires prédominent au niveau des bases, surtout à droite (Fig. 1).

Le premier diagnostic retenu est celui d'une pneumopathie organisée (OP). Aucune lésion endobronchique n'est démontrée, et l'analyse du liquide de lavage bronchoalvéolaire (58% de lymphocytes, un rapport T4/T8 de 1,44, 9% de neutrophiles, 34% de macrophages) constitue une formule panachée, compatible avec une OP, diagnostic également évoqué par l'analyse anatomo-pathologique des biopsies transbronchiques (Fig. 2).

Vu son état général conservé, le patient quitte l'hôpital sans autre modification thérapeutique que l'arrêt de l'anti-TNF α , suspecté d'induire des pneumopathies interstitielles. Le patient est revu en consultation un mois plus tard; il présente une toux et une dyspnée majorées et il demeure subfibrile. La TDM thoracique montre de nouvelles lésions. Le patient est alors traité par corticoïdes *per os* (15 jours à 48 mg/j, suivis de 36 mg/j pendant 2 mois) avec nette amélioration de son état clinique.

Huit mois plus tard, la clinique et l'imagerie sont normalisées et permettent la réintroduction progressive de l'anti-TNF α .

(1) Etudiante 3^{ème} Doctorat, ULg.

(2) Assistant, (3) Chef de Service, (6) Chef de Clinique, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

(4) Médecin, Service d'Imagerie Médicale, CHU de Liège.

(5) Chef de Laboratoire, Maître de Recherches du FNRS, Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Liège.

