

LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

J. GUIOT (1), J-L. CORHAY (2), R. LOUIS (3)

RÉSUMÉ : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une entité nosologique appartenant à la famille des pneumopathies interstitielles diffuses (PID), ces dernières représentant un groupe d'environ 200 pathologies différentes, pour la plupart orphelines. Depuis peu, plusieurs thérapeutiques émergent ce qui rend impératif un diagnostic précoce et précis de la fibrose pulmonaire idiopathique.

MOTS-CLÉS : *Pathologie interstitielle pulmonaire - Fibrose - Fibrose pulmonaire idiopathique*

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

SUMMARY : Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is one of the multiple pathologies included in the large family of diffuse interstitial parenchymal lung diseases (IPD). The latter represent a large group of about 200 different diseases, most of which are orphan diseases. Recently, some new therapeutic options have appeared that require an early and accurate diagnosis of pulmonary fibrosis.

KEYWORDS : *Interstitial lung disease - Pulmonary fibrosis - Usual interstitial pneumonia*

INTRODUCTION

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie rare dont l'incidence augmente toutefois avec l'âge. Cette incidence reste imprécise, probablement par manque de fiabilité des critères diagnostiques rétrospectifs; elle peut néanmoins être estimée à 2 à 29 cas/100.000 habitants(1, 2). L'affection se présente sous la forme d'une fibrose pulmonaire progressive évoluant sur un intervalle de temps variable pouvant aller de plusieurs mois à plusieurs années. Elle est limitée à une atteinte pulmonaire et son expression symptomatique est variable. Elle atteint plus fréquemment les hommes, exposés au tabac (> 20 paquets/années). Il existe également certaines formes familiales à transmission probablement autosomique dominante, mais à pénétrance incomplète (3).

L'évolution est typiquement progressive vers une insuffisance respiratoire terminale dans les 5 à 10 ans qui suivent le diagnostic (4). Le développement est généralement entrecoupé d'épisodes d'exacerbations menant à un déclin accéléré de la capacité respiratoire. Le tabagisme influence la survie de manière péjorative.

La plupart des patients décèdent en insuffisance respiratoire, bien que d'autres complications mortelles telles que le cancer bronchique, représentent une minorité de causes de décès (5). Les options thérapeutiques pour les stades avancés restent limitées.

Le but de cette mise à jour est de sensibiliser les praticiens à la recherche et à l'exploration rapide des patients atteints de cette affection, afin de pouvoir ainsi débiter le traitement le plus précocement possible.

ÉTIOPATHOGÉNIE

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'apparition de la fibrose pulmonaire idiopathique (agression par des agents toxiques ou infectieux, troubles régénératifs, génétique,...); le mécanisme précis en reste pourtant toujours inconnu.

Cette entité pathologique est caractérisée par un épaississement des éléments interstitiels pulmonaires (entre la membrane alvéolaire et l'endothélium vasculaire) composé, d'une part, par des cellules inflammatoires et des fibroblastes et, d'autre part, par des cloisons fibreuses de collagène (2).

ANATOMOPATHOLOGIE

L'étude anatomopathologique démontre un aspect hétérogène couplant, à faible grossissement, des images de fibrose cicatricielle avec des modifications architecturales en «rayon de miel» alternant avec des zones parenchymateuses moins atteintes (6). Les lésions sont typiquement sous-pleurales et para-septales. Les cellules inflammatoires y sont peu présentes et se regroupent en infiltrats épars, dits «en grappes». Classiquement sont observés des lymphocytes, et une hyperplasie des pneumocytes de type II et de l'épithélium bronchiolaire. Les zones plutôt fibreuses présentent une majoration de la densité du collagène avec apparition de foyers de prolifération fibroblastiques appelés «fibroblastic foci», considérés comme une unité pathologique typique.

Les zones en «rayon de miel», sont des espaces aériens kystiques et fibreux recouverts d'un épithélium bronchiolaire et rempli de mucine. Les cellules musculaires lisses sont, quant à elles, métaboliques.

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

Sur base d'un prélèvement pulmonaire, ces images anatomopathologiques typiques de pneumopathie interstitielle commune (PIC ou Usual Interstitial Pneumonia en anglais (UIP)) peuvent être retrouvées dans d'autres états pathologiques comme les connectivites, les pneumopathies d'hypersensibilité et certaines pneumoconioses.

SYMPTOMATOLOGIE

Le symptôme le plus commun, et trop souvent banalisé, consiste en une toux sèche, non rythmée durant la journée, et souvent extrêmement invalidante.

