

Université Abou Bekr Belkaid

Tlemcen Algérie

FACULTE DE MEDECINE

Dr Benzerdjeb Benaouda



**LA FIBROSE PULMONAIRE
IDIOPATHIQUE**

Présenté par

Dr. Khellout mohammed amine

Examineurs de la thèse :

- Directeur de thèse : Pr Benmanssour
- Jury : Dr Merghache

Signature du directeur de thèse Cachet de la bibliothèque universitaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid

Tlemcen Algérie

FACULTE DE MEDECINE

Dr Benzerdjeb Benaouda



LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

THESE

Pour obtenir le grade de docteur en médecine

Présenté le 10/04/2013 Par

Khellout mohammed amine

Née le 18 mai 1983 à

Tlemcen-Algérie

Examineurs de la thèse :

Directeur de thèse : Pr Benmanssour

Jury : Dr Merghache

Signature du directeur de thèse

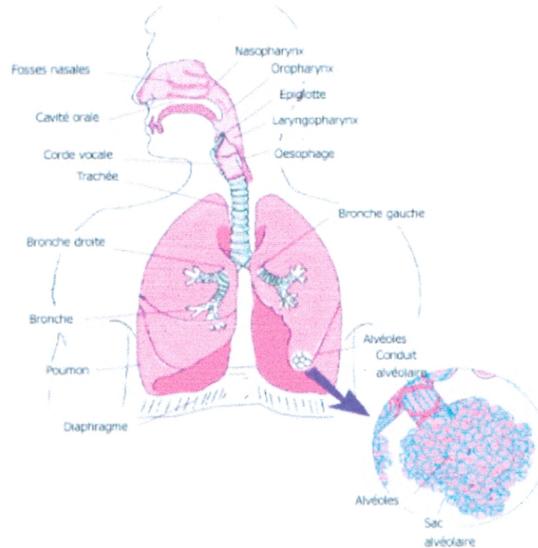
Cachet de la bibliothèque universitaire

Stage Val de
bonne certitude

DR M. BENMANSOUR
Chef de service
Pneumo-pneumo-Allergologue
TLEMCEM

FACULTE DE MEDECINE
Dr Benzerdjeb Benaouda

LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE



Dr. Khellout mohammed amine

2012/2013

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire je remercie ALLAH qui m'aide et me donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de la Faculté de médecine Dr Benzerdjeb Benaouda, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Benmanssour

Je vous suis particulièrement reconnaissant d'avoir accepté de suivre et soutenir ce travail. Votre regard et vos conseils sur ce sujet de thèse j'ai été très précieux. Je vous prie de voir dans ce modeste travail toute l'expression de notre profond respect et de mon immense gratitude.

Au docteur Merghache

Vous avez accepté de diriger ma thèse et m'avez aidé à développer ce sujet. Vous avez été là à chaque instant et répondu présent quand j'en avais besoin. Vous n'avez pas ménagé votre temps pour me permettre de finaliser ce travail.

Merci mille fois et soyez assuré de ma plus grande reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A mes parents

« Ma mère »

Tu m'as secouée, poussée et soutenue tout au long de ce travail. Et je te remercie de l'avoir fait. Je suis aujourd'hui consciente des angoisses,

des peines que j'ai pu te donner, mais je sais que tu as toujours eu confiance en moi.

« **Mon père** *f'imam* »

Qui m'a transmis la passion de la profession, et m'a encouragé à poursuivre dans cette voie exigeante et enrichissante

Je tiens à remercier **ma femmeH**, pour son soutien au quotidien, son écoute et sa patience

A ma famille sœurs et frère Adil « l'Egyptien », A tous mes amis les résidents, les médecins généralistes et les internes, Et à tous les autres que je n'ai pas cités...

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE

- I. INTRODUCTION
- II. EPIDEMIOLOGIE
- III. ETIOLOGIE
- IV. PATHOGENIE
- V. SIGNES CLINIQUES
- VI. EXAMENS COMPLEMENTAIRES
- VII. ANATOMO-PATHOLOGIE
- VIII. HISTOIRE NATURELLE ET PRONOSTIC
- IX. FORMES CLINIQUES
- X. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
- XI. TRAITEMENT
- XII. METHODOLOGIE
- XIII. CONCLUSION

PLAN

- I. INTRODUCTION
- II. EPIDEMIOLOGIE
- III. ETIOLOGIE
 - 1. Anomalies génétiques
 - 2. Anomalies immunologiques
 - 3. Infection virale
 - 4. Autres facteurs étiologiques possibles
 - A. RGO
 - B. Environnement et exposition professionnelle
- IV. PATHOGENIE
 - ❖ CONSEQUENCES PHYSTOPATHOLOGIQUES
 - 1. Modification des paramètres fonctionnels
 - 2. Conséquences
- V. SIGNE CLINIQUE
 - 1. SIGNES GENERAUX
 - 2. SIGNES FONCTIONNELS
 - 3. SIGNES PHYSIQUES PULMONAIRES
 - 4. SIGNES EXTRA-PULMONAIRES
- VI. EXAMENS COMPLEMENTAIRES
 - 1. L'IMAGERIE THORACIQUE
 - A. Radiographie thoracique RT
 - B. Tomodensitométrie haute résolution (TDM HR)
 - C. La scintigraphie
 - 2. EXAMENS BIOLOGIQUES
 - A. Résultats
 - B. Intérêt de la biologie
 - 3. EPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES
 - A. Les volumes pulmonaires
 - B. Echanges gazeux
 - C. Rôle du tabagisme
 - D. Corrélations

E. Intérêt des EFR

4. LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE (LBA)

A. Méthodologie

B. Résultats

C. Intérêt du LBA

5. BIOPSIES PULMONAIRES

A. Biopsie transbronchique (BTB)

B. Biopsies chirurgicales

1) Biopsie à ciel ouvert

2) Biopsie sous thoracoscopie

VII. ANATOMO-PATHOLOGIE

1. ASPECT MACROSCOPIQUE

A. Aspect externe

B. Aspect interne

2. ASPECT MICROSCOPIQUE

A. Modifications histologiques

B. Classification anatomo-pathologique

1) DIP : Pneumopathie interstitielle desquamative

2) UIP : Pneumopathie interstitielle usuelle

3) Stade terminal en rayon de miel

C. Nouvelle classification anatomo-pathologique

1) UIP

2) DIP

3) « Acute interstitial pneumonia » au syndrome de Hamman Rich

4) PINS pneumopathie interstitielle non spécifique

VIII. HISTOIRE NATURELLE ET PRONOSTIC

1. PROGRESSION DE LA MALADIE

2. COMPLICATIONS RENCONTREES AU COURS DE LA FPI

A. Complications cardiaques

B. Embolie pulmonaire

C. Carcinome bronchique

D. Infections pulmonaires

E. Pneumothorax

F. Complications iatrogènes

3. PRONOSTIC

IX. FORMES CLINIQUES

1. LE SYNDROME DE HAMMAN ET RICH

2. LA FORME FAMILIALE

X. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. PLACE DE LA FPI

2. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

A. La clinique

B. Radiologie

C. Biologie

D. EFR

E. Fibroscopie bronchique

F. Les biopsies chirurgicales

3. LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

XI. TRAITEMENT

1. LE TRAITEMENT MEDICAL

A. Les corticoïdes

B. Les immunosuppresseurs / cytotoxiques

1) Le cyclophosphamide (ENDOXAN)

2) L'azathioprine (IMURAN - IMUREL)

3) La ciclosporine A

C. Les anti-fibrotiques

1) La colchicine

2) La D pénicillamine

3) La pirfénidone

D. Autres médicaments

E. Traitement symptomatique associé

2. TRAITEMENT CHIRURGICAL

A. Critères de sélection

1) Du donneur

2) Du receveur

B. Les différents types de greffe

1) Greffe uni pulmonaire : (UP)

2) Greffe bi pulmonaire : (BP)

3) Greffe cardio-pulmonaire: (CP)

4) Leurs indications

C. Complications

D. Résultats

3. DEMARCHE THERAPEUTIQUE

XII. METHODOLOGIE

1. Cadre d'étude

2. Méthode

A. Type d'étude

B. Période d'étude

C. Population d'étude

D. Echantillonnage

E. Support et collecte des données

F. Traitement informatique

3. Résultats

- Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe
- Tableau 2 : Répartition des patients par tranche d'âge
- Tableau 3 : Répartition des patients par mois d'hospitalisation
- Tableau 4 : Tabac et facteurs favorisants
- Tableau 5 : Nombre de paquet années
- Tableau 6 : Répartition des patients selon la durée de séjour
- Tableau 7 : Répartition des patients selon les antécédents
- Tableau 8 : Répartition des patients selon : symptômes et signes cliniques
- Tableau 9 : Répartition des patients selon l'examen complémentaire
- Tableau 10 : Répartition des patients selon la radiographie pulmonaire
- Tableau 11 : Répartition des patients selon l'image de TDM-HR
- Tableau 12 : Examen des autres appareils
- Tableau 13 : Répartition des patients selon évolutions et complications
- Tableau 14 : Répartition des patients selon le traitement médical

4. Commentaires et discussions

XIII. CONCLUSION

I. INTRODUCTION

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie pulmonaire interstitielle fibrosante d'origine inconnue. C'est une des pneumopathies interstitielles diffuses les plus fréquentes, qui touche préférentiellement l'homme de plus de 50 ans. Ses caractéristiques cliniques, radiologiques et fonctionnelles en font une entité à part entière. Sur le plan histologique, elle se caractérise par un mélange d'inflammation et de fibrose au niveau de l'interstitium et des espaces alvéolaires. D'évolution généralement progressive, elle aboutit inexorablement à l'insuffisance respiratoire terminale et à la mort en quelques années.