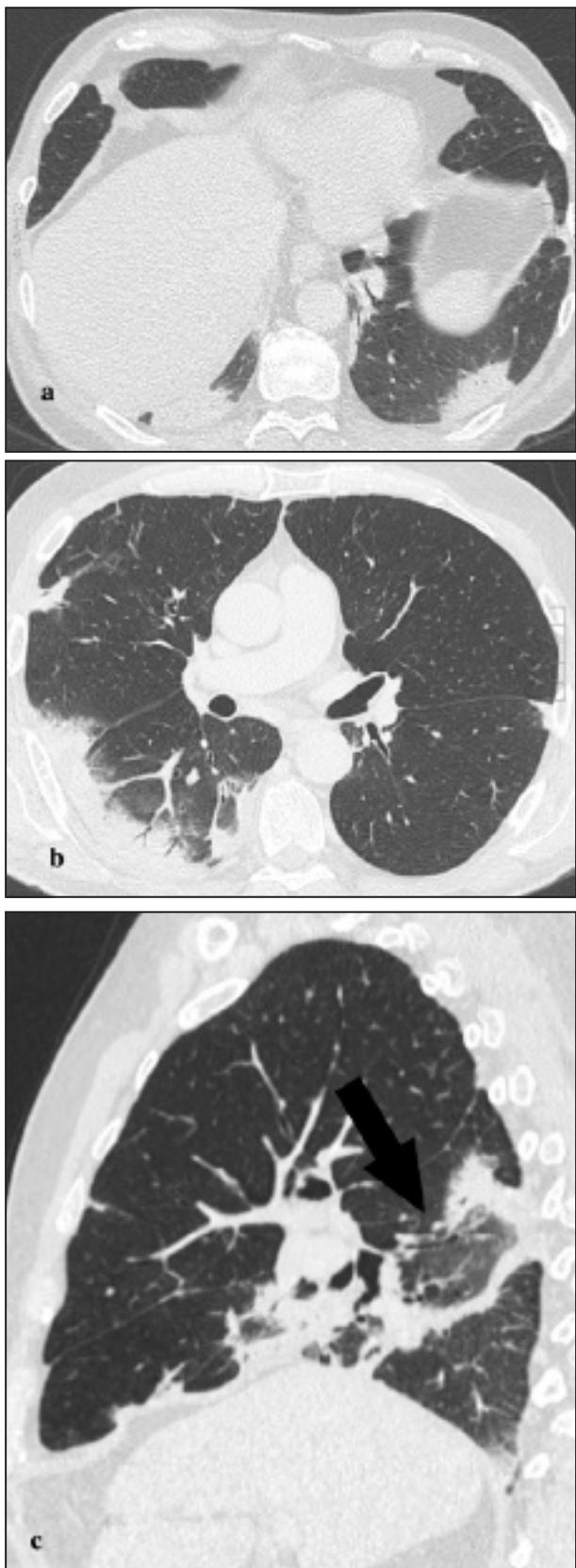


Figure 1. La tomodensitométrie thoracique montre des condensations périphériques bilatérales prédominant dans les bases. Certaines condensations contiennent un petit bronchogramme aérique. 1a : condensations périphériques. 1b : bronchogramme aérique. 1c : une des lésions montre le «signe de l'atoll» ou «signe du halo inversé» (flèche), très suggestif d'une COP. Le «signe du halo» consiste en une lésion pseudonodulaire, avec une condensation périphérique en bande encerclant un centre de type verre dépoli.

TABLEAU I. COMPARATIF DES DIFFÉRENTES OBSERVATIONS CONCERNANT LES TROIS CAS CLINIQUES

	Cas clinique 1	Cas clinique 2	Cas clinique 3
Présentation clinique :			
- toux	+	+	+
- fièvre	+	+	-
- asthénie	+	+	+
- dyspnée	+	+	+
Echec de l'antibiothérapie empirique	+	+	+
Imagerie thoracique	Infiltrats condensants périphériques bilatéraux Signe de l'atoll	Infiltrats condensants périphériques bilatéraux Signe de l'atoll	Infiltrats bilatéraux migrants
LBA	Formule panachée	Idem	Idem
Diagnostic	Biopsie transbronchique	Idem	Idem
Évolution	Favorable sous corticoïdes	Favorable sous corticoïdes	Spontanément favorable
Retard diagnostic	+	+	+
Étiologies	Secondaire Humira ?	Secondaire radiothérapie ?	Cryptogénique ?

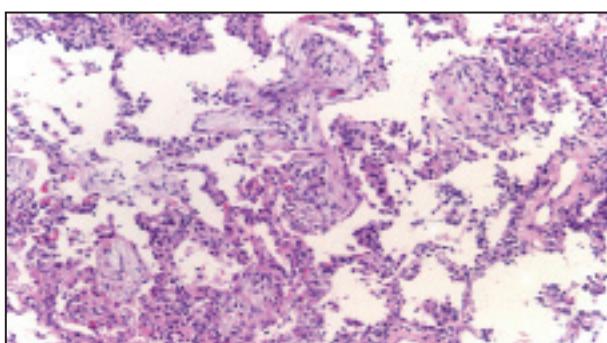


Figure 2. Biopsie pulmonaire transbronchique montrant des bourgeons conjonctifs obliterant certains espaces aériques et un infiltrat inflammatoire interstitiel (x 200).

CAS CLINIQUE NUMÉRO 2

Madame G., âgée de 64 ans, est référée en pneumologie pour fièvre, toux avec sensibilité bronchique aspécifique et dyspnée de grade II B (selon la classification de la NYHA). Un traitement antibiotique récent n'a en rien amélioré la symptomatologie. L'année précédente, une néoplasie mammaire gauche (carcinome lobulaire infiltrant NOS, de grade II) a été traitée par tumorectomie et évidement ganglionnaire suivie d'un traitement adjuvant par radio-chimiothé-

rapie. La radiographie thoracique démontre une infiltration parenchymateuse lobaire supérieure gauche.