D'autres symptômes sont aussi liés à l'insuffisance respiratoire progressive. En effet, la dyspnée d'effort est un élément-clé. Elle présente un caractère lentement progressif expliquant la carence diagnostique dans les premiers stades de la maladie.

La tachypnée est également un symptôme important. En effet, le syndrome restrictif associé à la fibrose pulmonaire réduit la capacité vitale et, donc, l'aptitude d'adaptation de la ventilation à l'effort.

La tachycardie induite par l'effort majore le débit sanguin intra-pulmonaire et réduit le temps de transit des hématies dans les capillaires pulmonaires. Associée au trouble de la diffusion dû à la fibrose, la tachycardie a donc, comme conséquence, une désaturation du sang artériel en oxygène.

EXAMEN CLINIQUE

Le signe clinique-clé, mais non spécifique de la FPI, est, à l'auscultation pulmonaire, la présence de râles fins crépitants dits «Velcro», lesquels prédominent aux bases.

Dans les stades avancés, les patients présentent fréquemment un hippocratisme digital avec cyanose en raison de l'hypoxémie chronique; ils peuvent ensuite développer des signes de décompensation cardiaque droite.

ETUDE RADIOLOGIQUE

La radiographie thoracique est peu utile au diagnostic et peut ne montrer, de manière imprécise, que des signes de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) (fig. 1).

L'examen clé dans la mise au point diagnostique de la FPI est le scanner thoracique en coupes fines (fig. 2). Sont typiquement retrouvées des opacités réticulaires, associées à des



Figure 1. Radiographie de face d'une pathologie interstitielle diffuse compatible avec une UIP : lésions réticulaires et épaississements interstitiels associés à des images en «rayon de miel» prédominant aux bases.

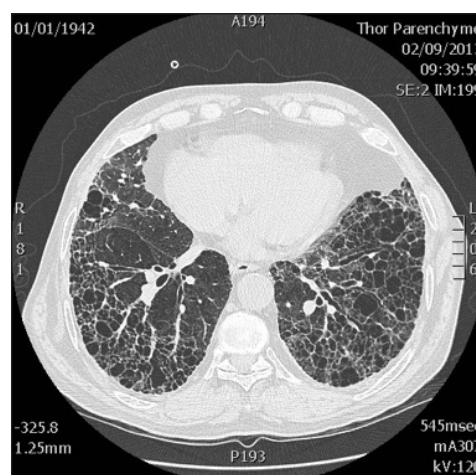


Figure 2. Scanner thoracique typique d'un pattern d'UIP avec une atteinte interstitielle mêlant réticulations et images en «rayon de miel» associées à des bronchectasies de tractions (flèches), à localisation basi-thoracique et sous-pleurale.

bronchiectasies de traction (6, 7). Il existe également des images en «rayon de miel», typiquement en grappes, et formant des cavités kystiques infracentimétriques de même diamètre. Les opacités en «verre dépoli» sont souvent décrites, mais peuvent se retrouver dans de nombreux autres états pathologiques. La distribution lésionnelle est classiquement basi-thoracique et sous-pleurale (périphérique). D'autres anomalies aspécifiques comme des infiltrats micronodulaires, des polyadénopathies peuvent également être retrouvées (tableau I).

D'autres pneumopathies infiltratives fibrosantes, apparaissant dans des contextes pathologiques bien distincts, peuvent mimer une fibrose pulmonaire idiopathique:

- les pneumopathies d'hypersensibilité ayant évolué vers un stade fibreux;

TABLEAU I. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES PROPOSÉS PAR L'ATS*
EN 2011 (2)

FPI (Probable)	FPI Possible	FPI peu probable (1 caractéristique)
Prédominance lésionnelle basale/sous-pleurale	Prédominance lésionnelle basale/sous-pleurale	Prédominance lésionnelle des lobes supérieurs et du lobe moyen/lingula
Pathologie réticulaire	Anomalies réticulaires	Prédominance lésionnelle péri-broncho-vasculaire
Rayon de miel et bronchiectasies de traction	Pas de critères de la colonne 3	Verre dépoli majeur (supérieur aux anomalies réticulaires)
Pas de critères de la colonne 3		Micronodules diffus (bilatéraux, lobes supérieurs)
		Kystes (multiples, bilatéraux, à distance des lésions en «rayon de miel»)
		Atténuation en mosaïque diffuse, Air trapping (bilatéral de au moins 3 lobes)
		Consolidation broncho-pulmonaire d'un ou plusieurs segment(s)/lobe(s)

* American Thoracic Society

- les pneumopathies associées aux connectivites (polyarthrite rhumatoïde et sclérodermie);
- certaines pneumoconioses (asbestose);
- des pneumopathies induites par des toxiques (par exemple, méthotrexate, cordarone);
- le syndrome d'Hermansky-Pudlak (8).
- ...

