

Apport de l'examen anatomopathologique dans les exacerbations des pneumopathies interstitielles

Role of the pathologic exam in acute exacerbations of interstitial pneumonia

Mouna Mlika¹, Anissa Berraies², Agnès Hamzaoui², Faouzi Mezni¹

1-Service de Pathologie. Hôpital Abderrahman Mami. Ariana –Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar

2-Service de Pneumologie. Pavillon B. Hôpital Abderrahman Mami. Ariana - Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar.

RÉSUMÉ

L'exacerbation aiguë des pneumopathies interstitielles est une terminologie nouvelle obéissant à des critères récemment définis et longtemps débattus. Son pronostic est mauvais et sa prise en charge est non consensuelle. Ce manque de consensus semble dû à un cadre nosologique longtemps méconnu et à des phénomènes physiopathologiques sous-jacents encore mystérieux. Ces lacunes engendrent peu de moyens thérapeutiques avec peu d'efficacité. Le diagnostic d'une exacerbation aiguë pose de réels problèmes aux cliniciens et la place réelle de l'examen anatomopathologique demeure peu clarifiée. Dans le cadre de cette mise au point, notre objectif était de résumer les différentes situations auxquelles faisaient face le pathologiste en précisant son rôle exact

Mots-clés

Exacerbation aiguë ; pneumopathie interstitielle diffuse : examen anatomopathologique

SUMMARY

Acute exacerbation of interstitial pneumonia is a new terminology with recent debated criteria. Its prognosis is bad and its management remains non consensual. This lack of consensus seems to be due to the lack of knowledge concerning the physiopathologic phenomenon. This lack of knowledge results in few efficient therapeutics. The diagnosis of acute exacerbation is challenging for clinicians and the real place of the pathologic exam remains unknown. Our aim was to assess the different situations faced by the pathologists by emphasizing their real role.

Key-words

Acute exacerbation; interstitial pneumonia: pathologic exam.

L'exacerbation aigue est définie par une atteinte aigue pulmonaire chez un patient présentant une pneumopathie interstitielle fibrosante sous-jacente. Ce diagnostic nécessite d'éliminer une infection sous-jacente, une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire ou une réaction médicamenteuse (1). Il s'agit d'un concept relativement nouveau décrit par Kondoh en 1993 (2). Ces phénomènes ont été décrits dans les UIP primitives ou secondaires aux connectivites, les pneumopathies interstitielles non spécifiques, les pneumopathies d'hypersensibilité, les pneumopathies interstitielles desquamatives et l'asbestose (1,3-5). L'exacerbation aigue des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) est caractérisée par un mauvais pronostic avec une mortalité avoisinant les 70% des cas et une survie médiane de 2.2 mois (8).

DÉFINITION

La définition de l'exacerbation aigue des PID a été récemment bien codifiée et 6 critères ont été retenus incluant la présence d'une PID pré-existante ou concomitante selon les critères de la Société Américaine Thoracique et la Société Européenne Respiratoire, une aggravation d'une dyspnée depuis moins de 30 jours, un aspect scannographique particulier, l'absence de signes d'infection au lavage broncho-alvéolaire, l'exclusion d'une insuffisance cardiaque gauche, une embolie pulmonaire ou une autre cause d'insuffisance respiratoire aigue et l'aggravation d'une hypoxémie de plus de 10 mmHg par rapport à l'état de base (6).

Incidence: L'incidence est variable dans la littérature. Elle est souvent biaisée car la terminologie a été longtemps non consensuelle et appliquée surtout aux pneumopathies interstitielles communes (UIP). Elle varie de 5% à 57% selon les séries. Elle est estimée à 14% durant une période de suivi d'1 an, 20% après une période de suivi de 3 ans et 9.8% après un suivi de 10 ans dans les UIP, .2% après un suivi d'un an dans les PINS et 3.3% après un suivi d'un an dans les PID associées aux connectivites (6, 3).

Etiologies

Elles sont mal connues. Par définition, il n'existe pas de cause facilement identifiable. Certains auteurs attribuent ces épisodes aigus à une accélération du processus fibrosant ou à une infection occulte (7, 8). Les pratiques d'une biopsie pulmonaire chirurgicale ou d'une résection chirurgicale pour un carcinome non à petites cellules ainsi qu'un reflux gastro-oesophagien occulte ont également été évoqués (2, 9)

Quels scénarios pour le pathologiste?

Le pathologiste fait face à trois scénarios principaux: L'épisode aigue est une circonstance de découverte d'une PID qu'il faut étiqueter

Le diagnostic d'exacerbation aigue doit être confirmé
Une infection occulte est recherchée

Scénario 1: Circonstance de découverte d'une PID.

