

# Pneumopathie organisée

La pneumopathie organisée (anciennement «bronchiolite oblitérante et pneumonie en voie d'organisation») a été progressivement caractérisée ces quinze dernières années. Cette entité est maintenant définie avec précision. Sa forme la plus fréquente, la pneumopathie organisée cryptogénique, appartient au groupe des pneumopathies interstitielles idiopathiques. La maladie débute de manière subaiguë et associe toux, dyspnée, fièvre, asthénie, perte pondérale, râles crépitants et syndrome inflammatoire. Le lavage

broncho-alvéolaire révèle une alvéolite mixte. L'imagerie thoracique montre des opacités alvéolaires plurifocales migratrices. La biopsie pulmonaire révèle des bourgeons conjonctifs comblant les espaces aériens distaux. La réponse à la corticothérapie est généralement spectaculaire. Les rechutes sont fréquentes mais sans gravité. Une variante récemment identifiée est la pneumopathie organisée après radiothérapie pour carcinome mammaire.

## Mots-clés :

- pneumopathie organisée
- bronchiolite oblitérante avec pneumonie en voie d'organisation
- corticostéroïdes
- radiothérapie

## Organising pneumonia

*Organising pneumonia (formerly Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia) has been progressively characterised in the past 15 years, and is now a well-defined entity. Its most common form, named cryptogenic organising pneumonia, belongs to the group of idiopathic interstitial pneumonias. The disease has a subacute onset with cough, dyspnea, fever, fatigue, weight loss, crackles, and an inflammatory syndrome. Bronchoalveolar lavage reveals a mixed pattern alveolitis. Chest imaging shows multiple patchy migratory alveolar opacities. Lung biopsy discloses buds of granulation tissue filling distal airspaces. Response to corticosteroid treatment is usually impressive. Relapses are common but usually benign. A recently identified variant of the syndrome is organising pneumonia following radiation therapy for breast cancer.*

*Med Hyg 2001 ; 59 : 2438-42*

## Introduction

Connue sur le plan histologique depuis un siècle, mais redécouverte il y a une quinzaine d'années comme syndrome clinico-pathologique,<sup>1,2</sup> la pneumopathie organisée (ou bronchiolite oblitérante et pneumonie en voie d'organisation, *Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia*, BOOP) est une forme de réponse inflammatoire et fibroproliférative du parenchyme pulmonaire. Mieux connue de la communauté médicale, cette entité est maintenant souvent évoquée dans le diagnostic différentiel d'opacités pulmonaires. La grande efficacité du traitement corticoïde en fait à première vue un problème facile à résoudre. Des pièges diagnostiques, une évolution parfois inhabituelle, de rechutes fréquentes et les inconvénients d'une corticothérapie prolongée sont toutefois source de difficultés dans la prise en charge.

## Terminologie

L'acronyme «BOOP» introduit en 1985<sup>2</sup> a rapidement été intégré à la terminologie médicale. Il a toutefois été la source d'une confusion entre bronchiolite oblitérante (*Bronchiolitis Obliterans*) et BOOP (*Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia*), qui sont deux entités distinctes sur le plan clinique et histologique. Dans la bronchiolite oblitérante, les lésions sont essentiellement bronchiolaires et le tableau clinique est celui d'une maladie des voies aériennes avec syndrome obstructif. Dans la BOOP, les lésions sont essentiellement alvéolaires, et le tableau est celui d'une maladie des espaces aériens distaux avec léger syndrome restrictif. Le terme de BOOP est peu approprié car il accorde trop d'importance à l'atteinte bronchiolaire, souvent mineure. Il est maintenant remplacé par celui de pneumopathie organisée (*Organising Pneumonia*).