AUTRES TECHNIQUES D'IMAGERIE

Une autre technique permettant d'affiner l'exploration de la pathologie interstitielle pulmonaire est la réalisation d'un PET-scan corps entier au 18-FDG. En effet, une hyperactivité métabolique est généralement observée chez les patients présentant une PID. La captation du 18-FDG est corrélée à la sévérité de l'atteinte pulmonaire et peut impliquer une modification thérapeutique (9-11). Il existe une fixation plus intense sur les zones de réticulation ou en «rayon de miel» que sur les zones de verre dépoli (9), permettant ainsi une évaluation iconographique plus fine.

De nouveaux travaux démontrent une bonne spécificité de l'étude parenchymateuse pulmonaire centrée sur le collagène et effectuée par

résonance magnétique ou IRM. Cette imagerie permettrait de démontrer la présence d'une fibrose pulmonaire (sur base d'un modèle murin). Son utilité clinique reste encore malgré tout à démontrer (12).

LE BILAN FONCTIONNEL RESPIRATOIRE

Des éléments complémentaires peuvent être recueillis par la réalisation d'un bilan fonctionnel respiratoire complet qui permettra d'évaluer le syndrome restrictif installé (défini par une réduction de la capacité pulmonaire totale en dessous de 80% de la norme) et la chute de la capacité de diffusion du CO (DLCO). Ces paramètres sont très significatifs tant pour le bilan initial que pour le suivi de ces patients. Une diffusion < 40% des valeurs prédites est associée à un accroissement de la mortalité (2). Un déclin semestriel ou annuel de 5-10%, tant de la capacité vitale forcée (CVF, fig. 3) que de la DLCO, prédit aussi une majoration de la mortalité. L'index de Tiffeneau (rapport entre le VEMS ou volume expiré maximal en une seconde et la CVF) est quant à lui normal (voire augmenté), signant l'absence de pathologie obstructive.

Le test de marche de 6 minutes est un élément-clé permettant de quantifier la limitation à l'effort. Il est aussi extrêmement utile dans le suivi de la pathologie et semble être un marqueur pronostique fiable. Une désaturation avec une SaO₂ inférieure à 88% à l'effort est un facteur de mauvais pronostic (13).

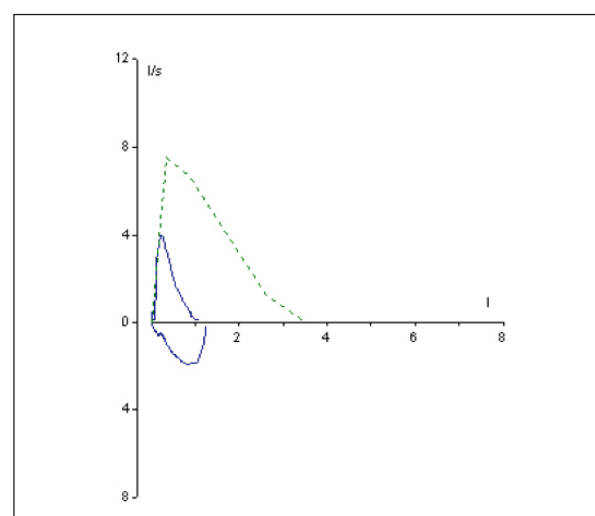


Figure 3. Courbe débit / volume typique d'un patient présentant un syndrome restrictif dans un contexte de FPI (le tracé en pointillé correspond à la courbe expiratoire normale).

FIBROSCOPIE BRONCHIQUE

Le lavage broncho-alvéolaire dans le décours d'une fibroscopie peut être utile, notamment pour exclure d'autres pathologies (infectieuse, pneumopathie d'hypersensibilité). Typiquement, nous retrouvons une hypercellularité modérée dite en mosaïque (pléiomorphe), avec élévation des polynucléaires neutrophiles et des éosinophiles. La richesse cellulaire de la pneumopathie interstitielle commune (UIP en anglais) est moindre que celle de la pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP en anglais). Les biopsies sont également utiles (de manière non systématique), notamment afin de rechercher une autre pathologie sous-jacente.