La première description remonte à 1935 où Hamman et Rich évoquaient une forme rapidement progressive qui porte désormais leur nom. Mais une publication antérieure de Sandoz en 1902 décrivait une forme familiale de la maladie. Dans les années 50, les rapports sur les cas de FPI se multiplient (Scadding, Robin, et Labliner). Dans les années 60, Scadding décrit les caractéristiques de la FPI et en 1975 Liebow propose la terminologie de pneumonie interstitielle dont il décrit cinq catégories histologiques (usuelle, desquamative, lymphoïde, à cellules géantes et bronchiolite oblitérante). Plus tard, l'intérêt pour la FPI se confirme avec les études de Crystal et Turner-Warwick dans les années 80 et les données apportées par la bronchoscopie.

Ces dernières décennies, c'est la pathogénie qui a ravivé l'intérêt porté à la FPI. Encore non élucidée de nos jours, sa meilleure compréhension permettrait d'élaborer de nouvelles thérapeutiques pour cette maladie où jusqu'à présent le traitement, essentiellement constitué par les corticoïdes et immunosuppresseurs, s'avère peu efficace.

II. EPIDEMIOLOGIE

IL N'EXISTE PAS DE DONNÉES FIABLES PERMETTANT DE DÉTERMINER le nombre de personnes atteintes de Fibrose pulmonaire, peut-être en raison du grand nombre de conditions pouvant donner lieu à l'apparition de cette maladie.

La FPI est une des pneumopathies chroniques interstitielles diffuses d'origine inconnue les plus fréquentes.

Les données obtenues en Grande-Bretagne, en Finlande et aux États-Unis permettent d'estimer l'incidence de la fibrose pulmonaire idiopathique entre 6 et 18 cas pour 100 000 habitants, en fonction des critères diagnostiques utilisés.

La FPI est rare chez les enfants. La forme familiale est également très rare.

La FPI est légèrement plus fréquente chez les sujets masculins (=60%)

Son incidence et sa prévalence augmentent avec l'âge. Début en général entre 60 et 70 ans.

FACTEURS FAVORISANTS

- Le tabagisme est un facteur de risque indépendant de la FPI. Jusqu'à 75% des patients atteints sont fumeurs actifs ou anciens fumeurs.
- L'exposition à des poussières, métaux ou solvants organiques, la résidence en milieu agricole (contact avec le bétail) ou urbain pollué, D'où la notion de métiers à risque : peintres, ouvriers de la métallurgie, ouvriers de forêt, blanchisserie, esthéticiens et tous ceux où il existe une inhalation aléatoire de poussières ou produits chimiques.
- L'atopie pourrait être un facteur de risque supplémentaire.

III. ETIOLOGIE

L'origine de la FPI est inconnue mais les scientifiques s'orientent vers trois domaines de recherche : génétique, immunologique et viral.

1. Anomalies génétiques

Trois à cinq pour cent des fibroses idiopathiques seraient des formes familiales. Le mode de transmission usuel est autosomique dominant à pénétrance variable. Différentes mutations touchant des protéines impliquées dans la régulation du métabolisme du surfactant ont été identifiées (apoprotéines B et C du surfactant, protéine ABCA3, facteur de transcription TTF-1) ou des protéines impliquées dans le maintien de la longueur des télomères (*télomerase* reverse transcriptase [TERT], gène codant pour la composante ARN de la télomerase [TERC]). Des mutations de ces enzymes ont également été identifiées dans des formes sporadiques de la maladie.

La présentation clinique des formes familiales de FPI est globalement similaire à celle des formes sporadiques. Cependant, la présentation clinique, tomodensitométrie, et histopathologique est variable entre les familles, et varie une fois sur deux entre les sujet d'une même famille. Dans l'étude la plus large actuellement disponible, portant sur 111 familles, l'aspect histopathologique prédominant était celui de la pneumopathie interstitielle commune (85% des cas) il s'agissait d'une pneumopathie interstitielle non spécifique dans 10% des cas et, plus rarement, d'une pneumopathie organisée idiopathique ou d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) idiopathique inclassable. Le sexe masculin, l'âge et le tabagisme sont des facteurs associés à un risque accru de développer une pneumopathie interstitielle chez les sujets appartenant à une famille atteinte.

2. Anomalies immunologiques

Elles sont évoquées devant présence d'immuns complexes circulants et d'auto-anticorps (Ac anti-nucléaires et facteur rhumatoïde) chez les patients atteints de FPI, même en l'absence de maladie de système associée.

La présence de complexes immuns circulants et au niveau de l'interstitium pulmonaire suggère une stimulation antigénique initiale des Lymphocytes B avec sécrétion d'Ig G, retrouvées à des taux élevés dans le LBA (liquide broncho-alvéolaire) de patient atteint de FPI. Cet antigène est bien sûr inconnu et l'hypothèse d'une maladie auto-immune n'est pas impossible. Les immuns complexes sont retrouvés initialisés dans les macrophages alvéolaires (du LBA) qui, stimulés, relarguent des facteurs chimiotactiques et de croissance.

L'identité anatomo-pathologique entre FPI et fibroses observées lors de maladies auto-immunes soulève aussi l'hypothèse d'une origine immunitaire.

Des études sur l'animal prouvent une possible origine immune de la fibrose pulmonaire : l'injection intraveineuse d'adjuvant de Freud aux lapins et l'installation intra-trachéale d'haptènes à des hamsters préalablement immunisés provoquent l'apparition d'une fibrose interstitielle.

3. Infection virale

Il existe une controverse concernant le rôle d'une infection virale dans le déclenchement et/ou la progression de la FPI, bien que de nombreuses études de microscopie électronique n'aient pas permis de mettre en évidence de particules virales dans le poumon au cours de la présence de cytomégalovirus, d'Epstein-Barr virus et d'herpesvirus humain 8 (HHV-8) chez les patients par rapport à des témoins, les cellules épithéliales semblant être le siège d'une infection chronique.

4. Autres facteurs étiologiques possibles

A. RGO

Devant la constatation que l'introduction d'acide dans le tractus respiratoire provoque une fibrose pulmonaire et que le RGO est impliqué dans divers troubles respiratoires comme l'asthme et la pneumonie, Une étude a été réalisée afin d'établir un éventuel lien entre RGO et la FPI. Elle a retrouvé une augmentation de la prévalence de RGO chez les patients atteints de FPI, faisant du RGO un facteur pathogénique probable de celle-ci.

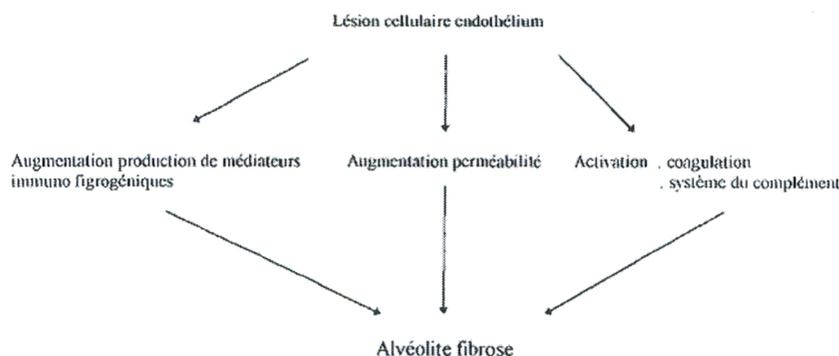
B. Environnement et exposition professionnelle

Sur des données cliniques, épidémiologiques et expérimentales, de nombreux facteurs ont été incriminés, que l'on retrouve principalement dans les travaux agricoles, l'industrie du textile, la fumée de bois, les vapeurs de solvants, les poussières de métaux et minerais, le tabac et les médicaments.

IV. PATHOGENIE

SCHEMA N° 1

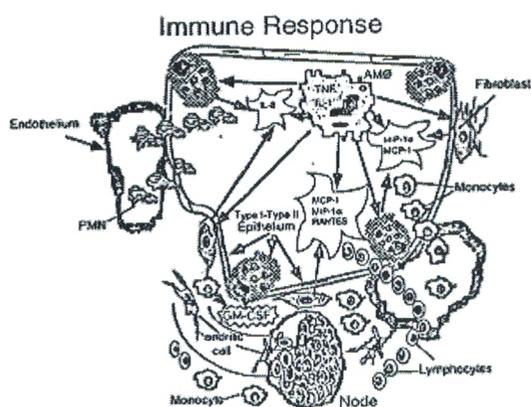
Conséquences d'une lésion cellulaire endothéliale



La physiopathologie de la fibrose pulmonaire idiopathique demeure mal connue. Une dysfonction des cellules épithéliales alvéolaires, dont les origines sont variées (infection virale, fumée de tabac, micro-inhalations acides par reflux gastro-œsophagien, etc.) favorisant la prolifération et l'activation des fibroblastes par l'intermédiaire de différents médiateurs, notamment le *transforming growth factor B* (TGF-B). Une mort épithéliale alvéolaire excessive par apoptose épithéliale alvéolaire semble être un événement physiopathologique précoce dans la physiopathologie de la FPI.

Dans la FP, les myofibroblastes s'accumulent au sein des foyers fibroblastiques en formant des faisceaux. Il n'y a pas de cellule inflammatoire au sein de ces foyers. Les foyers fibroblastiques sont reliés entre eux et forment un réseau organisé à base pleurale, qui semble progresser de façon centripète, de la plèvre vers le centre du poumon, entourés d'un manchon vasculaire dense, le foyer fibroblastique étant lui-même exempt de vaisseaux. Ces fibroblastes sont polyclonaux.

