



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE

Pneumopathie organisée cryptogénique : biopsie et corticoïdes sont-ils constamment utiles ?

Do all cryptogenic organizing pneumonias require lung biopsy and steroid treatment?

B. Godbert^{a,*}, C. Clement-Duchêne^a,
D. Regent^b, Y. Martinet^a

^a Service de pneumologie, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex, France

^b Service de radiologie, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex France

Reçu le 27 août 2008 ; accepté le 30 octobre 2009

MOTS CLÉS

Pneumopathie organisée cryptogénique ;
Biopsie ;
Diagnostic ;
Stéroïdes ;
Récidive

Résumé

Introduction. – Une biopsie pulmonaire est recommandée pour affirmer le diagnostic de pneumopathie organisée cryptogénique (POC). Cependant, le contexte particulier de la coexistence d'un tableau clinique évocateur, d'un signe du « halo inversé » et de foyers migrateurs de condensation alvéolaire au scanner, est extrêmement évocateur. Les corticoïdes sont recommandés mais les rechutes et les complications de ce traitement sont fréquentes, alors que la POC est le plus souvent bénigne et d'évolution favorable et identique, avec ou sans traitement.
Observation. – Une patiente présentant une POC, dont le diagnostic a été posé selon les règles clinoradiologiques que nous proposons, est suivie dans notre service. Le traitement corticoïde a permis une spectaculaire évolution clinoradiologique, mais le traitement c'est rapidement compliqué. Depuis, la patiente refuse tout traitement. Après 2,5 ans de suivi, il existe une rechute radiologique mais la patiente reste asymptomatique.

Conclusion. – Nous soumettons l'idée selon laquelle l'utilité d'une biopsie pulmonaire et des corticoïdes peut être discutée dans le contexte bien particulier d'un tableau clinique compatible et peu symptomatique, et de la coexistence d'un signe du « halo inversé » et de foyers migrateurs de condensation alvéolaire. En dehors de ce contexte précis, la biopsie pour confirmer le diagnostic de la grande majorité des POC reste indispensable.

© 2010 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cryptogenic

Summary

Introduction. – Diagnostic guidelines recommend a lung biopsy to make the diagnosis of cryptogenic organizing pneumonia (COP). However, in some cases, in the presence of a typical clinical

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : b.godbert@chu-nancy.fr (B. Godbert).

organizing pneumonia;
Biopsy;
Diagnosis;
Steroids;
Relapse

picture, the diagnosis can be made without histological proof: the combination of a "reversed halo sign" and migratory areas of patchy alveolar consolidation on the CT-scan is strongly suggestive. Steroids are the recommended treatment, but relapses and complications of steroids occur frequently whereas the morbidity of COP is usually low and the evolution is often the same with or without treatment.

Case report. — We report the case of a 51 year old woman with mild COP. The diagnosis was made according to the clinico-radiological criteria that we propose, without any formal histological proof. Treatment consisted of a short course of steroids, which led to spectacular clinical and radiological improvement but was withdrawn due to poor tolerance. The patient refused further treatment but clinical progress was favourable. After a follow-up period of 2.5 years a CT-scan showed evidence of a radiological relapse but the patient remained asymptomatic.

Conclusion. — In this article, we do not attempt to prove that lung biopsy and steroid treatment are unnecessary in the management of COP, but we would like to propose that, in some situations with the coexistence of a "reversed halo sign" and migratory areas of patchy consolidation on the CT-scan, in the context of a typical clinical presentation and mild symptoms, the usefulness of lung biopsy and steroid treatment is debatable.

© 2010 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La pneumopathie organisée cryptogénique (POC) a été décrite comme entité clinicopathologique il y a plus de 20 ans [1]. Les principales caractéristiques cliniques sont un début sub-aigu avec une toux, une fièvre et une dyspnée modérées, quelques crépitations à l'auscultation, et de multiples foyers de condensations alvéolaires, souvent migrants, en imagerie thoracique [2,3]. Les sociétés savantes recommandent une preuve histologique et un traitement par corticoïdes. L'histologie est caractérisée par la présence de tissu de granulations dans les espaces alvéolaires distaux [1]. Quand aucune cause n'est retrouvée, le terme cryptogénique est alors justifié. Nous décrivons le suivi d'une patiente, chez qui le diagnostic de POC a été retenu, sans preuve histologique, dans un contexte clinico-radiologique typique. La patiente reste asymptomatique depuis plus de trois ans, en l'absence de traitement, mais la pathologie est radiologiquement évolutive. Cela suggère que pour des patients sélectionnés, la biopsie pulmonaire et les corticoïdes ne soient pas absolument nécessaires, sous réserve d'une surveillance rapprochée.