Dans ce cas de figure, il s'agit d'un patient exploré pour une symptomatologie respiratoire aigue avec mise en évidence d'une pneumopathie interstitielle à l'imagerie. Sur des prélèvements tissulaires, 2 signes fondamentaux vont interpeler le pathologiste. Il s'agit des signes d'exacerbation aigue et des signes de chronicité. Cependant, dans certains cas, les signes d'exacerbation sont au premier plan et empêchent une analyse rigoureuse des phénomènes chroniques sous-jacents. Les phénomènes aigus sont représentés par les lésions de dommage alvéolaire diffus (DAD) et les lésions de pneumonie organisée anciennement dénommée BOOP (10) Selon les données de la littérature, les lésions de DAD sont observées dans 80% des UIP, celles de BOOP dans 15% des UIP et de volumineux foyers fibroblastiques adjacents à une fibrose ancienne peuvent être notés dans 5% des UIP. Dans une série à propos de 29 cas d'exacerbation aigue de PID, Akira M a rapporté 23 décès secondaires à des lésions de DAD sur une UIP (11). Les 6 patients survivants présentaient des lésions de DAD dans un cas, de BOOP dans 2 cas et des foyers fibroblastiques dans 3 cas. Afin d'étiqueter le processus fibrosant sous-jacent, la biopsie chirurgicale joue un rôle clé. Cependant, elle peut être elle même à l'origine d'un épisode d'exacerbation aigue et elle est rarement pratiquée dans ce contexte. La mortalité à 30 jours après une biopsie chirurgicale est estimée à 3% dans une PID stable et 29% en cas d'exacerbation aigue (12). Ces résultats font contraindre les biopsies chirurgicales dans un contexte aigu. Au sein de notre institution, les biopsies chirurgicales sont pratiquées dans un contexte stable et jamais dans un contexte aigu.

Scénario 2: Le pathologiste est sollicité afin de diagnostiquer une exacerbation aigue selon les critères diagnostiques.

Dans ce contexte, l'analyse du liquide de LBA joue un rôle central. En effet, elle permet de mettre en évidence des lésions de DAD en révélant une hémorragie alvéolaire avérée ou occulte, une desquamation pneumocytaire, la présence de polynucléaires et de membranes hyalines (Figure 1). L'aspect de BOOP est beaucoup moins spécifique en cytopathologie qu'en histologie. En effet, l'analyse du liquide de LBA permet de mettre en évidence un profil non spécifique comportant une alvéolite lymphocytaire, un rapport CD4/CD8 diminué, une augmentation des PNN et une augmentation des PNE (Figure 2). L'analyse du LBA permet également d'éliminer une infection évidente bactérienne à Bacilles de Koch, virale à Herpes Simplex Virus ou Epstein Barr Virus, mycotique ou parasitaire (10).

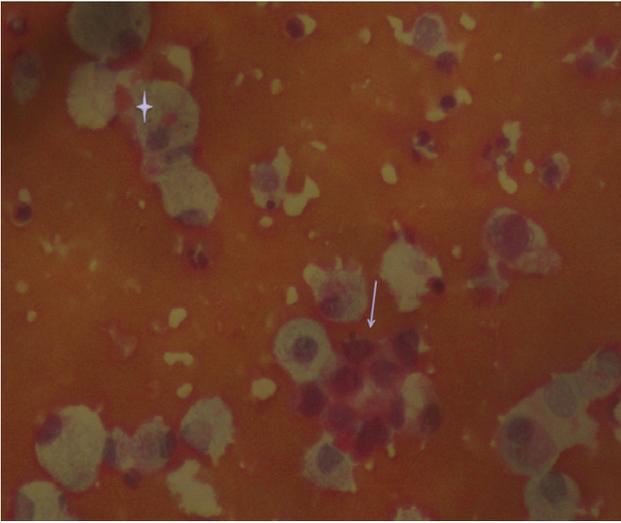


Figure 1: Lavage broncho-alvéolaire avec un aspect en faveur d'un dommage alvéolaire diffus fait d'une hémorragie alvéolaire active avec des lésions d'érythrophagocytose étoile) et une desquamation pneumocytaire (flèche) (HE x 400).

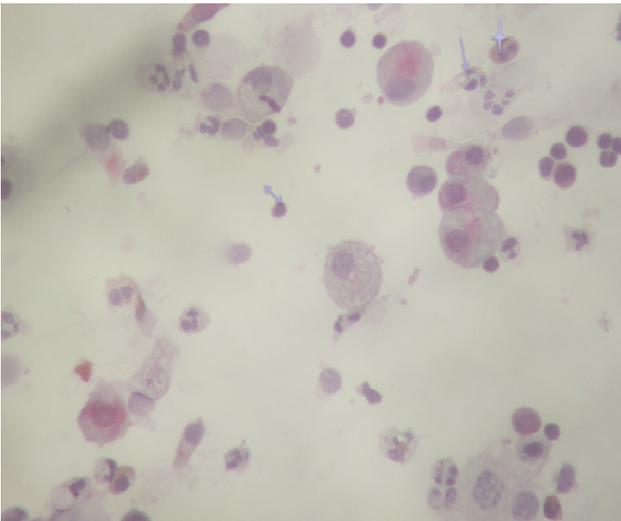


Figure 2: Lavage broncho-alvéolaire avec un aspect en faveur d'une pneumonie organisée fait d'une alvéolite lymphocytaire (flèche double sens), polynucléose neutrophile (flèche) et une légère polynucléose à éosinophiles (étoile) (HE x 400).