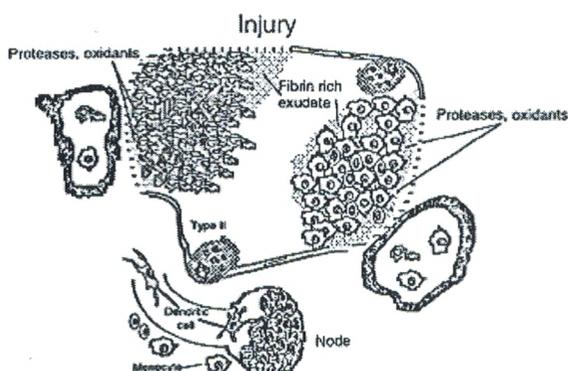
**Pathogénie de la FPI
(d'après C)**



A

A) Réponse immunitaire

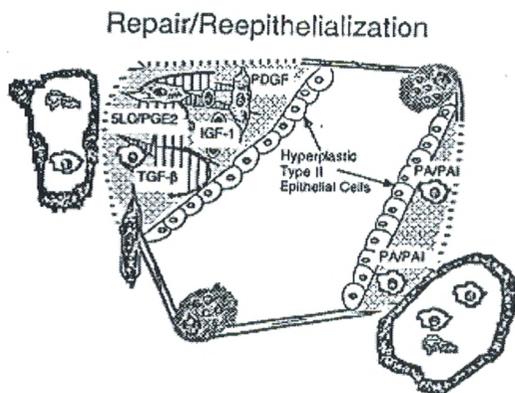
- Initiée par cellules présentatrices d'Ag qui entraînent une expansion clonale lymphocytaire.
- Lymphocytes, macrophages et cellules parenchymateuses activées sécrètent des facteurs chimiotactiques qui attirent les leucocytes dans le parenchyme et les espaces alvéolaires.
- Ces cellules produisent des cytokines qui activent les macrophages



B

B) Lésion

- Les cellules inflammatoires recrutées causent des lésions aux cellules épithéliales et détruisent la lame basale, via la production de protéases et oxydants.
- Il en résulte la formation d'un exsudat riche en fibrine à l'intérieur des espaces alvéolaires



C

C) Réparation

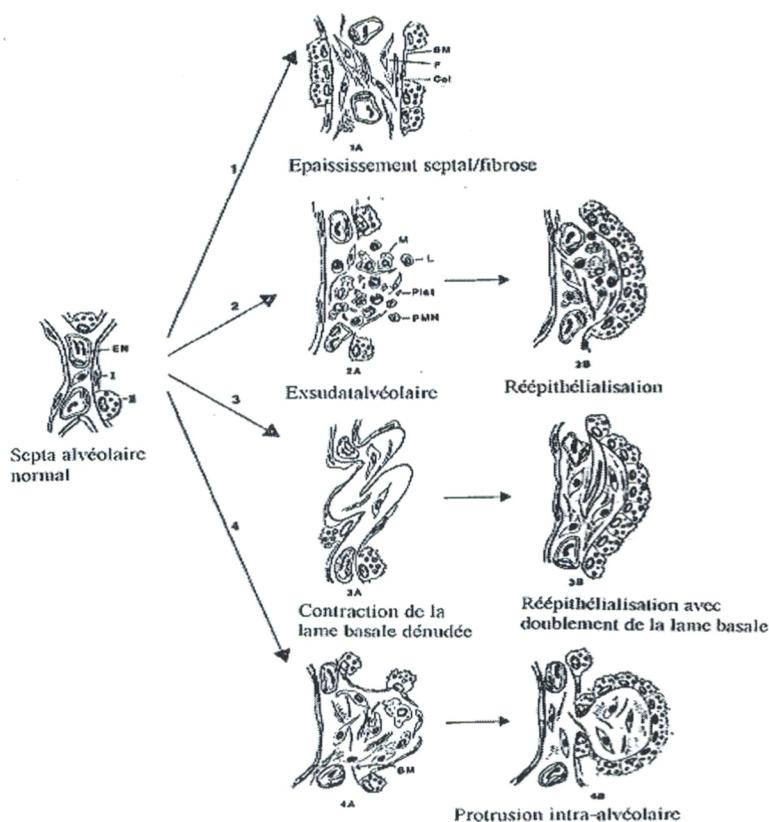
- Une réparation réussie implique l'élimination des protéines plasmatiques rentrées dans l'alvéole grâce à l'activation du plasminogène et le remplacement des cellules épithéliales lésées.
- Quand l'exsudat ne peut être éliminé, les fibroblastes l'enrichissent et y produisent de la matrice sous l'influence de diverses cytokines. Les PII recouvrent cette matrice.

Trois mécanismes aboutissant à l'accumulation pathologique de fibroblastes dans le poumon ont été identifiés, mais le rôle respectif joué par chacun de ces mécanismes reste non quantifié :

- Activation et prolifération d'un pool local de fibroblastes : c'est le mécanisme le plus anciennement identifié ;
- Recrutement de précurseurs circulants ;
- Trans-différenciation de cellules épithéliales en fibroblastes, également appelée transition épithélio-mésenchymateuse.

L'inflammation est habituellement peu marquée dans les phases précoces de la FPI. Cependant, dans les formes évoluées de FPI, il existe une infiltration pulmonaire importante par des lymphocytes T, des lymphocytes B et des cellules dendritiques, à la fois dans les zones de fibrose dense et dans les zones peu fibreuses avec formation de véritables follicules lymphoïdes secondaires. L'activation de cette population cellulaire inflammatoire, par exemple lors d'une infection virale intercurrente, pourrait contribuer à la survenue d'exacerbation de la maladie.

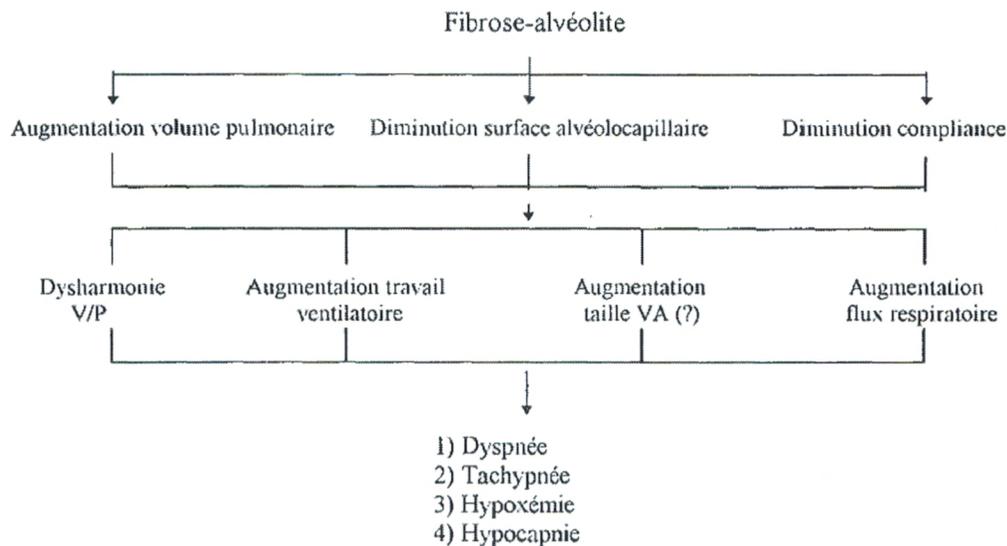
Epithélium alvéolaire et fibrose
(d'après J)



❖ CONSEQUENCES PHYSTOPATHOLOGIQUES

Fonction pulmonaire dans la FPI

(d'après J)



1. Modification des paramètres fonctionnels

1) Augmentation de la perméabilité alvéolaire capillaire

Liée aux lésions des cellules endothéliales et épithéliales et des membranes basales.

Conséquences : œdème et passage de protéines sériques dans les espaces alvéolaires, participation à la fibrogénèse.

2) Diminution de la diffusion en O₂

Les phénomènes fibrotiques aboutissent progressivement à un épaississement de la barrière alvéolocapillaire et à une dysharmonie ventilation/perfusion.

3) Diminution de la compliance pulmonaire

L'accumulation de collagène, et surtout du type I dont les fibres sont plus rigides, entraîne une diminution de la compliance. De même l'accumulation dans l'interstitium d'élastine et GAG contribue à cette diminution.

4) Diminution du volume pulmonaire

Fibrose et alvéolite aboutissent à une réduction du nombre d'unités alvéolocapillaires fonctionnelles.

2. Conséquences

- Hypoxémie

- La dyspnée est partiellement due à l'hypoxémie et la tachypnée apparaît en réponse à l'augmentation du travail respiratoire pour tenter de compenser ces déficits.

- Le parenchyme fibrotique moins compliant pourrait exercer des tractions sur les voies aériennes augmentant alors leur taille et le flux respiratoire

Rôle des cellules inflammatoires dans la physiopathologie de la FPI

(d'après 92)

Cellules	Situation des populations cellulaires	Mécanisme de recrutement	Sécrétions cellulaires	Rôle physiopathologique probable	Facteur pronostique de la formule cellulaire du LBA
Lymphocytes	— Histologie : infiltration notable par lymphocytes T — LBA * : augmentation habituellement modérée, parfois élevée des CD 3	— mal connu — <i>macrophage-derived lymphocyte chemotactic factor</i>	— production d'anticorps avec formation de complexes immuns — (coactivation des macrophages)	— formation de complexes immuns — pérennisation du processus pathologique	— à une lymphocytose élevée correspond une sensibilité plus importante aux corticoïdes
Polynucléaires neutrophiles	Histologie : infiltration très modérée du parenchyme — LBA : augmentation fréquente et importante entre 10 et 20 %	— <i>neutrophil chemotactic factor</i> sécrété par les macrophages	— oxydants : radicaux libres de l'oxygène — protéases	— rôle probable dans la constitution des lésions tissulaires	— une augmentation notable des polynucléaires neutrophiles signe un stade évolué de la maladie
Polynucléaires éosinophiles	— Histologie : rares dans le parenchyme pulmonaire — LBA : augmentation peu fréquente et modérée	— <i>neutrophil chemotactic factor</i> sécrété par les macrophages — (histamine)	— oxydants — protéines : <i>eosinophil cationic protein, major basic protein</i>	— rôle possible dans l'agression tissulaire	— la présence d'un taux important de polynucléaires éosinophiles est de mauvais pronostic
Mastocytes	— Histologie : rares dans le parenchyme pulmonaire — LBA : augmentation très modérée	— non connu	— histamine	— rôle dans la perméabilité capillaire	— non connu
Macrophages	— Histologie : infiltration importante de l'interstitium — LBA : augmentation importante en nombre absolu	— Complexes immuns — <i>lymphocyte-derived chemotactic factor</i> — répllication locale modérée	— fibronectine — PDGF — IGF-1 — oxydants	— rôle limité dans l'agression tissulaire — rôle important dans la réparation tissulaire	— pas de corrélation connue avec le traitement

V. SIGNE CLINIQUE

La FPI se présente généralement de manière insidieuse, avec un délai de plusieurs mois entre le début des symptômes et le diagnostic.