Cas clinique

En octobre 2005, une patiente de 51 ans consulte son médecin pour une toux, une fièvre et une dyspnée de stade 1 NYHA, qu'elle présente depuis un mois. Elle ne présente aucune symptomatologie ORL, musculaire, articulaire ou cutanée.

Plusieurs années auparavant, elle aurait consulté un pneumologue pour une « pneumopathie interstitielle pulmonaire ». Aucune information concernant le diagnostic étiologique retenu pour cet événement n'a pu être retrouvée. Ses antécédents sont marqués par un rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance, une maladie de Basedow traitée par carbimazole et iode-131 en 1985 et une infection dentaire traitée par antibiotiques en juillet 2005. Elle n'a jamais fumé. Elle était secrétaire et est sans activité

professionnelle au moment de la consultation initiale. Ses activités de loisir ne semblent pas exposantes à d'éventuels aérocontaminants.

L'examen physique ne retrouve que quelques crépitations et l'absence d'hippocratisme digital. Les examens dermatologique, neurologique et cardiovasculaire sont normaux. Les symptômes s'améliorent transitoirement grâce à une courte cure de tétracycline prescrite par son médecin. En novembre 2005, elle est adressée à un pneumologue qui réalise diverses investigations: la biologie sanguine standard est normale, excepté une discrète élévation de la protéine C réactive à 40 mg/L. Il n'y a pas d'éosinophilie sanguine. La procalcitonine est à un taux normal. Les sérologies chlamydia et mycoplasme et l'antigénurie légionella sont négatives. Les IgE totales et anti-aspergillaires sont à des taux normaux. Les sérologies de poumon d'éleveur d'oiseaux et de poumon de fermier n'ont pas été dosées en raison de l'absence d'exposition à de tels aérocontaminants. La recherche des anticorps antinucléaires et des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires est négative. Des opacités alvéolaires bilatérales, à prédominance péri-bronchovasculaires et sous pleurales (Fig. 1) et un signe du « halo inversé » (Fig. 2) sont présents sur le premier scanner. La fibroscopie bronchique est normale. Les recherches microbiologiques exhaustives dans le lavage bronchio-alvéolaire (LBA) sont négatives. La formule du LBA est composée de 93 % de macrophages, de 8 % de lymphocytes et de 1 % de neutrophiles. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ne retrouvent qu'une discrète baisse de la diffusion du CO : le volume expiratoire maximal par seconde est à 2,3l (95 %), la capacité vitale forcée est à 3l (105 %), la capacité pulmonaire totale est à 4,5l (96 %), le coefficient de diffusion du CO est à 75 %. Un traitement par amoxicilline/acide clavulanique est introduit ne permettant qu'une amélioration transitoire de la symptomatologie. Le contrôle scanographique met en évidence une migration des opacités alvéolaires (Fig. 3).

La patiente nous est adressée en décembre 2005 devant la persistance des symptômes. Le diagnostic de POC est fortement suspecté en raison du tableau clinique, des EFR

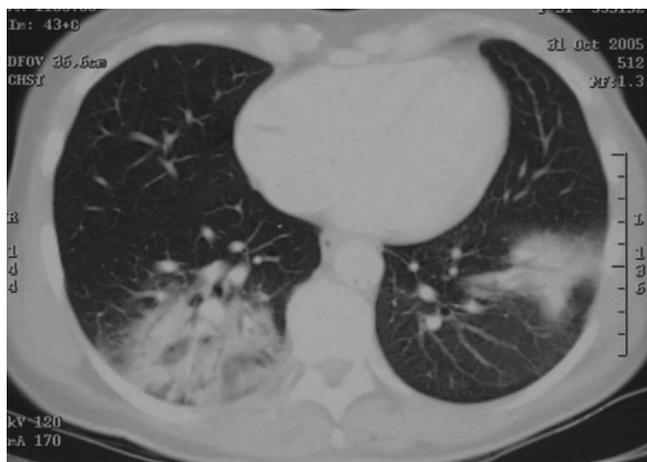


Figure 1. Scanner thoracique en coupe coronale: foyers de condensation alvéolaire avec bronchogrammes aériques prédominants en péri-bronchovasculaire et aux lobes inférieurs (octobre 2005).