## Tableau clinique

Le tableau clinique de la pneumopathie organisée n'est pas spécifique. Il simule souvent une pneumonie infectieuse et conduit à instaurer une antibiothérapie empirique. C'est l'absence d'efficacité de ce traitement qui fait remettre en question le diagnostic initial et réaliser des examens plus approfondis. La maladie s'installe généralement de manière subaiguë en quelques jours ou semaines avec une toux sèche, une dyspnée, une fièvre, une asthénie, et un amaigrissement. L'auscultation révèle des râles crépitants. Il existe un syndrome inflammatoire biologique. Le lavage broncho-alvéolaire montre typiquement une alvéolite mixte avec une lymphocytose prédominante (20 à 40%) et une légère élévation des polynucléaires neutrophiles (10%) et des éosinophiles (5%). Sur le plan fonctionnel respiratoire, il existe habituellement un léger syndrome restrictif, une diminution de la diffusion du CO et une hypoxémie modérée. La présentation radiologique la plus typique et la plus fréquente (70% des cas) est la *forme plurifocale*, caractérisée par des condensations multiples bilatérales, sous-pleurales, avec un bronchogramme aérien, ou des opacités en verre dépoli.<sup>3</sup> Un élément caractéristique est la disparition spontanée de certaines opacités et l'apparition de nouvelles images dans d'autres territoires, un phénomène décrit par le terme d'opacités «migratrices». Une *forme infiltrante diffuse* survient dans 10 à 20% des cas, et pose le diagnostic différentiel d'une pneumopathie interstitielle. Une *opacité unique* (condensation ou nodule) siègeant le plus souvent aux lobes supérieurs, se voit dans 5 à 10% des cas. Dans cette situation, la suspicion de néoplasie peut conduire à une exérèse chirurgicale et le diagnostic est posé sur la pièce de résection. Plus rarement, la pneumopathie organisée peut prendre l'aspect de nodules multiples, parfois cavitaires.

## Etiologies

La pneumopathie organisée a été associée à de multiples agents étiologiques, schématiquement répartis en trois groupes:<sup>3</sup>

### Cause déterminée

L'infection est une cause fréquente de pneumopathie organisée. Les premières descriptions histologiques ont été faites il y a un siècle sur des autopsies de patients décédés de pneumonie à pneumocoques. Depuis lors, la pneumopathie organisée a été décrite en association avec de nombreuses infections, essentiellement bactériennes, mais aussi virales, fongiques et parasitaires.<sup>3,4</sup> Dans les infections bactériennes, la pneumopathie organisée se présente comme une pneumonie de résolution retardée: malgré le contrôle de l'infection par une antibiothérapie, une réaction inflammatoire autonome et des opacités radiologiques persistent. Les agents infectieux incriminés dans le développement d'une pneumopathie organisée ont été répertoriés.<sup>3,4</sup> De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'une pneumopathie organisée. Une liste exhaustive est disponible sur un site internet consacré aux effets pulmonaires indésirables des médicaments.<sup>5</sup> Des toxiques comme le parquat et un colorant textile en aérosol ont également été incriminés.