1. SIGNES GENERAUX

Les signes généraux sont rares et l'état général est initialement bien conservé. Il s'altère quand l'insuffisance respiratoire s'installe.

Il existe parfois un syndrome pseudogrippal à la phase initiale.

La fièvre est rare et suggère un autre diagnostic.

En fait les signes généraux se résument essentiellement en une fatigue et une perte de poids, l'amaigrissement témoignant d'une majoration de l'insuffisance respiratoire.

2. SIGNES FONCTIONNELS

Ils sont essentiellement constitués par une dyspnée et une toux apparues quelques mois à quelques années avant le diagnostic.

La dyspnée est le symptôme principal de la fibrose pulmonaire idiopathique. La dyspnée affecte près de 90% des patients au moment du diagnostic et est pratiquement constante au cours de l'évolution. Il s'agit d'une dyspnée d'effort d'installation insidieuse et progressivement croissante pour devenir constante même au repos.

La toux est fréquente et précède souvent le diagnostic de plusieurs mois à plusieurs années. Près de 75% des patients toussent au moment du diagnostic. C'est une toux d'irritation non-productive persistante souvent réfractaire aux anti-tussifs.

Une cyanose, qui est fonction de l'hypoxémie, peut s'observer à l'effort puis au repos au stade avancé de la maladie.

Tachypnée et tachycardie de repos peuvent s'observer à une phase évoluée de FPI.

Enfin, des douleurs thoraciques atypiques sont parfois décrites.

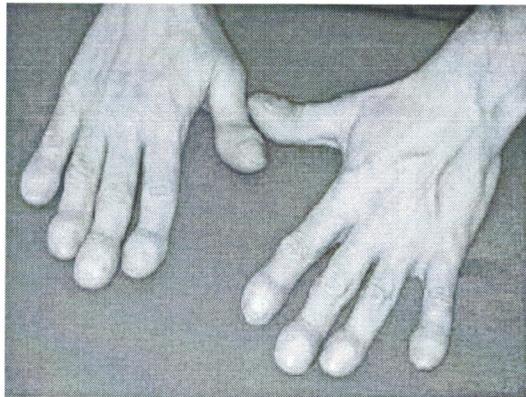
3. SIGNES PHYSIQUES PULMONAIRES

L'auscultation peut être à la limite de la normale au stade précoce.

Puis apparaissent des râles crépitants, détecté chez plus de 80% des patients atteints, typiquement secs en fin d'inspiration et prédominant au niveau des deux bases.

Avec la progression de la maladie, ces crépitants s'étendent vers l'apex pour devenir diffus dans la totalité des deux champs pulmonaires.

4. SIGNES EXTRA-PULMONAIRES



L'hippocratisme digital est très fréquent chez les patients atteints de FPI : 50% à 75%. Il se rencontre aussi bien au stade desquamatif qu'avancé de la maladie.

Des arthralgies, myalgies peuvent être décrites.

L'ostéopathie hypertrophique pulmonaire est rare chez les patients atteints de FPI.

Un syndrome de Raynaud est présent dans certains cas.

Une impuissance peut s'observer, liée à l'hypoxémie qui déprime l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.

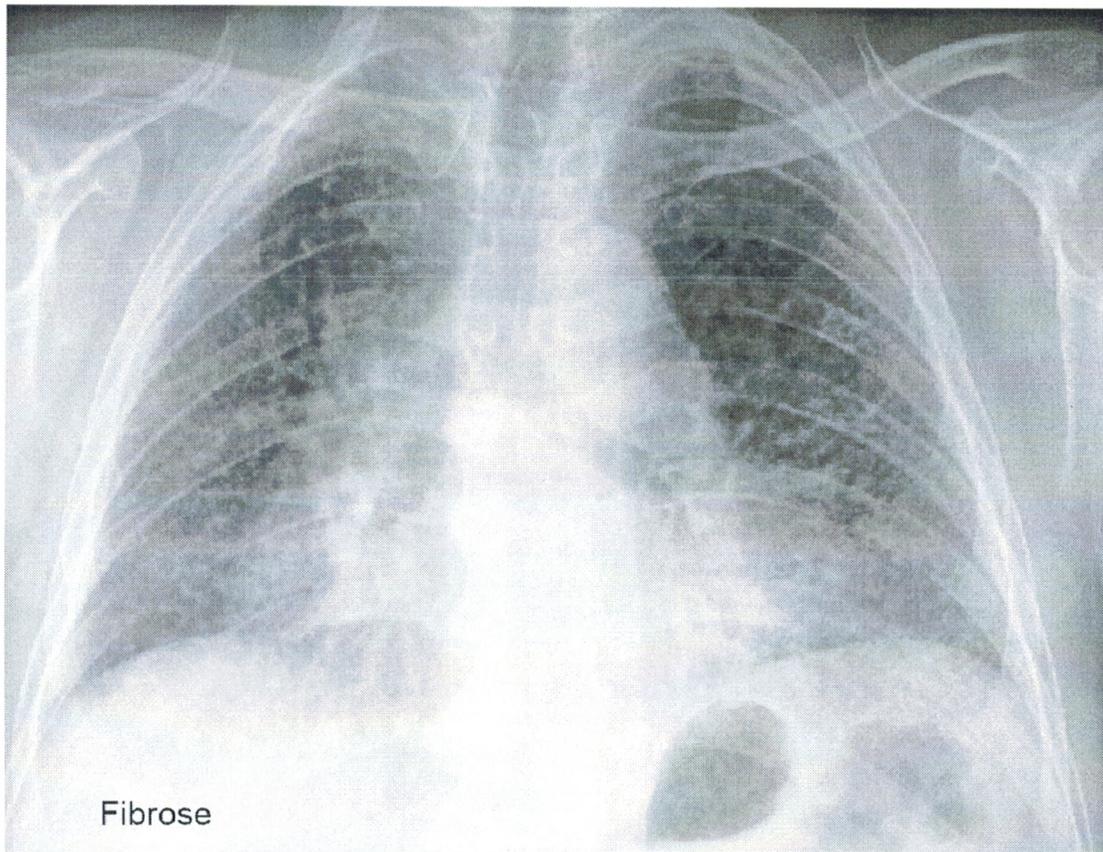
Enfin, à un stade avancé de la maladie, des signes d'HTAP avec IVD peuvent se voir.

La combinaison : râles crépitants fins + hippocratisme digital + dyspnée sans orthopnée est fortement évocatrice du diagnostic.

VI. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1. L'IMAGERIE THORACIQUE

A. Radiographie thoracique RT

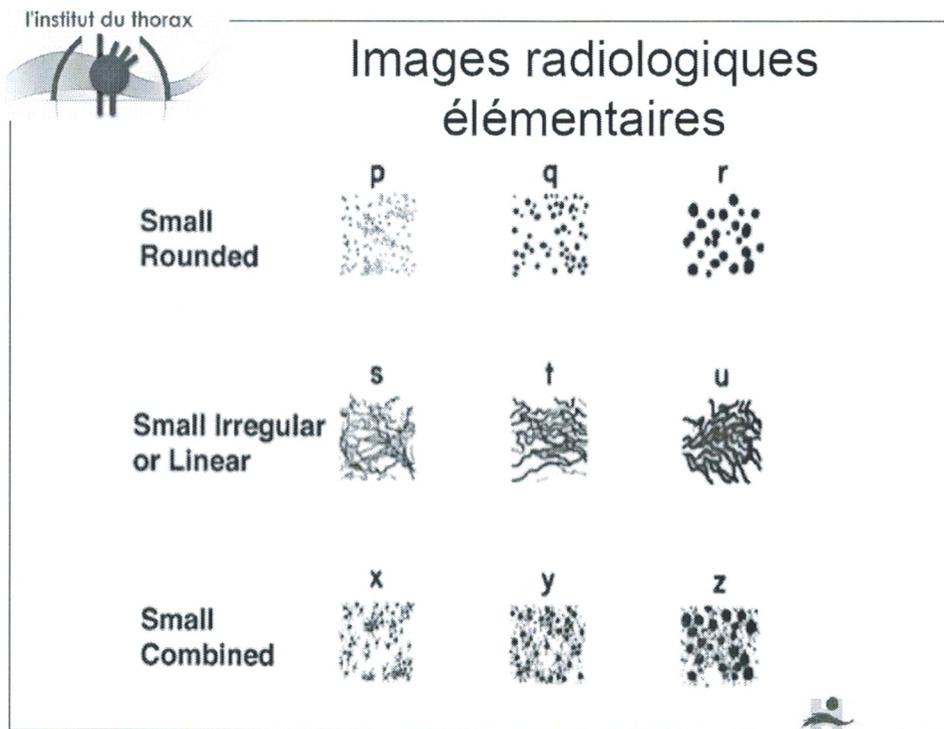


1) Généralités

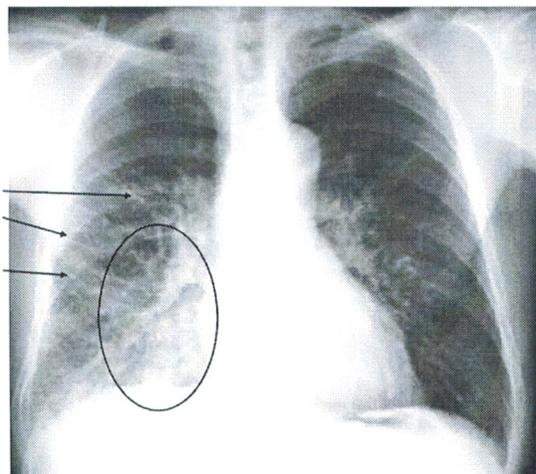
La fibrose se caractérise par un syndrome interstitiel radiologique. L'interstitium normal n'est pas visible, il le devient s'il s'épaissit, ce qui est le cas de la FPI.