Après la première consultation, un traitement par Symbicort® améliore rapidement la situation clinique. Quinze jours plus tard, la patiente présente un nouvel épisode fébrile associé à une majoration de la dyspnée. Une nouvelle radiographie thoracique démontre la régression de l'infiltrat lobaire supérieur gauche, mais aussi l'apparition d'une condensation basale droite. La TDM thoracique démontre une pneumopathie infiltrative en verre dépoli systématisée entretenant le lobe supérieur gauche et des condensations basales bilatérales non systématisées avec bronchogramme aérique (Fig. 3). Cette image tomodensitométrique est compatible avec le diagnostic d'OP. Le lavage bronchoalvéolaire montre une formule panachée compatible également avec le diagnostic d'OP (lymphocytes 26%, neutrophiles 6%, T4/T8 : 2,36). L'analyse anatomo-pathologique des biopsies transbronchiques montre une architecture générale conservée du parenchyme pulmonaire, des bronchioles terminales épaissies entourant des bourgeons fibroblastiques développés et ramifiés au sein des espaces aériques. Dans les alvéoles, un exsudat fibrineux est observé. Ce profil anatomo-pathologique est compatible avec le diagnostic d'OP (Fig. 4).

Même si un diagnostic d'OP post-infectieuse a été retenu, une origine post-radiothérapeutique ne peut être exclue. Au vu du contexte carcinologique et du haut risque d'ostéoporose, une cure courte de corticoïdes a été proposée avec amélioration clinique notable. Six mois plus tard, de nettes améliorations clinique et scannographique sont constatées.

CAS CLINIQUE NUMÉRO 3

Monsieur T, âgé de 68 ans, non fumeur, se présente spontanément à la consultation de pneumologie pour une toux persistante depuis quelques mois accompagnée d'asthénie et de dyspnée de stade III (selon la classification de la NYHA). On note également une perte de 5 kg sans diminution de l'appétit. Les antécédents, en dehors d'allergies (poils d'animaux, graminées) sont sans particularité. Une radiographie du thorax est réalisée; elle montre des condensations au niveau du lobe supérieur droit ainsi que des condensations nodulaires probablement excavées du segment apical du lobe inférieur gauche. Une antibiothérapie (amoxycyclavulanate, remplacé par miocamycine, (Merced®) en raison d'une diarrhée) est instaurée.