### Cause inconnue mais contexte spécifique

Une pneumopathie organisée peut survenir

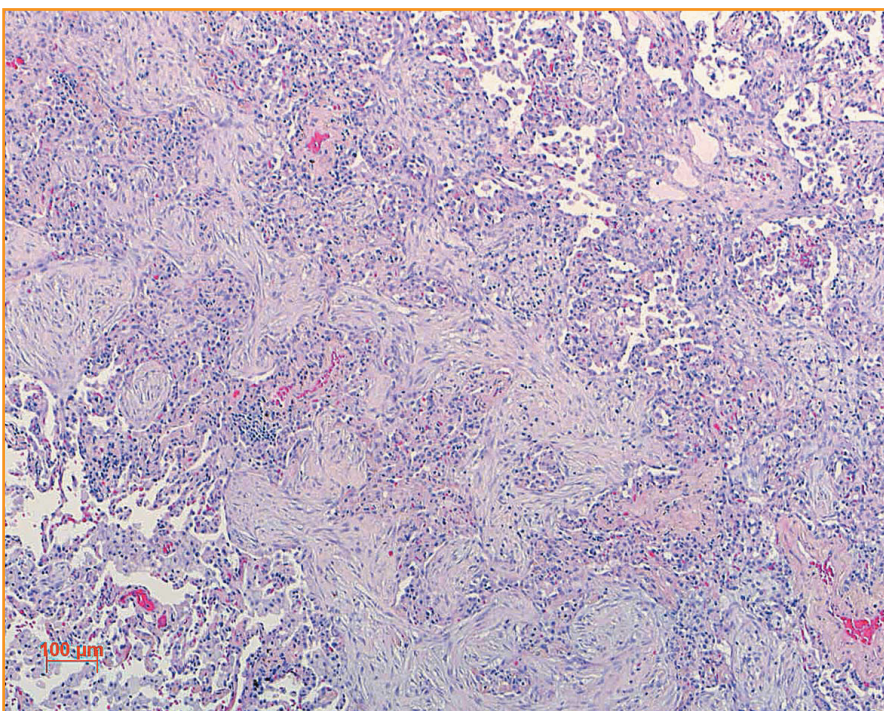
dans le contexte de *connectivites* comme la polyarthrite rhumatoïde, les myopathies idiopathiques inflammatoires ou le syndrome de Sjögren. Ces maladies s'accompagnent fréquemment d'une atteinte pulmonaire, dont la pneumopathie organisée est une expression possible (parmi d'autres comme la fibrose pulmonaire ou la pneumopathie interstitielle non spécifique). Une pneumopathie organisée peut aussi survenir au cours des *syndromes myélo- ou lymphoprolifératifs*, après *transplantation pulmonaire*, etc. Enfin, un syndrome de pneumopathie organisée après *radiothérapie* pour carcinome mammaire a été récemment décrit (cf. plus loin). Une liste des maladies associées au développement d'une pneumopathie organisée est disponible dans la littérature.<sup>4</sup>

### Idiopathique

La majorité des cas de pneumopathie organisée n'a pas de cause identifiable. On parle de pneumopathie organisée cryptogénique (*cryptogenic organising pneumonia*). Cette variante est classée dans le nouveau groupe des pneumopathies interstitielles idiopathiques (*idiopathic interstitial pneumonias*), récemment défini par un consensus international (à paraître). Elle touche typiquement des individus âgés d'environ 50 à 60 ans et se présente avec des opacités plurifocales migratrices. Il n'existe pas de caractéristique clinique ni radiologique permettant de distinguer la pneumopathie organisée cryptogénique de celle associée à une cause ou un contexte déterminé. Ce diagnostic est donc posé par défaut lorsque la recherche d'une cause reste négative.

## Histologie

Le processus pathologique débute par une lésion (infectieuse, toxique ou de nature inconnue) de l'épithélium alvéolaire et des membranes basales entraînant une exsudation de protéines plasmatiques dans les espaces alvéolaires. L'activation des facteurs de coagulation produit une accumulation intra-alvéolaire de fibrine. Les amas de fibrine sont colonisés par des fibroblastes provenant de l'interstitium pulmonaire. Les fibroblastes prolifèrent et produisent une matrice conjonctive lâche, riche en collagène III et en fibronectine. Ce tissu de granulation s'organise progressivement et devient plus fibreux. Il comble les espaces alvéolaires et épouse leurs contours, sans endommager l'architecture du parenchyme pulmonaire. Il en résulte un aspect de «bourgeons» conjonctifs endoalvéolaires (fig. 1) qui constitue la lésion histologique élémentaire de la pneumopathie organisée. Il s'agit toutefois d'une lésion non spécifique, qui peut se rencontrer comme phénomène accessoire dans d'autres processus pathologiques. Ainsi, dans les cancers pulmonaires opérés, des lésions histologiques de pneumopathie