Mais dans 10 à 30% des cas, la RT peut être normale alors qu'il existe une atteinte interstitielle à la biopsie. Il s'agit généralement de la phase précoce de la maladie. La RT est donc un examen de sensibilité moyenne qui révèle des images interstitielles avec retard.

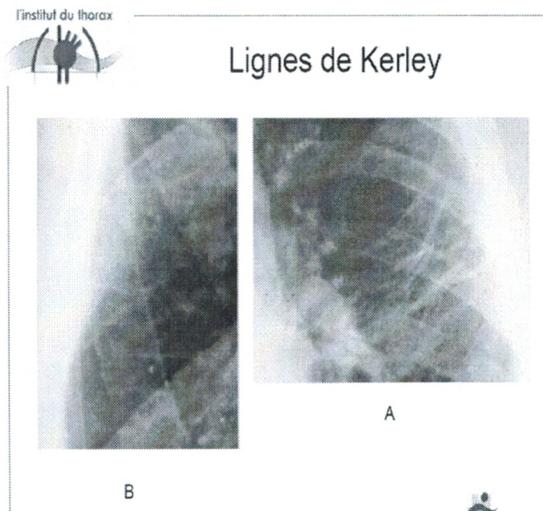
2) Aspects élémentaires des fibroses sur la RT



-Épaississements septaux périlobulaires correspondant aux lignes de Kerley.

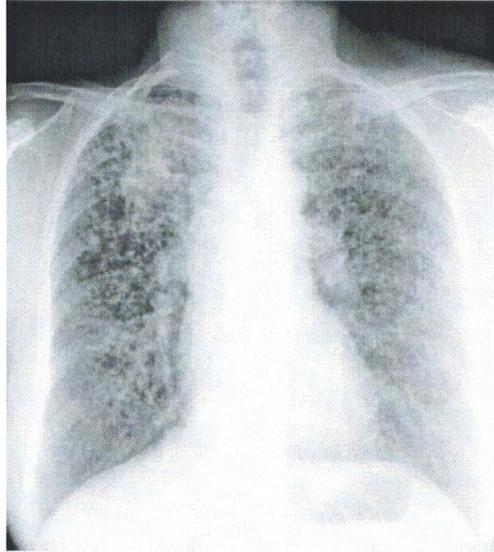


RT 1 : lignes de Kerley et épaississement péri-broncho-vasculaire



-L'aspect réticulaire est constitué d'un fin réseau d'opacités linéaires entourant des zones de densité aérienne de petite taille. Il est dû à la fibrose et l'inflammation septale interstitielle autour des espaces aériens.

-Les opacités nodulaires : la formation de ces images est encore mal comprise. Elles correspondraient à l'alvéolite et à la superposition d'interstitium épaissi.

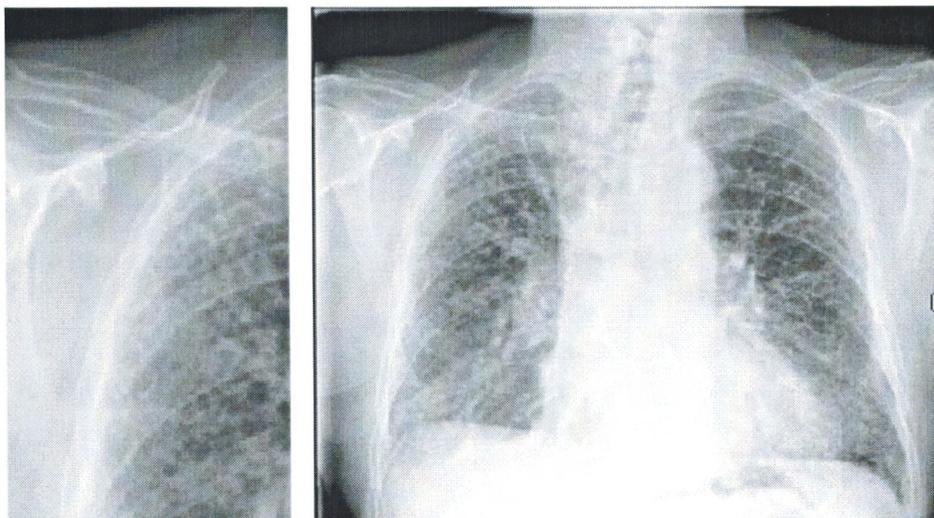


RT 3 : opacités micronodulaires bilatérales (miliaire)

-Le modèle réticulonodulaire correspond à l'association des deux items précédemment cités.

-L'aspect en verre dépoli correspond à une opacité floue ne masquant pas les structures sous-jacentes. Il est dû à une diminution du rapport air alvéolaire/tissu pulmonaire, est plus ou moins rattaché à l'alvéolite bien que des études aient démontré que la RT n'est un indicateur ni spécifique ni sensible de l'alvéolite.

-Le rayon de miel témoigne de la fibrose et correspond à des espaces kystiques de 5 à 10 mm de diamètre entourée d'un réseau opaque grossier.



RT 2 : Rayon de miel à prédominance périphérique et sous-pleurale et distorsion avec déviation de la trachée vers la droite

-Distorsion pulmonaire : rétractions pulmonaires systématisées ou non, distorsions bronchovasculaires spécifiques de la fibrose.

-Destructions alvéolaires.

-L'atteinte pleurale et la présence d'adénopathies ne sont pas habituelles dans la FPI et suggèrent une complication ou un autre diagnostic. Jamais d'épanchement pleural, le pneumothorax est exceptionnel.

3) Modèles radiologiques rencontrés au cours de FPI

Le modèle radiologique varie avec le stade de la maladie.

- Au stade initial : opacités alvéolaires mal définies en verre dépoli à prédominance sous-pleurale basale symétrique ou fine réticulation au bases.

- Puis quand la maladie évolue : modèle réticulaire ou réticulonodulaire fin préférentiellement retrouvé dans les régions périphérique ou sous-pleurales des hémichamps inférieurs et s'étendant vers l'apex quand la maladie progresse.

- A une phase avancée : modèle réticulonodulaire grossier à travers les poumons.

- Au stade tardif, aspect en rayon de miel, diminution du volume pulmonaire par rétraction avec ascension des coupes diaphragmatiques, trachéomégalie déviée vers la droite, effacement des bords du cœur, dilatation des artères pulmonaires.

4) Intérêt de la RT

****Diagnostic positif***

C'est le premier examen complémentaire réalisé dans la démarche de diagnostic, mais c'est un examen peu sensible et peu spécifique. Elle ne peut établir l'étiologie de la fibrose.

****Diagnostic lésionnel***

La RT apprécie la profusion et la distribution des lésions.

****Suivi de la maladie***

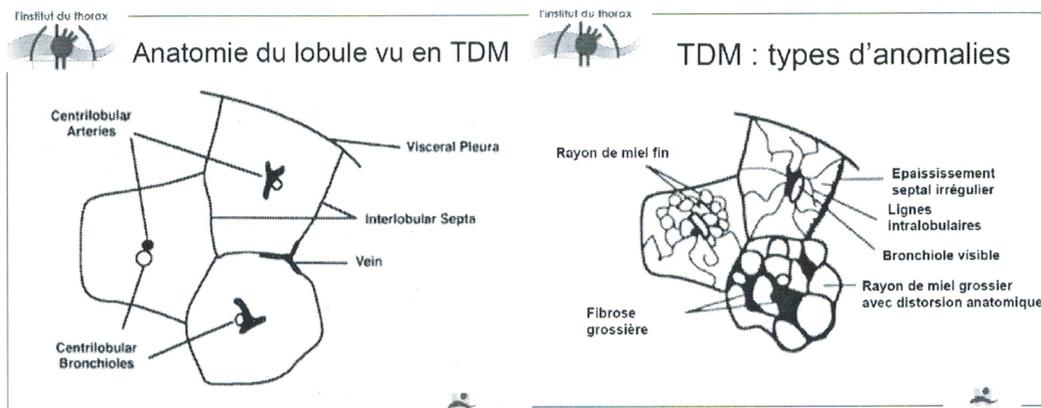
Des RT itératives permettent de suivre l'évolution des lésions dans le temps.

La RT permet aussi de dépister certaines complications infectieuses, cardio-vasculaires ou cancéreuses pouvant survenir au cours de la FPI.

5) Corrélation clinico et histo-radiologique

La sévérité de l'infiltration RT n'est pas corrélée à celle de la maladie sauf dans le cas de FPI avancée. En effet, en ce qui concerne les stades précoces, la RT est un mauvais indicateur de l'alvéolite. La RT n'est corrélée à l'histopathologie que quand le rayon de miel est présent. Celui-ci correspond alors à une fibrose sévère de faible réponse thérapeutique. Outre le stade de rayon de miel, la sévérité estimée sur RT est faiblement corrélée à la clinique et aux variables fonctionnelles.

B. Tomodensitométrie haute résolution (TDM HR)



1) Généralités

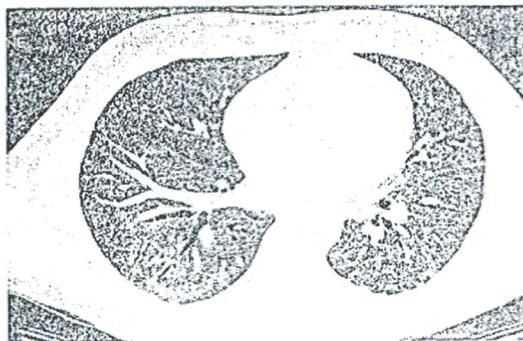
Le scanner haute résolution utilise des coupes fines de parenchyme pulmonaire d'1 à 2 mm d'épaisseur. Il permet d'atteindre l'échelle du lobule pulmonaire secondaire. Néanmoins les coupes centimétriques ne doivent pas être négligées car elles permettent une meilleure distinction des éléments nodulaires par rapport aux éléments vasculaires.