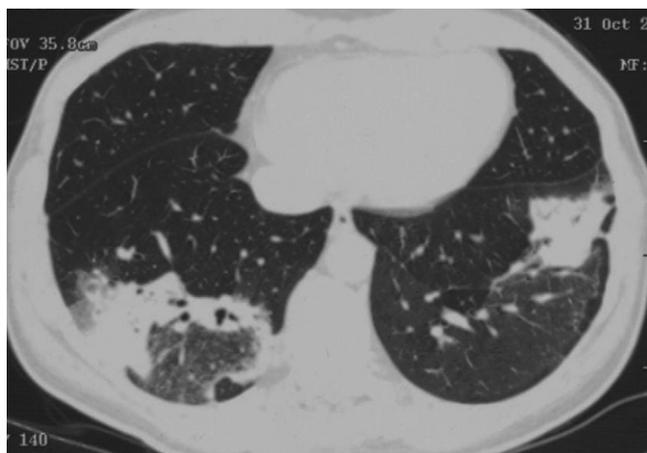


Figure 2. Scanner thoracique en coupe coronale: foyers de condensation alvéolaire avec bronchogrammes aériques et signe du « halo inversé » (octobre 2005).



Figure 3. Scanner thoracique en coupe coronale: foyer de condensation alvéolaire apparaissant dans une nouvelle zone et nettoyage des zones initialement pathologiques, témoignant du caractère migrateur de ces foyers de condensation (décembre 2005).



Figure 4. Scanner thoracique en coupe coronale: résorption de l'ensemble des foyers de condensation (avril 2006).

peu perturbées et stables, et des signes radiologiques associant des opacités alvéolaires migratrices et un signe du « halo inversé » sur les deux scanners dont nous disposons (Fig. 1–3) [1]. En raison du contexte clinoradiologique typique et de la symptomatologie très modérée, aucune nouvelle fibroscopie, LBA ou biopsie pulmonaire n'est à nouveau proposée et le diagnostic de pneumopathie organisée (PO) est retenu sans preuve histologique. En l'absence de cause retrouvée, la PO est qualifiée de cryptogénique. Le traitement par prednisone (1 mg/kg par jour) permet une spectaculaire amélioration des symptômes et une résorption complète des anomalies scanographiques (Fig. 4). Malheureusement, un syndrome cushingoïde et des vertiges très invalidants apparaissent après quatre semaines de traitement. La patiente diminue progressivement le traitement de son propre chef, pour l'interrompre en mai 2006, et refuse tout autre traitement (macrolides). Au total le traitement corticoïde a été poursuivi cinq mois.

La patiente ne présente plus aucun symptôme depuis mai 2006, cependant des opacités alvéolaires sont réapparues, migratrices d'un scanner à l'autre (Fig. 5), ainsi qu'un signe du « halo inversé » sur les deux derniers scanners (août

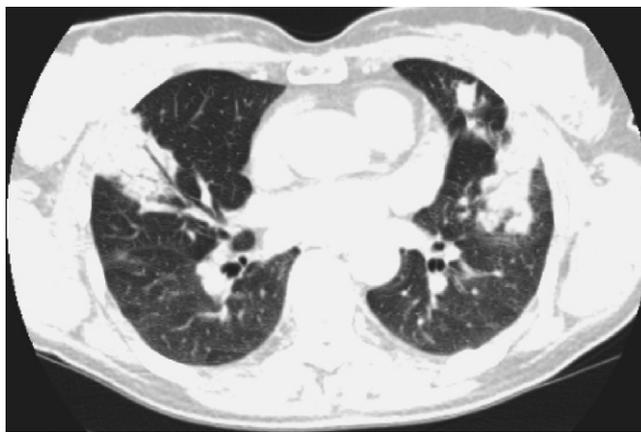


Figure 5. Scanner thoracique en coupe coronale: rechute scanographique avec réapparition de quelques foyers de condensation (août 2006).