DÉFINITION CLINIQUE ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ATS*/ERS* 2010 (2)

DÉFINITION CLINIQUE

* ATS : American Thoracic Society

* ERS : European Respiratory Society

Forme spécifique d'une fibrose interstitielle progressive de cause inconnue, apparaissant chez les adultes, limitée au poumon et associée à un pattern radio/histopathologique typique de la FIP.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

1. Exclusion d'une autre cause de PID (pneumopathie d'hypersensibilité, toxique ou associée à une connectivité) (14).

2. Présence d'un pattern radiologique typique.

3. Combinaison spécifique de typicité au CT thorax et à la biopsie pulmonaire.

La fiabilité diagnostique est assurée par une concertation multidisciplinaire (pneumologue, radiologue, pathologiste). La biopsie pulmonaire n'est plus nécessaire au diagnostic dans le cadre des FPI probables (des pattern de FPI typiques) (2, 14, 15), mais elle reste extrêmement utile à la décision thérapeutique en cas de doute diagnostique (FPI possible ou pattern atypique).

BILAN DIAGNOSTIQUE

Les éléments clés du diagnostic sont donc l'anamnèse, un examen clinique compatible avec une FPI, ainsi qu'une imagerie thoracique par scanner avec coupes fines. Les épreuves fonctionnelles respiratoires, le test d'effort et la fibroscopie bronchique complèteront le bilan.

Diverses équipes se sont attelées à rechercher un marqueur biologique à visée tant diagnostique que de suivi. À ce jour, aucun élément n'est suffisamment discriminant pour être utilisé dans la pratique clinique quotidienne.

HISTOIRE NATURELLE

L'âge des patients au moment du diagnostic est classiquement supérieur à 50 ans, avec une prédominance dans la population masculine et chez des fumeurs.

La survie médiane des patients est évaluée à 2-3 ans (16), mais semble être sous-estimée (2). En effet, il existerait plusieurs phénotypes différents de cette pathologie rendant l'histoire clinique variable au cas par cas. Deux éléments pronostiques défavorables sont à prendre en compte : l'emphysème et l'hypertension pulmonaire éventuellement associés à la FPI.

L'évolution, outre son caractère lentement progressif, peut être marquée par des épisodes d'exacerbations aiguës indépendants de tout autre événement (embolie pulmonaire, infection, décompensation cardiaque, pneumothorax,...). Elle se caractérise par une dégradation fonctionnelle avec majoration de l'hypoxémie et de la dyspnée sur environ 1 mois (17).

Le score pronostique le plus facile à utiliser est le «GAP SCORE» (acronyme de Gender, Age, Physiology variables). Il établit un pronostic de survie à 1, 2 et 3 ans (18). Quatre variables sont incluses dans le modèle à savoir le sexe (G), l'âge (A), et la CVF ainsi que la DLco (P). Ce score (ou index) permet d'établir 3 catégories de patients (groupes I, II et III).

- Homme : 1 point, Femme : 0 point.

- Age : < 61 ans : 0 point, 61-65 ans : 1 point, > 65 ans : 2 points.

- Fonction respiratoire :

CVF > 75% des valeurs prédites (VP) : 0 point;

CVF 50-75% VP : 1 point;

CVF < 50% VP : 2 points;

DLco > 55% VP : 0 point;

DLco 36-55% VP : 1 point;

DLco < 36% VP : 2 points.

- Fonction respiratoire non réalisable : 3 points. De 0-3 points : groupe I;

De 4-5 points : groupe II;

De 6-8 points : groupe III.

La mortalité à 1 an est de 5,6%, 16,12% et 39,2% respectivement pour les groupes I, II et III, et à 3 ans de 16,3%, 42,1% et 76,8% respectivement (19).

TRAITEMENT

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement efficace de la FPI. Pendant longtemps, on a erronément proposé des corticoïdes systémiques et des immunosuppresseurs (20) : le traitement classique reconnu antérieurement consistait en une trithérapie (N-acétylcystéine à hautes doses, azathioprine et corticostéroïdes systémiques). Ce traitement apparaît aujourd'hui conduire à un surcroît de mortalité (21). On sait aussi, que même si elle n'est pas associée à un surcroît de mortalité, la N-acétylcystéine administrée seule à haute dose n'a pas d'effet significatif sur la décroissance de la capacité vitale (22). Une nouvelle molécule, la pirfénidone, s'est néanmoins imposée récemment pour ralentir le déclin de la capacité vitale. A ce jour, nous ne pouvons uniquement proposer un traitement par pirfénidone (inhibiteur du TGF- β) que chez les patients présentant une FPI et ayant une capacité vitale forcée (CVF) $\geq 50\%$ et un DLco $\geq 35\%$. Chez ce type de patient, la pirfénidone réduit la morbi-mortalité de la fibrose pulmonaire d'environ 50% (23). En particulier, la pirfénidone réduit le déclin de la capacité vitale, ralentit la perte de capacité à l'effort et tend à réduire la mortalité.