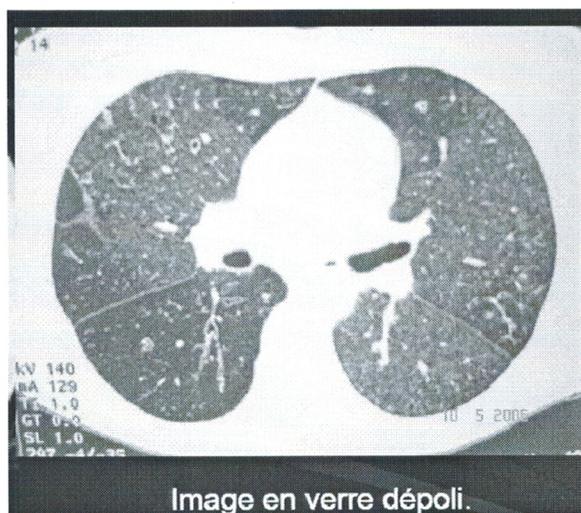
Le scanner est nettement plus sensible et plus spécifique que la RT conventionnelle. Et les anomalies TDM sont parfois différentes des anomalies constatées sur RT.

2) Aspect élémentaires TDM des FPI

- Opacités nodulaires ou linéaires correspondant à un épaissement des septas périlobulaires.
- Aspect en verre dépoli : opacifications alvéolaires focales.

Verre dépoli





- Condensations parenchymateuses par comblement alvéolaire par du matériel cellulaire et épaissement massif pariétoalvéolaire.
- Cavités aériques kystiques ou en rayon de miel, résultant de la destruction alvéolaires.

Rayon de miel



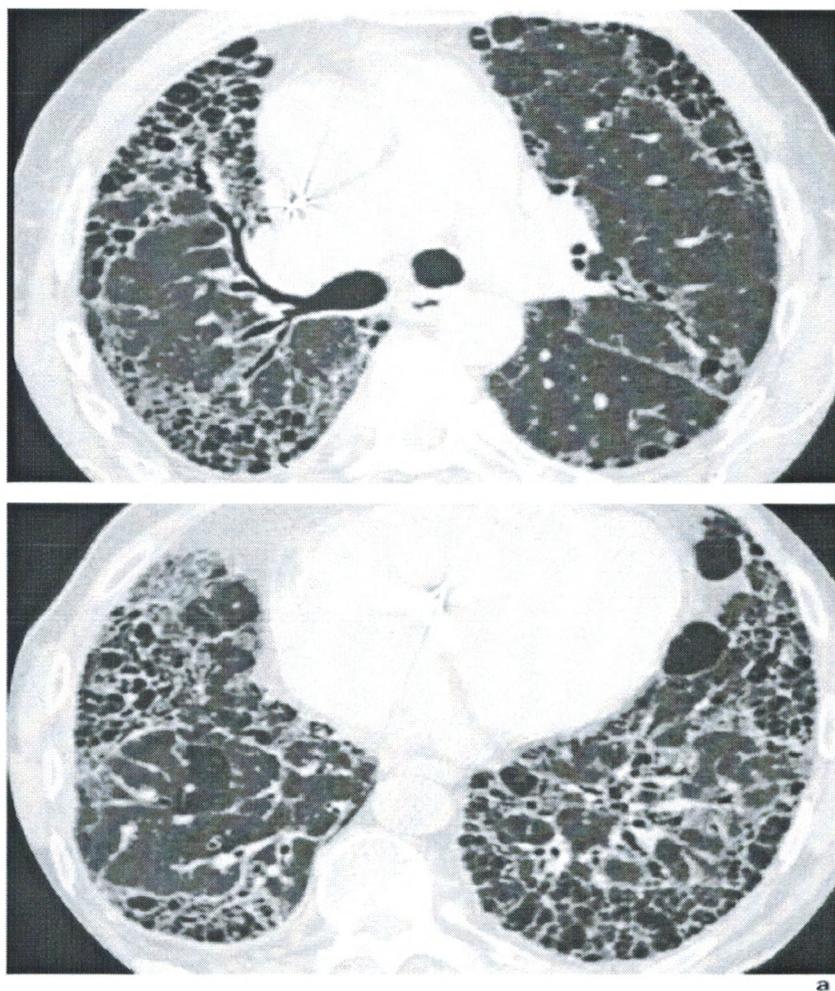
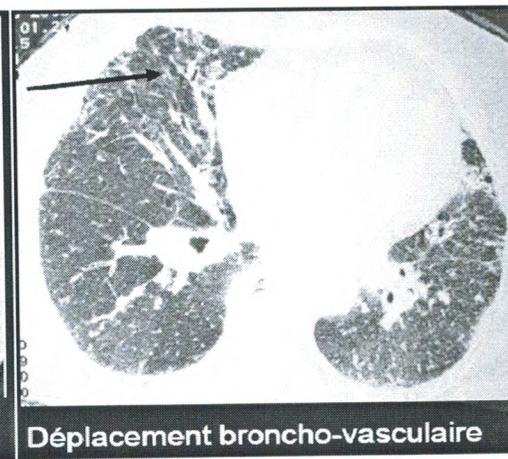
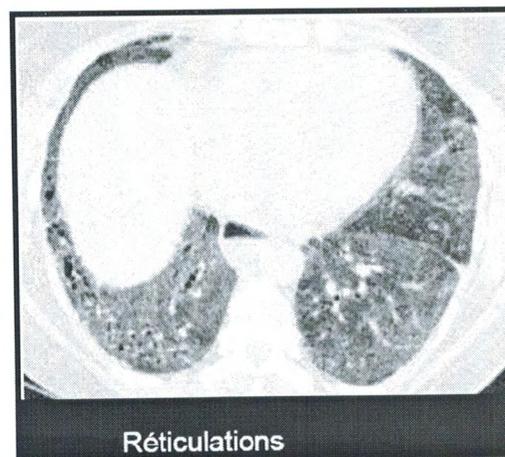
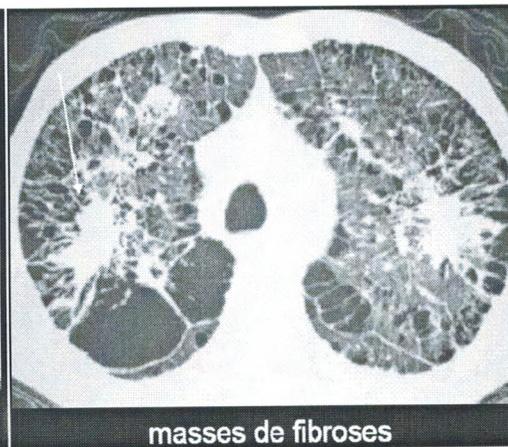
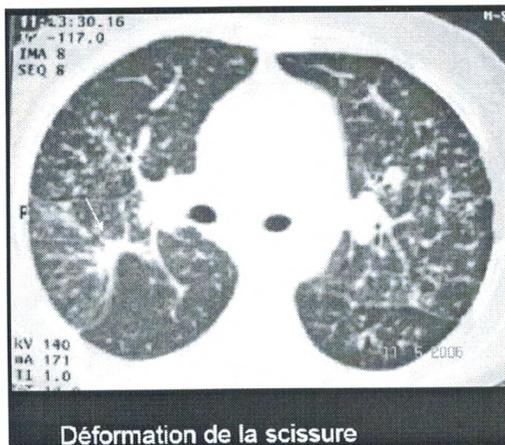
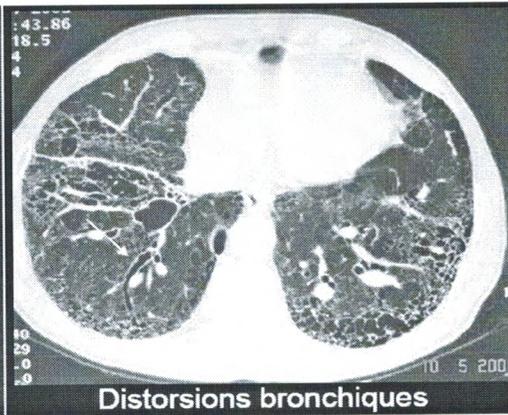
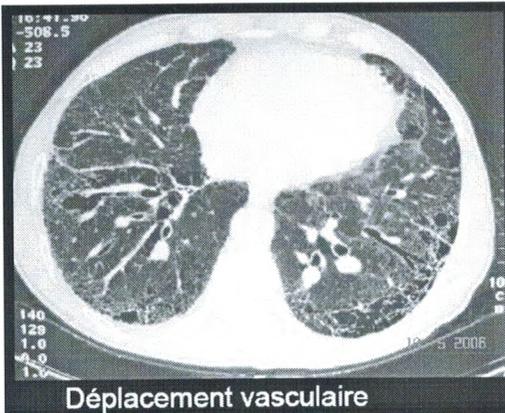
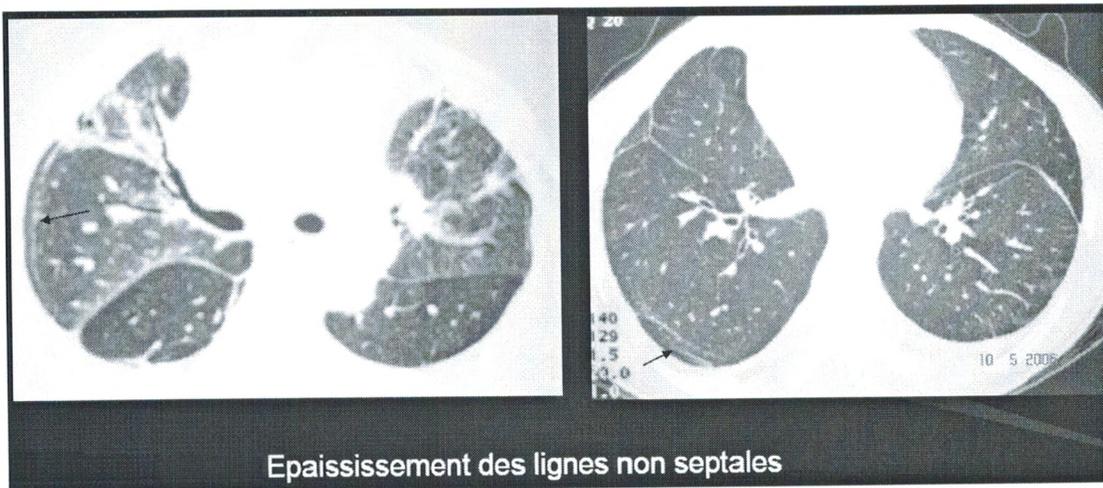
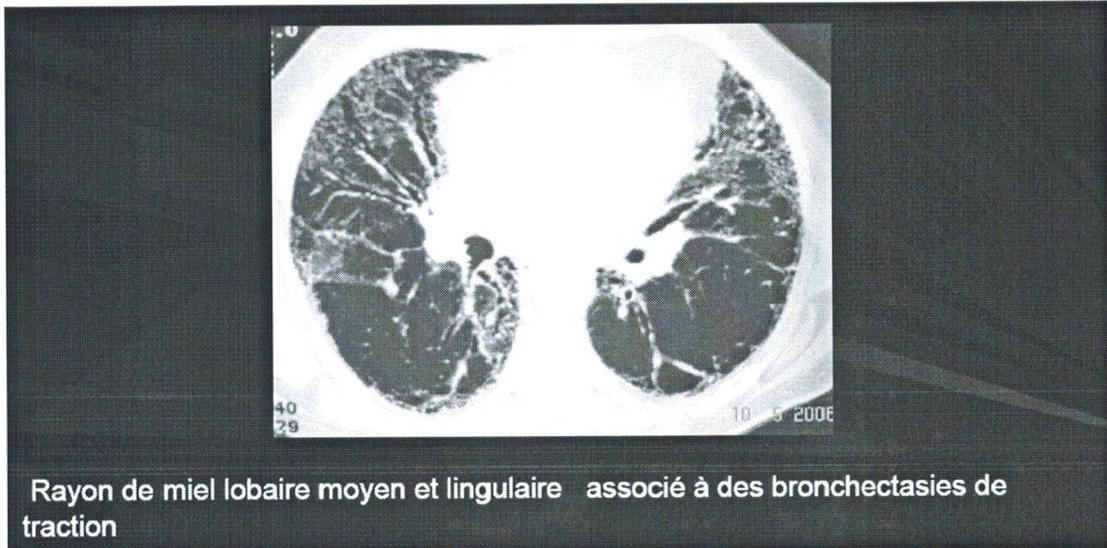