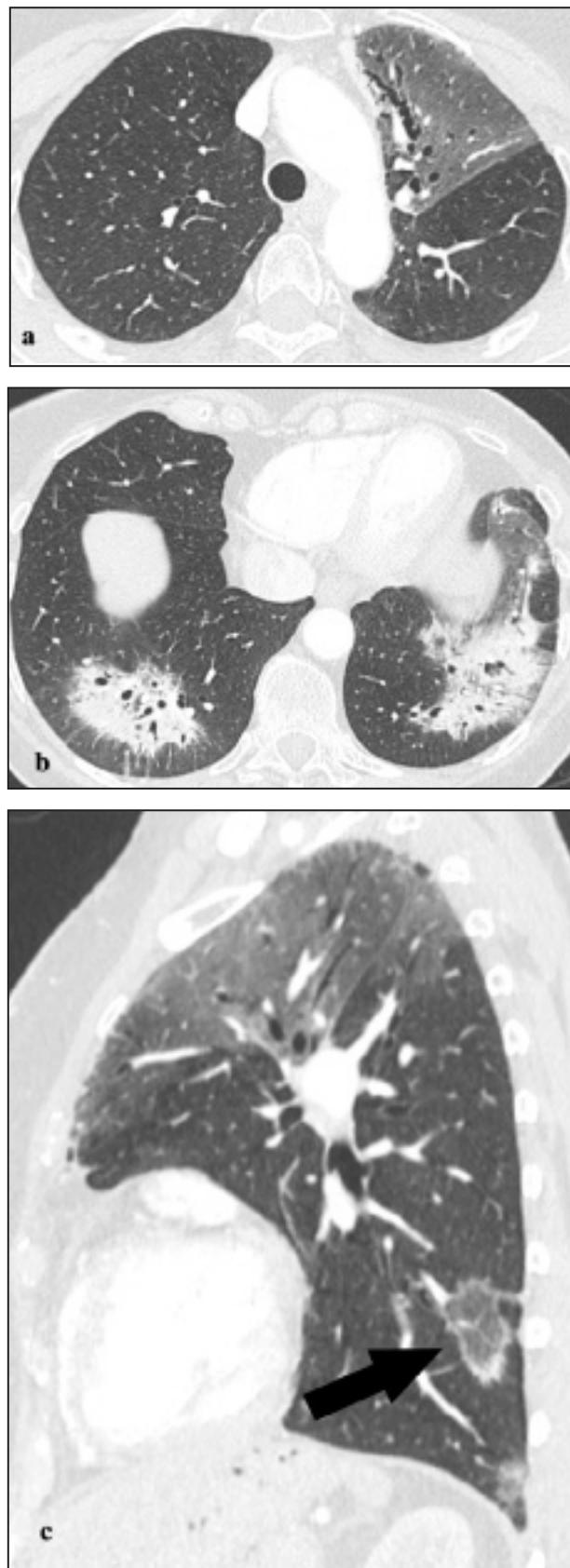


Figure 3. La tomodensitométrie thoracique montre des condensations bilatérales prenant la forme d'un verre dépoli systématisé dans le culmen du lobe supérieur gauche (Fig. 2a), et des condensations pseudonodulaires avec bronchogramme aérique dans les lobes inférieurs (Fig. 2b). A nouveau, le «signe de l'atoll» (ou «signe du halo inversé») est retrouvé dans une lésion du lobe inférieur gauche (Flèche) (Fig. 2c).