Tableau 1 Hypothèses diagnostiques lorsqu'un signe du « halo inversé » et/ou des foyers migrateurs de condensation alvéolaire sont présents au scanner.

Type de pathologie	CT-scan	
	Signe du « halo inversé »	Opacités alvéolaires migratrices
Pneumopathie organisée cryptogénique [3,4]	+	+
Granulomatose lymphomatoïde [6]	+	+
Paracoccidioïdomycose [8]	+	–
Pneumopathie à éosinophiles [9,10]	–	+
Vascularites pulmonaires et hémorragies alvéolaires [3,5,11,12]	–	+
Inhalations récidivantes [5]	–	+
Carcinome bronchiolo-alvéolaire [5]	–	–
Lymphome [5]	–	–
UIP/NSIP	Présentation clinique non correspondante	
DAD	Présentation clinique non correspondante	

UIP : *usual interstitial pneumonia* ; NSIP : *non specific interstitial pneumonia* ; DAD : *dommage alvéolaire diffus*.

2007 et septembre 2008) (Fig. 6). En l'absence de symptôme, et en raison de l'opposition de la patiente à toute reprise d'investigations, aucun examen supplémentaire n'a été réalisé depuis la prise en charge initiale.

Discussion

Cette observation correspond à la description classique de la POC : toux, fièvre modérée, dyspnée discrète [1,2] et présence de foyers migrateurs de condensation alvéolaire

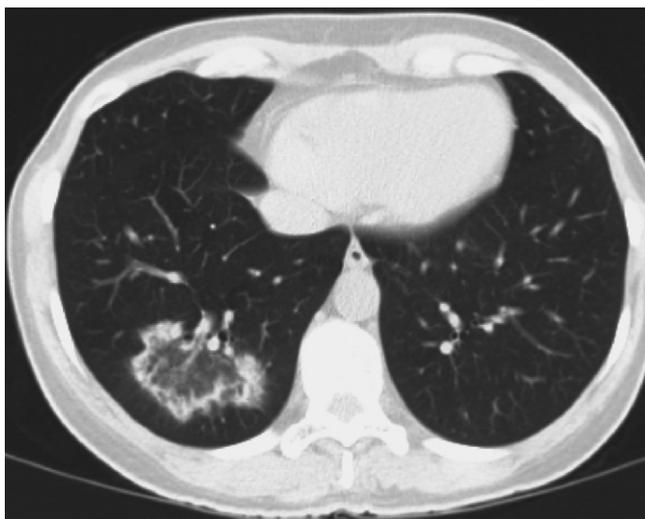


Figure 6. Scanner thoracique en coupe coronale : réapparition du signe du « halo inverse » (août 2007).

et d'un signe du « halo inversé » au scanner [3,4]. Les EFR étaient peu perturbées et une évolution clinique et radiologique spectaculaire a été observée dès l'introduction du traitement par corticoïdes. Comme chez une proportion importante de patients présentant cette pathologie, une rechute est survenue à l'arrêt des corticoïdes. Cette rechute était uniquement scanographique : aucun symptôme n'est réapparu depuis l'arrêt du traitement et les EFR sont restées peu perturbées. Ainsi cette pathologie s'est avérée bénigne comme dans la plupart des cas de POC.