Fig. 4. Fibrose pulmonaire idiopathique. Coupes tomodensitométriques en haute résolution faites au niveau du 1/3 supérieur (A) et du 1/3 inférieur (B) du thorax. L'atteinte pulmonaire bilatérale asymétrique prédomine dans les territoires périphériques sous-pleuraux. Elle est prédominante aux bases. Le signe dominant est l'image caractéristique dite en « rayons de miel ».

- Irrégularités des interfaces : épaissement des parois péribronchovasculaires et des septas sous-pleuraux.
- Rétraction et distorsions pulmonaires liées à la fibrose.
- Bronchectasies par traction.
- Artères pulmonaires dilatées en fin de course.
- Bronchogramme aérien.
- Des adénopathies peuvent s'observer dans certains cas de FPI.
- Les effusions pleurales ne sont pas un critère de FPI.
- Des zones d'emphysème, surtout localisées aux lobes supérieurs, peuvent se voir chez des fumeurs atteints de FPI.
- La répartition de ces lésions est plutôt périphérique sous-pleurale et basilaire, et hétérogène.





3) Modèles scannographiques au cours de la FPI

- A la phase initiale : verre dépoli prédominant au niveau des lobes inférieurs et des régions sous-pleurales associé à des opacités réticulaires.
- Ultérieurement : aspect réticulé fin qui devient plus grossier et apparition de cavités aériques en réseau, les lésions s'étendent vers les lobes supérieurs.

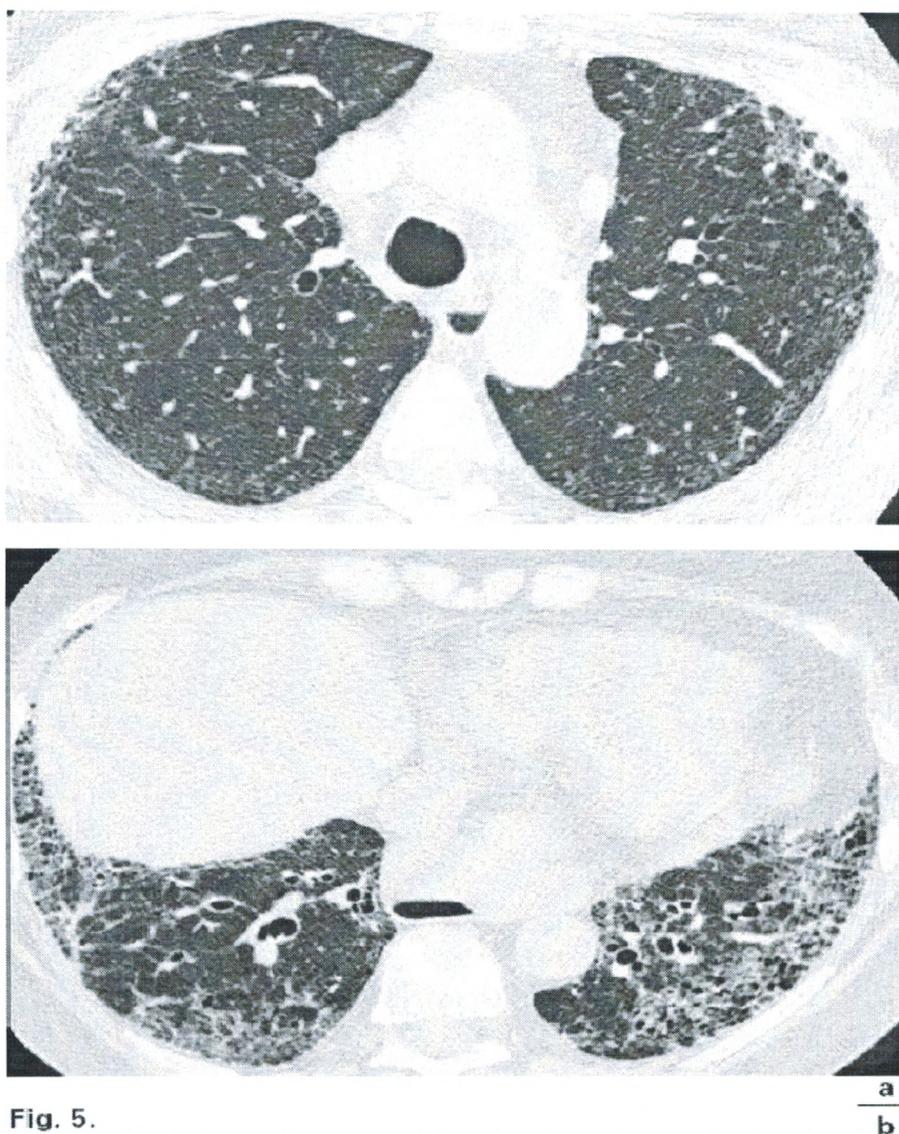


Fig. 5. Fibrose pulmonaire idiopathique. Coupes tomodensitométriques en haute résolution faites au niveau du 1/3 supérieur (A) et du 1/3 inférieur (B) du thorax. Réticulations sous-pleurales bilatérales prédominant dans les territoires postérobasaux des lobes inférieurs et visibles aussi dans les régions antérolatérales des lobes supérieurs.

4) Intérêt du scanner sur la RT

***Diagnostic positif**

- Dans 10% des cas de pathologie interstitielle la RT est normale alors que la TDM est pathologique. La TDM HR est plus sensible que la RT pour détecter une atteinte infirmative

parenchymateuse d'où son intérêt pour reconnaître la maladie quand il existe des signes cliniques et fonctionnels avec une RT normale.

- la TDM détecte plus précocement les signes d'apparition de la fibrose en particulier les opacités linéaires et les distorsions. Elle permet également de visualiser un petit rayon de miel.

****Diagnostic différentiel***

- la spécificité de la TDM est supérieure à celle de la RT. Elle a donc une meilleure valeur d'orientation diagnostique que la RT.

- Plus discriminative que la RT, elle suggère plus fortement le diagnostic étiologique, ce qui diminue la nécessité de recours à la biopsie chirurgicale.

****Diagnostic lésionnel***

- Le scanner permet une meilleure détermination de la localisation et de l'étendue des lésions que la RT et par là-même oriente mieux les prélèvements biopsiques.

- Il permet également de reconnaître la distribution des lésions au sein de la charpente conjonctive du fait des coupes transversales. Il montre souvent une étendue de rayon de miel plus vaste qu'à la RT.

****Suivi de la maladie***

Comme la RT, le scanner permet un contrôle de l'évolution longitudinale de la maladie et le dépistage de complications infectieuses, cardio-vasculaires ou carcineuses éventuelles. Il permet aussi de suivre l'évolution sous traitement.

****Corrélations scannographiques :***

· Histologique:

- La TDM HR reflète les changements observés macroscopiquement sur les spécimens pulmonaires.

- Mais il existe également une excellente corrélation entre TDM HR et histologie notamment en ce qui concerne l'UIP car elle permet une bonne visualisation du rayon de miel microscopique et de la distribution périlobulaires de l'UIP.

Ainsi:

· Les opacités en verre dépoli correspondent à une biopsie cellulaire de fibrose alvéolaire active (stade précoce de la maladie).