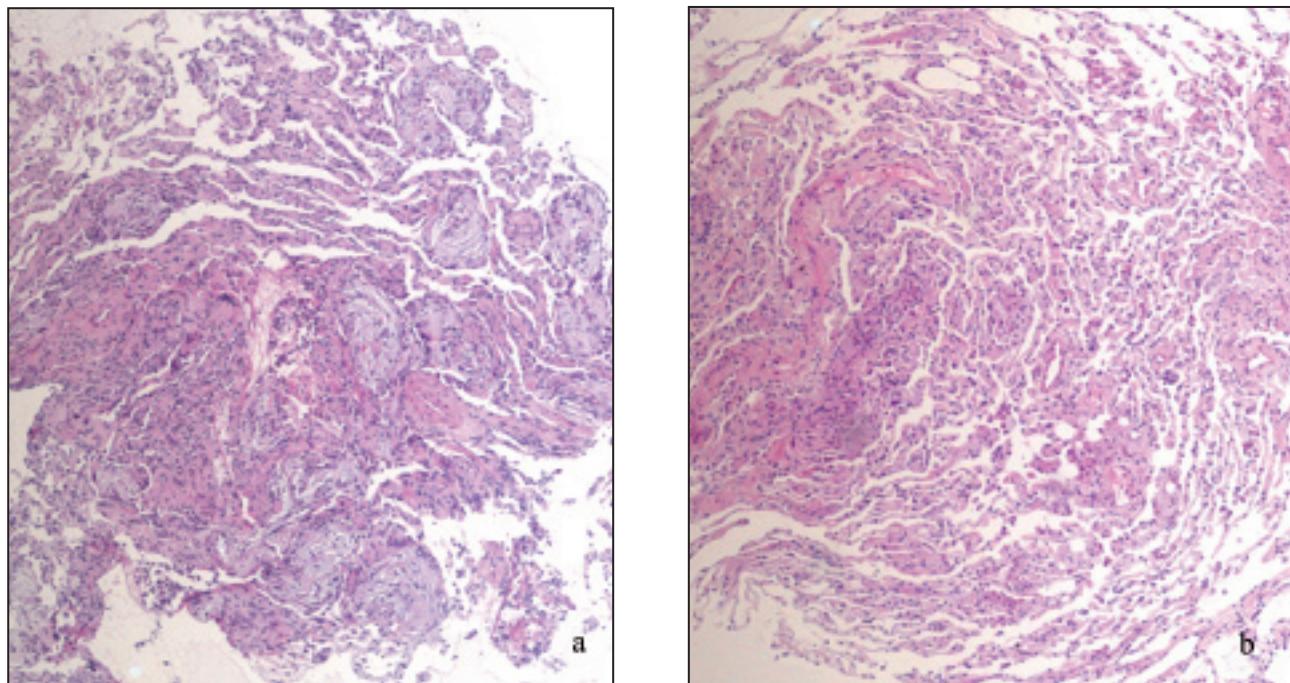


Figure 4 a, b. Biopsies pulmonaires transbronchiques montrant une image histologique hétérogène: image de pneumopathie organisée dans certains secteurs (a x100) alternant avec des zones histologiquement normales (b x 100).

Quinze jours plus tard, la radiographie du thorax montre une diminution des condensations parenchymateuses.

Cependant, la toux se maintient, et est, quelques semaines plus tard, accompagnée d'expectorations purulentes. L'auscultation pulmonaire révèle une hypoventilation basale droite avec de nets râles crépitants. La biologie démontre un syndrome inflammatoire modéré avec éosinophilie (entre 800 et 1.000/mm³). Les facteurs c3c et c4 sont augmentés. L>IDR est négative. Le lavage bronchoalvéolaire (23% de lymphocytes, un rapport T4/T8 de 2,2, 13% de neutrophiles, 59% de monocytes et 5% d'éosinophiles), l'aspiration endotrachéale et l'analyse des expectorations sont sans particularité. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une restriction à 75% des normes ainsi qu'une obstruction modérée sensible aux β 2-mimétiques.

Une TDM thoracique met en évidence des bronchiectasies, des condensations multilobaires droites et des micronodules sous-pleuraux. Une antibiothérapie empirique par Tazocin® (4x4g/j) et Biclar® (500mg 2x/j) prescrite pendant 10 jours n'a aucun effet symptomatique. Les anomalies biologiques se maintiennent, alors que les anomalies radiologiques évoluent pour se localiser dans des territoires pulmonaires différents.

Deux mois plus tard, le patient présente à nouveau une toux accompagnée d'expectorations purulentes. Une tomodensitométrie thoracique

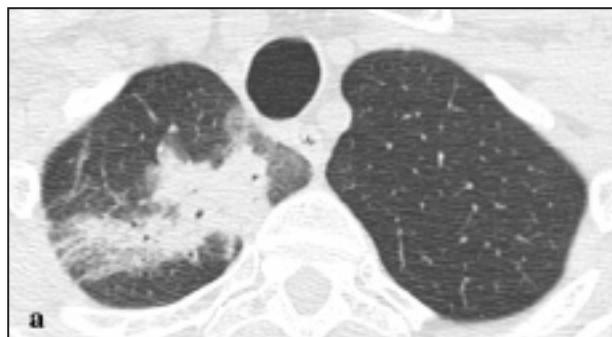
est à nouveau réalisée et démontre une migration des infiltrats et condensations (Fig. 5). Le diagnostic d'OP a été retenu sur base de l'analyse anatomo-pathologique d'une biopsie transbronchique réalisée lors d'une endoscopie (Fig. 6).

L'évolution du patient est favorable sans traitement spécifique. Six mois plus tard, la radiographie thoracique est normalisée.

ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE DE L'OP

La bronchiolite oblitrante avec pneumopathie d'organisation (Bronchitis Obliterans Organizing Pneumonia; BOOP) et la pneumopathie organisée (OP) sont deux entités pathologiques identiques (5). Un consensus international a retenu le seul nom de COP (Cryptogenic Organizing Pneumonia) (6).