Les sociétés savantes internationales (ATS/ERS) recommandent une preuve histologique pour établir le diagnostic de POC [5]. Sur le plan anatomopathologique, les diagnostics différentiels de la POC comprennent le dommage alvéolaire diffus (DAD), les pneumopathies interstitielles desquamatives (PID), la pneumopathie interstitielle commune (*usual interstitial pneumonia* [UIP]), la pneumopathie interstitielle non spécifique (*non specific interstitial pneumonia* [NSIP]) [5]. Les principaux diagnostics différentiels radiologiques de la POC sont le carcinome bronchiolo-alvéolaire, les lymphomes pulmonaires, les vascularites, la sarcoïdose, la pneumopathie chronique à éosinophiles et les causes infectieuses [5]. Le signe du « halo inversé » et le caractère migrateur de foyers de condensation alvéolaire sont décrits individuellement dans d'autres pathologies, mais, à notre connaissance, l'association de ces deux signes, dans l'état actuel des publications, ne peut correspondre qu'à deux diagnostics : la POC et la granulomatose lymphomatoïde [6] (Tableau 1). Le halo inversé, initialement décrit par Kim et al., correspond radiologiquement à une zone de verre dépoli ayant grossièrement une forme de « disque », entourée par une zone de condensation formant au moins trois quarts de cercle [3]. D'après Voloudaki et al., la

partie centrale du « disque », en verre dépoli, correspond histologiquement à un aspect d'inflammation des septas inter-alvéolaires et à des débris cellulaires dans les espaces intra-alvéolaires. La partie dense périphérique correspond à un tissu granulomateux des espaces péri-alvéolaires [7]. Cordier décrit la pathogénèse de la PO comme une agression de la paroi alvéolaire suivie d'une cicatrisation comparable à celle d'une plaie cutanée [2]. L'étape de cicatrisation se déroulerait en trois phases. La première serait caractérisée par la formation de clusters fibrino-inflammatoires (fibrine, lymphocytes, polynucléaires et mastocytes), la seconde serait caractérisée par la formation de bourgeon fibro-inflammatoires. Au cours de cette phase, la fibrine et les cellules inflammatoires seraient moins abondantes et seraient remplacés par des fibroblastes provenant de l'interstitium et proliférant. Un réseau de réticuline prendrait place dans l'espace extracellulaire et dans le même temps une prolifération de cellules alvéolaires permettrait une récupération *ad-intégrum* de l'unité alvéolaire au terme du phénomène de cicatrisation. La troisième et dernière phase du processus d'organisation serait caractérisée par la formation de bourgeons fibrotiques matures, constitués de fibroblastes et de myofibroblastes et caractérisée par la production de divers types de collagènes et de protéoglycanes [2]. Ainsi pour expliquer la pathogénèse du halo inversé, on peut imaginer une agression des parois alvéolaires de proche en proche de façon centripète suivie d'une cicatrisation également centripète : les lésions les plus anciennes périphériques correspondraient aux bourgeons fibrotiques matures (phase 3) et la partie centrale en verre dépoli correspondrait à la phase 1 (mise en place des clusters inflammatoires). Le signe du « halo inversé » n'est décrit que dans peu de pathologies. Kim et al. l'ont observé dans 19% des cas de POC sur une série de 31 patients [3]. Ils ont par ailleurs analysé l'incidence de ce signe dans des pathologies pouvant avoir des caractéristiques radiologiques similaires comme la granulomatose de Wegener, le carcinome bronchiolo-alvéolaire, les pneumopathies chroniques à éosinophiles et le syndrome de Churg et Strauss, concluant que le signe du « halo inversé » n'a jamais été décrit dans ces pathologies [3]. Cependant, le signe du « halo inversé » a déjà été décrit dans d'autres pathologies : la granulomatose lymphomatoïde par Benamore et al. et dans 10% des paracoccidioïdomycoses par Gasparetto et al. [6,8]. Cependant, à notre connaissance, l'existence de foyers de condensation alvéolaire migrateurs n'a jamais été décrite dans les paracoccidioïdomycoses, et dans cette pathologie, il existe souvent des adénopathies périphériques et des signes digestifs et cutanés d'accompagnement non décrits dans la POC.

En outre, pris isolément, les foyers migrateurs de condensation alvéolaire sont décrits dans le syndrome de Loeffler, les autres pneumopathies à éosinophiles et les aspergilloses bronchopulmonaires allergiques [9,10], les pneumonies lupiques [11], la POC, la granulomatose de Wegener [12] et le syndrome de Churg et Strauss, les pneumopathies d'inhalation répétées, et la granulomatose lymphomatoïde [6], mais le signe du halo inversé n'a jamais été décrit dans ces pathologies, excepté dans la granulomatose lymphomatoïde [6].