**Fig. 1. Aspect histologique de pneumopathie organisée.**

Les espaces aériens sont comblés par des bourgeons de tissu conjonctif composé de fibroblastes, collagène et cellules inflammatoires. Au voisinage, d'autres espaces alvéolaires sont préservés. (Source: Dr J.-C. Pache, Département de pathologie, Hôpitaux universitaires de Genève).

organisée sont trouvées au voisinage du tissu tumoral dans près de 40% des cas.<sup>6</sup> Des aspects de pneumopathie organisée peuvent aussi se voir à titre de lésion accessoire dans la granulomatose de Wegener, la pneumopathie d'hypermensibilité, la pneumopathie interstitielle non spécifique, etc. Le diagnostic histologique de pneumopathie organisée nécessite donc que les bourgeons conjonctifs soient la lésion principale, et l'absence d'argument en faveur d'un autre diagnostic.

## Diagnostic

La pneumopathie organisée est un syndrome clinico-pathologique associant: 1) un tableau clinique et radiologique, et 2) une lésion histologique. Ces éléments ne sont pas spécifiques isolément et c'est leur combinaison qui permet le diagnostic. L'imagerie apporte une information utile, mais des opacités parenchymateuses multifocales peuvent se voir dans d'autres diagnostics comme la pneumonie chronique idiopathique à éosinophiles, le carcinome bronchiolo-alvéolaire ou le lymphome pulmonaire. Le lavage broncho-alvéolaire est souvent évocateur mais ne permet pas un diagnostic de certitude. L'obtention d'une preuve histologique est donc généralement recommandée. Une biopsie pulmonaire transbronchique peut suffire à poser le diagnostic de pneumopathie organisée si le tableau radioclinique est typique. Dans le cas contraire, une biopsie pulmonaire chirurgicale est généralement nécessaire. La plus grande taille de ce prélèvement permet de vérifier que les bourgeons fibroblastiques endo-alvéolaires sont bien la lésion principale, et non un élément accessoire au cours d'un autre processus pathologique. Un diagnostic de pneumopathie organisée sans preuve histologique devrait être une exception, et devrait être remis en question si l'évolution est inhabituelle.

## Traitement

Une caractéristique de la pneumopathie organisée cryptogénique est sa sensibilité spectaculaire au traitement corticoïde. En général, une amélioration radioclinique franche survient en l'espace de quelques jours (fig. 2, A et B). La corticothérapie est généralement poursuivie durant six à douze mois à doses décroissantes, mais il n'existe pas de consensus quant à la posologie de prednisone ni la durée optimale du traitement<sup>2,7</sup> et des effets secondaires du traitement surviennent chez 25% des patients.<sup>8</sup> Pour tenter d'améliorer la prise en charge, un schéma thérapeutique standardisé a récemment été proposé.<sup>8</sup> La comparaison rétrospective de quatorze patients ayant reçu ce traitement standardisé avec trente-quatre patients traités par

d'autres schémas n'a révélé aucune différence en termes d'efficacité du traitement, de délai de guérison, ni de pronostic. En revanche, la dose cumulée de prednisone après une année était nettement moindre dans le groupe ayant reçu le traitement standardisé.<sup>8</sup> L'intérêt de ce schéma réside donc dans l'épargne corticoïde, pour un résultat thérapeutique similaire.

Dans la pneumopathie organisée associée à une cause ou un contexte déterminés, la réponse au traitement corticoïde est moins bien caractérisée. Le pronostic pourrait être moins bon que dans la forme cryptogénique.<sup>9</sup> Le schéma thérapeutique standard est probablement applicable dans la majorité des cas mais n'a pas été formellement étudié. Il est possible que le type d'agent causal (limité dans le temps lors d'une infection aiguë, ou persistant lors d'une connectivité) influence aussi la réponse au traitement corticoïde. Dans les cas sévères, des bolus de corticoïdes ou un traitement immunosuppresseur ont été utilisés, mais leur efficacité n'est pas clairement établie.