L'OP est un processus idiopathique infiltratif des espaces aériens distaux accompagné parfois d'un syndrome restrictif (1-4). L'analyse anatomo-pathologique montre des bourgeons de granulation entre les extrémités distales des petites voies aériennes, dans les canaux alvéolaires et les alvéoles (2). Une prolifération du tissu conjonctif prenant parfois l'aspect de polypes intraluminaux, un exsudat fibrineux, une accumulation de macrophages alvéolaires spumeux et un infiltrat inflammatoire des cloisons alvéolaires sont également observés (4). L'architecture du parenchyme pulmonaire est maintenue (4). L'atteinte est ici prédominante au niveau intraluminal.



a



e



b



f



c



d

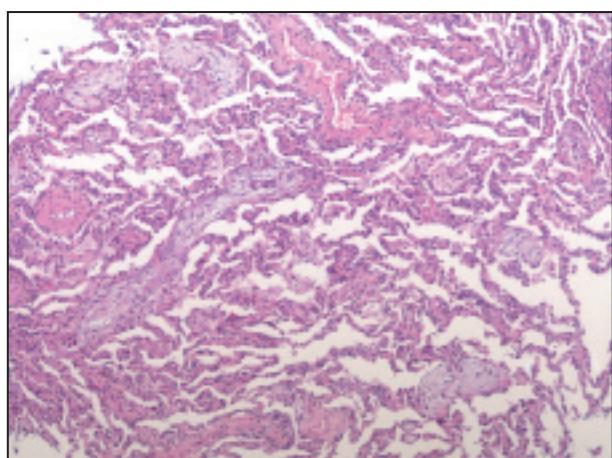


Figure 6. Aspect histologique caractéristique de COP.

PRÉSENTATION CLINIQUE DE LA PNEUMOPATHIE ORGANISÉE

Les patients souffrant d'OP présentent habituellement une toux non productive et une dyspnée accompagnées d'une hypoxémie modérée sans hypercapnie, une fièvre, une asthénie, une anorexie et une perte de poids. Plus rarement, des arthralgies, des douleurs thoraciques, des hémoptysies ou une bronchorrhée peuvent être présentes. L'auscultation pulmonaire peut révéler des râles crépitants uni- ou bilatéraux, inspiratoires sans sibilances (1-3, 5, 8, 9).

Ce tableau clinique étant aspécifique, le diagnostic d'OP est souvent posé tardivement par rapport à l'apparition des premiers symptômes, très souvent après échec d'une antibiothérapie empirique.

L'imagerie thoracique peut prendre principalement trois aspects différents (1). Classiquement, l'OP prend la forme de plusieurs infiltrats ou condensation le plus souvent périphériques, bilatérales, avec une taille variant de quelques centimètres jusqu'à entreprendre l'entièreté d'un lobe; l'aspect va de l'image en verre dépoli à la consolidation franche associée à un bronchogramme aérique (5, 7, 8). Elle peut également prendre une forme focale représentée par un nodule unique souvent confondu avec une lésion d'origine néoplasique ou un aspect infiltratif montrant des infiltrats bilatéraux en nappe. Une des caractéristiques de l'imagerie est le caractère migrant des lésions décrites (10). Le «signe de l'atoll» ou «signe du halo inversé» a été rapporté plus récemment et semble relativement spécifique de l'affection (Fig. 1, 3) (6). Un syndrome inflammatoire est généralement observé (1). L'endoscopie bronchique est normale (3). Le lavage bronchoalvéolaire montre typiquement des signes d'alvélite mixte (1) caractérisés par une augmentation des lymphocytes (20-40%), des neutrophiles (10%) et des éosinophiles (5%) (1). Des mastocytes (1 à 2%) et des monocytes (1%) sont parfois présents. Le rapport CD4/CD8 lymphocytaire est diminué dans la plupart des cas (5).

Les épreuves fonctionnelles respiratoires indiquent le plus souvent un syndrome restrictif modéré et une diminution de la capacité de diffusion du CO.

Si les tableaux clinique et iconographique sont typiques, le diagnostic d'OP peut être posé par l'analyse anatomo-pathologique d'une biopsie transbronchique. Néanmoins, l'hypothèse d'une autre pathologie imitant l'OP ne pouvant être exclue, ces patients doivent bénéficier d'un suivi vigilant. Dans les autres cas, l'analyse anatomo-pathologique doit se faire sur une large biopsie chirurgicale par thoracoscopie vidéo-assistée (9).