Plusieurs autres nouveautés thérapeutiques sont à l'essai. Un des traitements prometteurs est le nintédanib qui vient de se révéler efficace pour réduire la décroissance de la capacité vitale dans une étude randomisée contre placebo de un an (24). Ce nouveau médicament est un inhibiteur de la tyrosine kinase administré par voie orale et qui agit sur plusieurs voies de signalisation cellulaire.

Si les traitements validés à ce jour permettent certes de ralentir la progression de la maladie, ils ne sont néanmoins pas encore capables de la maîtriser totalement. Il est donc important de référer ces patients, dès le diagnostic, vers une unité de revalidation pulmonaire, et, en fonction de l'âge et des comorbidités, éventuellement vers un centre de transplantation pulmonaire. La supplémentation en oxygène est nécessaire si le patient est hypoxémique. Les vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique sont à considérer.

CONCLUSION

La fibrose pulmonaire idiopathique est une entité rare, de pronostic extrêmement péjoratif et de mode d'entrée frustré. Le diagnostic doit être le plus précoce possible et est basé sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et histologiques discutés de manière pluridisciplinaire. D'autres états pathologiques (principalement les connectivites, les pneumopathies toxiques et les pneumopathies d'hypersensibi-

lité) pouvant mener à des images radiologiques identiques doivent être écartés. Les options thérapeutiques sont encore limitées à ce jour, mais plusieurs traitements prometteurs sont à venir. Dans l'intervalle, ces patients doivent être rapidement adressés aux centres de revalidation pulmonaire et de transplantation pulmonaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, et al.— Idiopathic pulmonary fibrosis – a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC pulm Med*, 2013, **20**, 13-53.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al.— An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement : idiopathic pulmonary fibrosis : Evidence-based Guidelines for diagnosis and management. *Am J Res Crit Care Med*, 2011, **183**, 788-824
3. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al.— Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **172**, 1146-1152.
4. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al.— Mortality from pulmonary fibrosis increased in the united states from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, **176**, 277.
5. Daniels CE, Yi ES, Ryu JH.— Autopsy finding in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2008, **32**, 170.
6. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, et al.— Idiopathic interstitial pneumonias : diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology*, 1999, **211**, 555-560.
7. Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al.— Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology*, 1992, **182**, 337-342.
8. Suzuki T, Li W, Zhang Q, et al.— Hermansky-Pudlak syndrome is caused by mutations in HPS4, the human homolog of the mous light-ear gene. *Nat Genet*, 2002, **30**, 321.
9. Groves AM, Win T, Screaton NJ, et al.— Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease : implications from initial experience with 18-FDG PET/CT.
10. Umeda Y, Demura Y, Ishizaki T, et al.— Dual-time-point 18F-FDG PET imaging for diagnosis of disease type and disease activity in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, **36**, 1121-1130.
11. Meissner HH, SooHoo GW, Khonsary SA, et al.— Idiopathic pulmonary fibrosis : evaluation with positron emission tomography. *Respiration*, 2006, **73**, 197-202.
12. Carava P, Yang Y, Zachariah R, et al.— Molecular Magnetic Resonance imaging of pulmonary fibrosis in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, **49**, 1120-1126.
13. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al.— Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, **168**, 1084-1090.
14. American Thoracic Society; European Respiratory Society.— Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment : international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **161**, 646-664.

15. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al.— The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest*, 1999, **116**, 1168-1174.
16. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al.— Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **164**, 193-196.
17. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al.— Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, **157**, 199-203.
18. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al.— Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, **176**, 636-643.
19. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al.— A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*, 2012, **156**, 684-691.
20. Blaise P, Louis R, Bartsch P.— Les fibroses pulmonaires idiopathiques : nouvelle classification histopathologique et aspects cliniques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 986-990.
21. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, et al.— Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N eng J Med*, 2012, **366**, 1968-1977.
22. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network.— Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*, 2014, **370**, 2093-2101.
23. T.E King, W.Z Bradford, S. Castro-Bernardini, et al.— A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med*, 2014, **370**, 2093-2092.
24. L. Richeldi, R.M. du Bois, G. Raghu, et al.— Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 2071-2082.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège,
Belgique.
Email : R.Louis@chu.ulg.ac.be