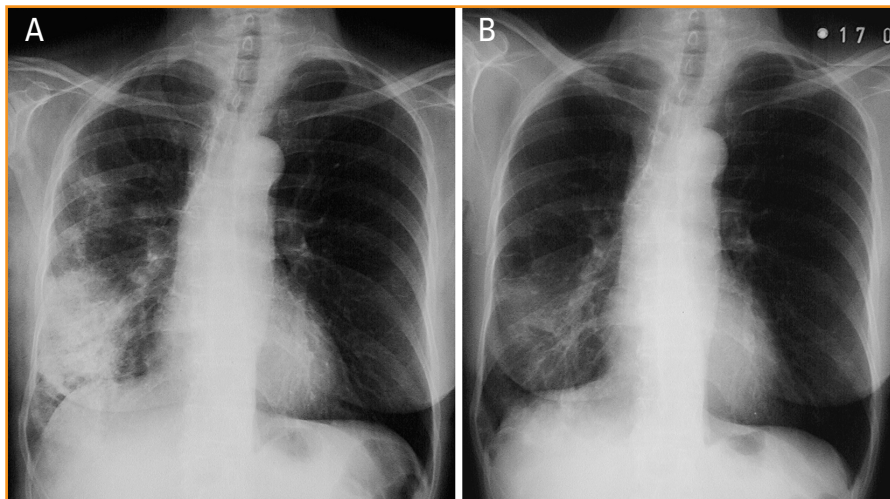
## Evolution

L'évolution sous traitement est généralement très favorable, avec normalisation radiologique et fonctionnelle. Dans une minorité de cas, des séquelles fibreuses peuvent persister. Rarement, la pneumopathie organisée peut prendre la forme d'une atteinte parenchymateuse diffuse sévère avec insuffisance respiratoire aiguë, et peut entraîner le décès malgré le traitement corticoïde. Le mécanisme par lequel les corticoïdes entraînent la disparition rapide du tissu conjonctif endo-alvéolaire n'est pas élucidé, mais certaines métalloprotéinases<sup>10</sup> et/ou des phénomènes d'apoptose<sup>11</sup> pourraient y jouer un rôle.

Bien qu'habituellement très corticosensible, la pneumopathie organisée cryptogénique est caractérisée par de fréquentes rechutes à la décroissance ou l'arrêt de la corticothérapie. Dans une série de 48 cas,<sup>8</sup> une ou plusieurs rechutes sont survenues chez 58% des patients, essentiellement au cours de la première année. Au moment de la rechute, la majorité des patients étaient encore sous corticothérapie pour l'épisode initial. Cette analyse a permis de définir le cadre habituel de survenue des rechutes. Une rechute survenant à des doses élevées de corticoïdes (> 20 mg/jour de prednisone) ou très à distance de l'épisode initial (> 1 an) devrait éveiller l'attention et faire reconsidérer le diagnostic de pneumopathie organisée, en particulier si une preuve histologique n'a pas été obtenue initialement. En effet, d'autres maladies peuvent se présenter avec un tableau clinique similaire et répondre partiellement au traitement corticoïde (granulomatose de Wegener, lymphome pulmonaire). Cette étude a aussi montré que