La pneumopathie organisée peut être qualifiée de cryptogénique si aucune cause ni aucun contexte n'ont été identifiés.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Suivant la présentation clinique et radiologique (5), différents diagnostics doivent être écartés.

Une pneumopathie infiltrante diffuse suggère une pneumonie, une alvélite fibrosante cryptogénique, un désordre lymphoprolifératif pulmonaire ainsi qu'une pneumonie d'hypersensibilité ou desquamative (4, 5).

Une condensation parenchymateuse unique doit faire exclure une infection, un carcinome bronchiolo-alvéolaire, un lymphome pulmonaire primitif ou une vascularite pulmonaire (notamment la granulomatose de Wegener ou un syndrome de Churg-Strauss) (1, 5).

Des nodules ou des masses multiples peuvent également évoquer des métastases pulmonaires, un lymphome pulmonaire, une pathologie granulomateuse, ou des foyers infectieux multiples causés par des emboles septiques (5).

PNEUMOPATHIES ORGANISÉES SECONDAIRES ET CRYPTOGÉNIQUES (1, 5, 9)

Diverses infections essentiellement bactériennes, mais également virales, fongiques et parasitaires ont été incriminées dans les OP. Le mécanisme le plus probable serait une persistance du processus inflammatoire avec une organisation intra-alvéolaire d'excédents de fibrine, et cela malgré une antibiothérapie efficace sur l'agent infectieux.

L'OP a été décrite dans le cadre de connectivites comme la polyarthrite rhumatoïde (dans ce cas, un rôle possible des myofibroblastes et de la protéine S-100 est envisagé) (11), le lupus érythémateux disséminé (12), les myopathies idiopathiques inflammatoires, le syndrome de Sjögren (11), le syndrome de Sharp, la panartérite noueuse et la maladie de Behçet.

Elle a également été décrite dans certains cas de rectocolite ulcéro-hémorragique (12), de syndrome de Sweet (11), de malaria (12), de reflux gastro-oesophagien (12), de thyroïdite chronique (12).

Elle peut aussi être associée à un syndrome myélo- ou lymphoprolifératif ou apparaître lors d'une transplantation pulmonaire, rénale ou de moelle osseuse.

Divers médicaments présentent une toxicité pulmonaire. On peut citer l'amiodarone, la bleomycine, la mitomycine, divers β -bloquants (acebutolol), certains antibiotiques (minocyclines), les

anti-inflammatoires non stéroïdiens (sulindac), le méthotrexate dont les effets seraient potentialisés par l'utilisation d'un anti-TNF α (13). Dans ces cas, l'arrêt du médicament toxique entraîne généralement la disparition des signes cliniques.

Lors d'un cancer, il n'est pas rare de voir apparaître une OP. Celle-ci peut se développer suite à un traitement par bléomycine ou bien dans le cadre d'une radiothérapie. Le cancer mammaire traité par radiothérapie en est à l'origine dans de nombreux cas (14-16). Le mécanisme exact n'est pas encore déterminé (16). Chez ces patientes ayant subi une radiothérapie, le diagnostic de pneumonie radique est à considérer. Si la présentation clinique est identique, les lésions apparaissent plus rapidement en cas d'irradiation et uniquement dans les zones irradiées alors que la pneumopathie organisée peut se retrouver également dans les parties non traitées.

TRAITEMENT (1, 4, 5, 9)

L'OP, qu'elle soit cryptogénique ou secondaire, répond très bien à la corticothérapie. Cette réponse peut donc avoir une valeur diagnostique. S'il n'existe, à l'heure actuelle, aucun consensus concernant la dose et la durée du traitement, les doses usitées varient entre 0,75 à 1,5 mg/kg/jour; elles sont diminuées progressivement jusqu'à l'arrêt. La durée du traitement est classiquement d'un an. S'il s'agit d'une OP d'origine secondaire, le facteur déclenchant doit être éradiqué.