Scénario 3: le diagnostic d'exacerbation aigue sur une PID est retenu mais on recherche une cause occulte. La recherche d'une infection occulte nécessite le recours à des techniques spécialisées de culture et de PCR (13, 14, 15). La plupart des auteurs ont rapporté l'absence d'association avec les infections à chlamydia, EBV, HHV8 et CMV. Le LBA peut mettre en évidence une exposition à des métaux lourds, une pollution atmosphérique qui peut être à l'origine de l'épisode aigu. Un reflux gastro-oesophagien occulte a également été

mis en cause par certains auteurs et démontré par Lee et al dans une publication à propos du dosage de la pepsine dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (16, 17). Cependant, dans cette publication, les auteurs n'ont pas tenu compte des possibles régurgitations lors de l'épisode d'exacerbation aigue. Dans ces cas là, l'élévation du dosage de pepsine ne serait pas le primum movens mais plutôt une conséquence de l'épisode d'exacerbation aigue.

CONCLUSION

L'exacerbation aigue des pneumopathies interstitielles diffuses pose de réels problèmes diagnostiques et étiologiques. L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire joue un rôle clé dans le diagnostic positif et étiologique. De plus, il semble occuper un rôle important dans les perspectives de recherche. En effet, certains modèles mettant en scène les cascades physiopathologiques à l'origine de ces épisodes ont été élaborés et pourraient dans l'avenir améliorer la prise en charge de ces épisodes (18)

Références

1. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, Kagouridis K, Triantafyllidou C, Tsangaris I, Roussos C. Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations-unraveling Adriadne's thread. *Critical care* 2010;14:14-246.
2. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in 3 cases. *Chest* 1993;103:1808-1812
3. Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, Sumikawa H, Colby TV, Kono M, Hashimoto D, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Suda T, Chida K. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open* 2013;3:e003132.
4. Luppi F1, Cerri S, Taddei S, Ferrara G, Cottin V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review. *Intern Emerg Med.* 2015;10(4):401-11
5. Hozumi H1, Nakamura Y, Johkoh T, Sumikawa H, Colby TV, Kono M, Hashimoto D, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Suda T, Chida K. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open.* 2013;13:3(9)
6. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TF, Lasky JA, Loyd JE, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2008;32:170-174.
7. Hyzy R, Huang S, Myers J, Flaherty K, Martinez F. acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:1652-58.
8. Vannella KM, Moore BB. Viruses as co-factors for the initiation of exacerbation of lung fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2008;1:2.
9. Rotolo N1, Imperatori A, Dominioni L, Facchini A, Conti V, Castiglioni M, Spanevello A. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015 14;32(3):251-8.
10. Noma S, Matsuyama W, Mitsuyama H, Suetsugu T, Koreeda Y, Mizuno K, et al. Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment. *Intern Med* 2007;46:0117.
11. Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011;66(1):61-5.
12. Park JH1, Kim DK, Kim DS, Koh Y, Lee SD, Kim WS, Kim WD, Park SI. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(6):1115-9.
13. Saito M1, Hatakeyama S2, Wakabayashi Y1, Yanagimoto S1, Takemura T3, Yotsuyanagi H. A pathologically proven case of adult-onset HIV-related lymphocytic interstitial pneumonia with acute exacerbation treated with steroid and antiretroviral therapy. *J Infect Chemother.* 2015;19
14. Ushiki A1, Yamazaki Y2, Hama M3, Yasuo M4, Hanaoka M5, Kubo K6.)Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 15;183
15. Wootton SC1, Kim DS, Kondoh Y, Chen E, Lee JS, Song JW, Huh JW, Taniguchi H, Chiu C, Boushey H, Lancaster LH, Wolters PJ, DeRisi J, Ganem D, Collard HR. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jun 15;183(12):1698-702.
16. Lee JS1, Song JW, Wolters PJ, Elicker BM, King TE Jr, Kim DS, Collard HR. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;39(2):352-8.
17. Johansson KA1, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, Kim DS, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J.* 2014;43(4):1124-31.
18. Kimura T1, Nojiri T2, Hosoda H3, Shintani Y4, Inoue M4, Miyazato M5, Okumura M4, Kangawa K5. Exacerbation of bleomycin-induced injury by lipopolysaccharide in mice: establishment of a mouse model for acute exacerbation of interstitial lung diseases†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(4):e85-91