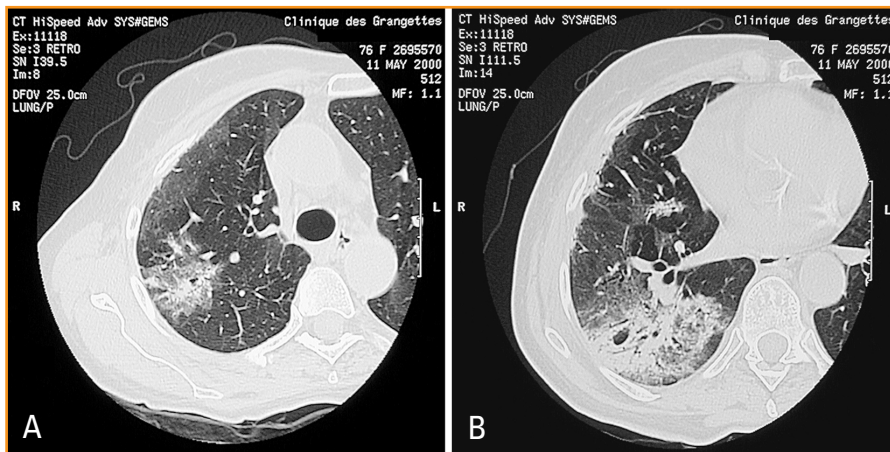
## Bibliographie

- 1 Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. *Q J Med* 1983; 207: 382-94.
- 2 Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-8.
- 3 Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000; 55: 318-28.
- 4 Wright L, King TE. Cryptogenic organizing pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia): An update. *Clinical Pulmonary Medicine* 1997; 4: 152-8.
- 5 Groupe d'Etudes de la pathologie pulmonaire iatrogène. Pneumotox on line. The drug-induced lung diseases. Disponible sur <http://www.pneumotox.com> (accédé le 8.10.2001)
- 6 Barroso E, Aranda I, Rodriguez-Paniagua M, et al. Frequency and clinicopathologic features of organizing pneumonia adjacent to lung cancer. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl. 33): 526s.
- 7 King TE. Bronchiolitis. In: Schwarz MI et King TE. *Interstitial lung disease*. Hamilton: B.C. Decker, 1998; 645-84.
- 8 Lazor R, Vandevienne A, Pelletier A, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: Characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 571-7.
- 9 Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1323-9.
- 10 Suga M, Iyonaga K, Okamoto T, et al. Characteristic elevation of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1949-56.
- 11 Lappi-Blanco E, Siono Y, Paakko P. Apoptotic activity is increased in the newly formed fibromyxoid connective tissue in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Lung* 1999; 177: 367-76.
- 12 Crestani B, Valeyre D, Roden S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1929-35.



**Fig. 2. Pneumopathie organisée après radiothérapie pour carcinome mammaire.**

A : condensation parenchymateuse lobaire inférieure droite et opacités mal délimitées du lobe supérieur droit. Après quinze jours d'antibiothérapie, l'aspect radiologique était inchangé. B : après cinq jours de corticothérapie, régression importante des opacités parenchymateuses.



**Fig. 3. Pneumopathie organisée après radiothérapie pour carcinome mammaire.**

A : discrète opacité rectiligne en verre dépoli dans la région sous-pleurale antérieure droite, correspondant au champ tangentiel d'irradiation mammaire. Condensation parenchymateuse du lobe supérieur droit, hors du champ d'irradiation (pneumopathie organisée). B : volumineuse condensation parenchymateuse lobaire inférieure droite avec bronchogramme aérique (pneumopathie organisée).

## Pneumopathie organisée après radiothérapie pour carcinome mammaire

La survenue d'une pneumopathie organisée a été récemment décrite chez des femmes traitées par radiothérapie pour carcinome mammaire<sup>12,13</sup> et surviendrait chez 2 à 3% des patientes irradiées.<sup>14,15</sup> Il s'agit de femmes d'environ 60 ans traitées par tumorectomie ou mastectomie suivie d'une chimiothérapie ou une hormonothérapie et d'une radiothérapie d'environ 50 Gy sur le site tumoral (incidences tangentielles) et les aires ganglionnaires homolatérales. Le tableau clinique est identique à celui de la pneumopathie organisée cryptogénique et débute en moyenne quinze semaines après le début de l'irradiation. Le cliché thoracique montre une ou plusieurs opacités alvéolaires (fig. 2A) migratrices. Contrairement à la pneumonie actinique classique, limitée au champ d'irradiation, la pneumopathie organisée s'étend hors du champ d'irradiation (fig. 3, A et B) et atteint fréquemment le poumon controlatéral. Le lavage broncho-alvéolaire révèle une alvéolite mixte typique. L'évolution est rapidement favorable sous traitement corticoïde (fig. 2, A et B). Malgré la survenue de rechutes, la guérison complète est habituelle. Curieusement, cette variante de pneumopathie organisée n'a été décrite que chez des femmes irradiées pour carcinome mammaire, et non des individus des deux sexes irradiés pour d'autres types de tumeurs, notamment pulmonaires. La particularité des champs d'irradiation (tangentiels) ou le traitement hormonal pourraient jouer un rôle.