Cependant, la granulomatose lymphomatoïde est une maladie très rare (500 cas rapportés dans la littérature) et

l'altération de l'état général est souvent plus profonde. [6].

Ainsi l'existence concomitante d'un signe du « halo inversé » et de foyers migrateurs de condensation alvéolaire, dans un contexte clinique typique, est extrêmement évocatrice du diagnostic de POC.

Actuellement, le seul traitement recommandé consiste en une corticothérapie de longue durée. Avec ce traitement, les signes cliniques et radiologiques s'améliorent souvent rapidement mais les rechutes clinico-radiologiques sont fréquentes dès l'arrêt du traitement et les effets indésirables sont fréquents et parfois sévères. La durée optimale de traitement n'est actuellement pas bien établie, mais un an est souvent recommandé [2]. Pour éviter ces effets indésirables, le Germop a proposé une durée de traitement plus courte, avec une décroissance progressive sur six mois [2]. En dépit de cette stratégie, les complications sévères restent fréquentes, ainsi que les rechutes : Lazor et al. ont étudié rétrospectivement les rechutes chez 48 patients traités pour une POC selon les recommandations du Germop, 58% des patients ont présenté une rechute et 27% des patients ont présenté deux rechutes ou plus [13]. Une ou plusieurs complications sévères sont survenues chez 25% des patients. La survenue de rechutes ne se traduisait pas par une augmentation de la morbidité ou de la mortalité, illustrant le caractère bénin de cette pathologie, et suggérant que l'abstention thérapeutique puisse être une option en cas de symptomatologie discrète et en l'absence de retentissement fonctionnel respiratoire.

Conclusion

Quand la présentation clinique est compatible et peu sévère, et que coexistent aux scanners un signe du « halo inversé » et des opacités migrateurs de condensation alvéolaire, nous suggérons que la biopsie ne soit pas systématique pour le diagnostic de POC. Cependant, en dehors de ce contexte précis, la biopsie pour le diagnostic de la grande majorité des POC reste indispensable. De même si la symptomatologie est fruste et sans retentissement sur les EFR, après discussion et accord éclairé du patient, nous suggérons que l'abstention thérapeutique soit une option, si un suivi régulier est assuré par un pneumologue expérimenté.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Epler GR, Colby TV, Mcloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152–8.
- [2] Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:422–46.
- [3] Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: Diagnostic implication. *Am J Roentgenol* 2003;180:1251–4.
- [4] Bravo Soberon A, Torres Sanchez MI, Garcia Rio F, Sanchez Almaraz C, Parron Pajares M, Pardo Rodrigues M.

- High-resolution computed tomography patterns of organizing pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2006;42:413–6.
- [5] American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277–304.
- [6] Benamore RE, Weisbrod GL, Hwang DL, Bailey DJ, Pierre AF, Lazer NM, Maimon N. Reversed halo sign in lymphomatoid granulomatosis. *Br J Radiol* 2007; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [7] Voloudaki AE, Bouros DE, Froudarakis ME, Datsis GE, Apostolaki EG, Gourtsoyiannis NC. Crescentic and ring-shaped opacities. Ct features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Acta Radiologica* 1996;37:889–92.
- [8] Gasparetto EL, Escuissato DL, Davano T, de Cerqueira EM, Souza Jr AS, Marchiori E, et al. Reversed halo sign in pulmonary paracoccidioidomycosis. *Am J Roentgenol* 2005;184:1932–4.
- [9] Yeon JJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, et al. Eosinophilic lung diseases: A clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics* 2007;27:617–39.
- [10] Kline JN, Hunninghake GW. Pneumopathies d'hypersensibilité et infiltrats pulmonaires à éosinophiles. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Larry Jameson J. Harrison (Eds.), *Principes de médecine interne, traduction française de la 16^e édition américaine* 2006:1516–21.
- [11] Nakamura K, Hirakata M, Fujii T, Yoshida T, Mimori T, Mukai M, et al. *Ryumachi* 1995;35:9–14.
- [12] Cordier JF, Valeyre D, Guillemin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener granulomatosis, a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906–12.
- [13] Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune I, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:571–7.