L'amélioration clinique apparaît dans les 48h suivant l'instauration de la corticothérapie. Les signes radiologiques diminuent en quelques jours et disparaissent en quelques semaines. Aucun autre traitement n'a montré des résultats équivalents à ceux obtenus par la corticothérapie.

Cette pathologie bénéficie d'un excellent pronostic, elle peut même régresser spontanément, ce que nous observons dans le cas clinique numéro 3. Néanmoins, certains rares décès par ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom) ont été rapportés dans les suites d'une COP malgré une corticothérapie bien menée.

CONCLUSION

Le diagnostic d'OP repose sur une entité clinico-radio-pathologique. L'analyse histologique montre une lésion principale constituée de bourgeons conjonctifs alvéolaires. Cette combinaison et le manque d'éléments en faveur d'une autre pathologie permettent d'évoquer le diagnostic d'OP. On la qualifie de cryptogénique (COP) si aucune étiologie ou pathologie associée n'est démontrée. Le diagnostic est souvent posé tardivement après échec de l'antibiothérapie en

raison d'un manque de spécificité de la présentation clinique. Il demande cependant d'évoquer un éventail très large de processus pathologiques potentiellement à la base des images décrites.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cordier JF.— Cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J*, 2006, **28**, 422-446.
2. Cordier JF, Costabel U, du Bois JM.— Cryptogenic Organizing Pneumonia. *Orphanet encyclopedia*, 2004. <http://www.orpha.net/data/GB/uk-cryptOrgPneum.pdf>
3. Moreau L, Quoix E, Vandevenne E, et al.— La bronchiolite oblitrante avec pneumopathie d'organisation. Etude rétrospective de 19 cas. *Rev Pneumol Clin*, 1998, **54**, 136-143
4. Weber Th, Louis R, Bury Th, Radermecker M.— Le BOOP : Bronchiolitis Obliterans and Organizing Pneumonia, mythe ou réalité ? *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 108-109.
5. Lazor R.— Pneumopathie organisée cryptogénique. *Rev Pneumol Clin*, 2005, 193-202.
6. David M, Hansell, Alexander A, Bankier, Heber MacMahon, et al.— Fleischner Society : Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*, 2008, **246**, 697-722.
7. Nishimura K, Itoh H.— High-resolution computed tomographic features of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest*, 1992, **102**, 26S-31S.
8. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, et al.— Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1995, **74**, 201-211.
9. Cordier JF.— Update on cryptogenic organizing pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia). *Swiss Med WKLY*, 2002, **132**, 588-591.
10. Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Ueda R, et al.— Myofibroblast and S-100 protein positive cells in idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Eur Respir J*, 1993, **14**, 579-584.
11. Vandemergel X, Genevois PA, De Vuyst P.— La bronchiolite oblitrante avec pneumopathie organisée : à propos de 8 cas et revue de la littérature. *Rev Med Brux*, 2001, **5**, 420-425.
12. Costabel U, Guzman J, Teschler H.— Bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia : outcome. *Thorax*, 1995, **50**, 559-564.
13. Roos J.— Interstitial pneumonitis and tumor necrosis factor- α therapy. *J Rumathol*, 2007, **34**, 238.
14. Kenji Akita, Aiko Ikawa, Shigeki Shimizu, et al.— Cryptogenic organizing pneumonia after radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer*, 2005, **12**, 243-247.
15. Erhan Erdogan, Figen Basaran Demirkasik, Salih Emri, Pinar Firat.— Organizing pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Diag Interv Radiol*, 2006, **12**, 121-124.
16. Robin Cornellissen, Suresh Senan, Imoegene E Antenisse, et al.— Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) after thoracic radiotherapy for breast carcinoma. *Radiation Oncology*, 2007, **2**, 2.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr L. Bosquée, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.