En résumé, les progrès récents dans le domaine de la pneumopathie organisée ont concerné une révision de la terminologie, l'insertion du concept dans une classification précise, l'identification d'une nouvelle cause importante (radiothérapie mammaire), un effort de standardisation du traitement et une meilleure compréhension du phénomène des rechutes. Un traitement précoce permet peut-être de réduire les rechutes, et nécessite que l'hypothèse d'une pneumopathie organisée soit envisagée plus précocement devant un tableau clinique compatible. Des progrès restent à faire dans la compréhension des mécanismes de formation des lésions et leur résolution sous traitement. ■

13 Arbetter KA, Prakash UBS, Tazelaar HD, et al. Radiation-induced pneumonitis in the «nonirradiated» lung. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 27-36.

14 Takigawa N, Segawa Y, Saeki T, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: Radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 751-5.

15 Morita S, Miwa S, Tsukamoto K, et al. The incidence of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl. 33): 220s.

les rechutes n'étaient pas dues à des doses insuffisantes de prednisone. En revanche, un traitement tardif de l'épisode initial pourrait favoriser leur survenue.<sup>8</sup> Une légère élévation des enzymes hépatiques pourrait aussi constituer un prédicteur des rechutes. Toutefois, la survenue de rechutes n'a apparemment pas d'effet sur la morbidité ni la mortalité, et n'est donc pas un élément pronostique défavorable dans la pneumopathie organisée cryptogénique.<sup>8</sup>

### Implications pratiques

- La bronchiolite oblitérante et la BOOP sont deux entités différentes
- La BOOP est maintenant appelée pneumopathie organisée (organising pneumonia)
- Lors d'une pneumonie d'allure infectieuse ne répondant pas à une antibiothérapie, une pneumopathie organisée doit être évoquée dans le diagnostic différentiel
- Des opacités radiologiques migratrices sont suggestives d'une pneumopathie organisée
- Après radiothérapie pour carcinome mammaire, des opacités radiologiques survenant hors du champ d'irradiation sont évocatrices d'une pneumopathie organisée

### Adresse de l'auteur :

Dr Romain Lazor  
Division de pneumologie  
Hôpitaux universitaires de Genève  
1211 Genève 14  
Romain.Lazor@hcuge.ch

## Mise au point

**Pneumopathie organisée**

R. Lazor

*Med Hyg 2001 ; 59 : 2438-42*

La pneumopathie organisée (anciennement «bronchiolite oblitérante et pneumonie en voie d'organisation») a été progressivement caractérisée ces quinze dernières années. Cette entité est maintenant définie avec précision. Sa forme la plus fréquente, la pneumopathie organisée cryptogénique, appartient au groupe des pneumopathies interstitielles idiopathiques. La maladie débute de manière subaiguë et associe toux, dyspnée, fièvre, asthénie, perte pondérale, râles crépitants et syndrome inflammatoire. Le lavage broncho-alvéolaire révèle une alvéolite mixte. L'imagerie thoracique montre des opacités alvéolaires plurifocales migratrices. La biopsie pulmonaire révèle des bourgeons conjonctifs comblant les espaces aériens distaux. La réponse à la corticothérapie est généralement spectaculaire. Les rechutes sont fréquentes mais sans gravité. Une variante récemment identifiée est la pneumopathie organisée après radiothérapie pour carcinome mammaire.