- Le modèle réticulaire à une fibrose et des vésicules en rayon de miel inférieures à 5 mm,
- Le Bronchogramme aérien à une dilatation des voies aériennes périphériques entourées de tissu fibrotique.
- Les lésions vésiculaires supérieures à 5 mm au rayon de miel macroscopique.
- Cette corrélation TDM HR/anatomo-pathologie permet une évaluation de l'activité de la maladie par simple imagerie.

· Sévérité maladie :

Il existe une corrélation très significative entre l'extension de la maladie constatée sur scanner et la sévérité de la dyspnée et de l'altération des échanges gazeux, alors que la corrélation est faible entre la sévérité évaluée sur RT et la clinique et les paramètres fonctionnels.

· Valeur pronostique:

Une étude de 1992 sur 90 patients fibrotique montre que l'étendue du verre dépoli sur TDM HR avant traitement par corticoïdes est corrélée à l'amélioration des tests fonctionnels respiratoires après traitement, ce qui fait donc du verre dépoli un facteur prédictif de bonne réponse thérapeutique. Ceci semble logique puisque cet aspect correspond au stade histologique précoce de la maladie.

Une étude de 1993 sur 76 patients atteints de FPI classe les apparences TDM en 3 catégories:

Verre dépoli = *grade 1*

Mixte = *grade 2*

Modèle réticulaire = *grade 3*

Les résultats de cette étude montrent que la survie et la réponse thérapeutique du grade 1 sont supérieures à celles du grade 2 elles-mêmes supérieures à celles du grade 3, indépendamment de l'étendue des lésions, de l'ancienneté de la dyspnée ou des paramètres fonctionnels.

Ainsi, la TDM aurait une valeur prédictive quant à la réponse thérapeutique, en fonction de l'aspect observé:

Verre dépoli : amélioration sous corticoïdes des paramètres fonctionnels, régression possible au traitement.

Aspect réticulaire : associé à une progression de la maladie et à l'absence de réponse thérapeutique.

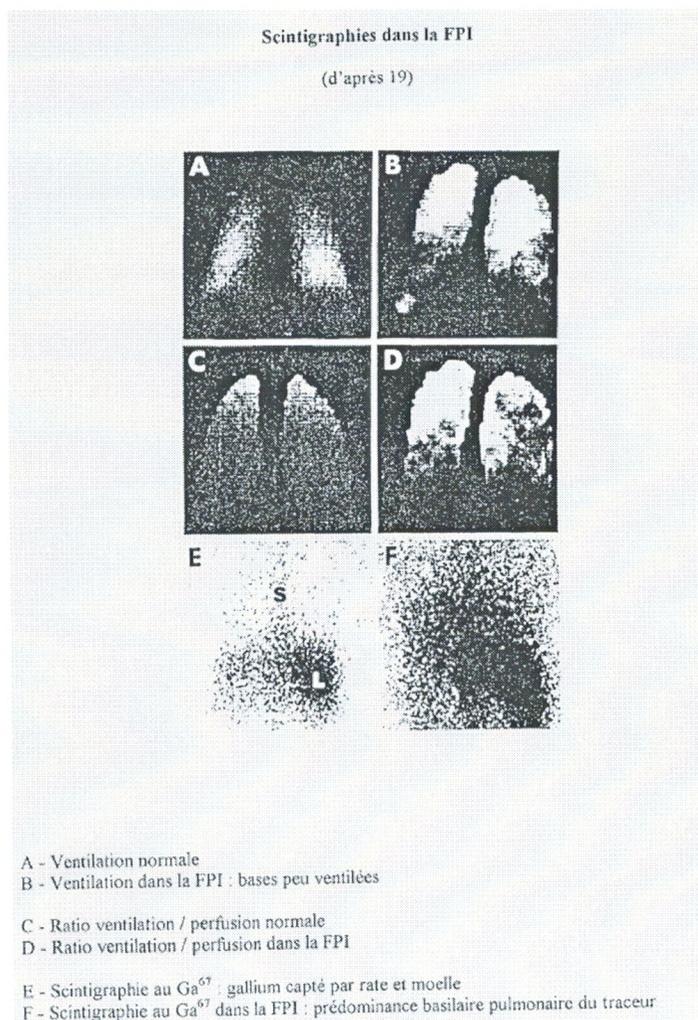
Rayon de miel : stade terminal de la maladie, peu ou pas de réponse au traitement.

Mais lors du Congrès de San Diego en avril 99, P. Grenier a remis en question la signification pronostique plus favorable du verre dépoli qui selon lui dépendrait surtout du diagnostic histologique. En effet, dans l'VIP, les opacités en verre dépoli ne régressent pas malgré le traitement et évoluent vers le rayon de miel alors qu'elles régressent sous traitement dans les DIP et PINS.

Conclusion:

La TDM HR améliore sensiblement les performances de la RT tant dans l'élaboration du diagnostic que dans l'appréciation de la sévérité de la maladie. Elle représente un outil de choix dans la prise en charge des patients atteints de fibrose.

C. La scintigraphie



Scintigraphies de ventilation et perfusion

1) Scintigraphie de ventilation

- On utilise le gaz xénon 133 ou 127 pour évaluer la ventilation pulmonaire.
- Dans la FPI, on note une diminution inhomogène de la ventilation correspondant aux zones d'obstruction des voies aériennes ou de destruction alvéolaire. Le xénon permet également de détecter la présence de vésicules ou bulles.

2) Scintigraphie de perfusion

- L'albumine marquée au technétium 9901 évalue la perfusion pulmonaire.
- Dans la FPI, on note une distribution inhomogène de la perfusion avec une augmentation au niveau des lobes supérieurs. Les inhomogénéités correspondent aux zones localisées de destruction du lit capillaire habituellement observées dans les lobes inférieurs et aux régions réticulo-nodulaires ou en verre dépoli de la radiologie. L'HTAP serait responsable de l'augmentation de la perfusion aux sommets.

3) Couplage ventilation-perfusion

- Les combinaisons des données ventilation et perfusion sont intéressantes afin d'évaluer le rapport V/P et d'estimer le dysfonctionnement V/P. L'inhomogénéité observée ci-dessus est à l'origine d'une diminution du rapport V/P et donc d'une perturbation de l'hématose.

2. EXAMENS BIOLOGIQUES

A. Résultats

- La NFS est la plupart du temps normale. Elle montre très rarement une leucocytose. De même, la polyglobulie est rare malgré l'hypoxémie.
- La VS est modérément élevée dans 60 à 94 % des cas.
- Augmentation des immunoglobulines possible.
- Présence de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-nucléaires dans 10 à 20 % des cas de FPI.
- Des immuns complexes circulants ICC (immuns complexes circulants) sont fréquents, détectés chez 50 à 67 % des patients atteints de FPI.
- Une augmentation des LDH sériques peut s'observer ainsi qu'une augmentation du CA 19-9.
- Dans le cadre du diagnostic différentiel, intérêt des bilans hépatiques et rénaux (maladie de système), de la sérologie HIV, dosage de l'ECA (sarcoïdose) et des anticorps antiorganes (maladies auto-immunes) ...

B. Intérêt de la biologie

- La biologie standard a généralement peu d'intérêt car elle n'est pas spécifique. Quant aux examens immunologiques, ils ont surtout une valeur d'orientation étiologique. Ces tests ne sont corrélés ni à l'étendue ni à l'activité de la maladie.
- En 1996, une étude portant sur 69 maladies FPI a montré qu'il existait une meilleure réponse aux corticoïdes chez les patients ayant une maladie active avec des LDH élevées: la concentration sérique de LDH pourrait constituer un indice prédictif de réponse à la corticothérapie en cas de FPI active. De même, il a été démontré que l'évolution de la concentration de LDH sérique suit l'évolution de la maladie (jugée sur la fonction respiratoire) et représente donc un moyen facile de juger de l'activité de la FPI.
- Certaines études tendent à prouver que la réponse à la corticothérapie est meilleure chez les patients qui ont initialement un niveau élevé d'ICC.

3. EPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

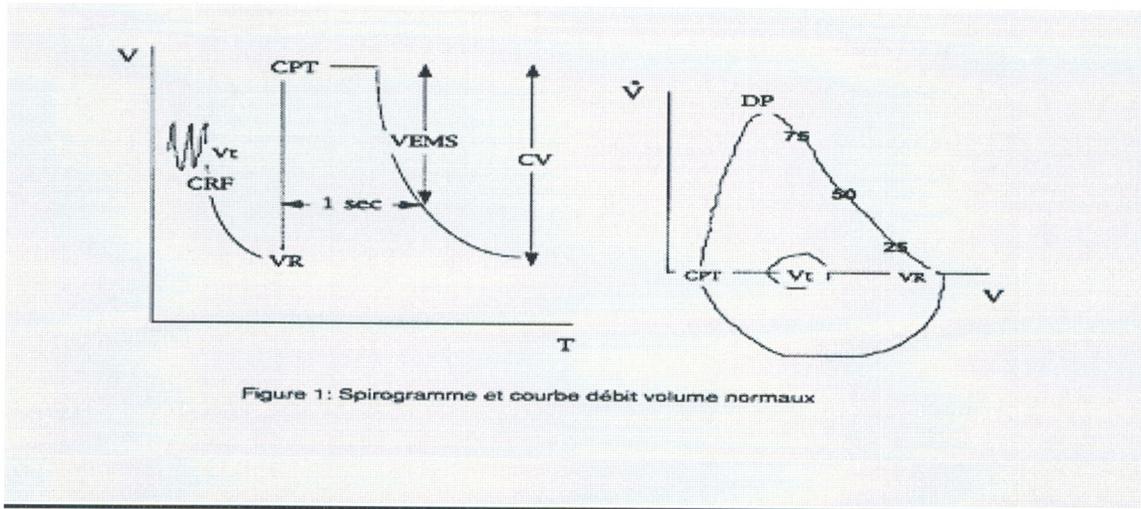


Figure 1: Spirogramme et courbe débit volume normale

PRE-BRONCH
Mesure Theo. %Theo.

MECANIQUE PULMONAIRE

CVF (L)	1.71	2.67	64
VEMS (L)	0.79	1.92	41
VEMS/ CVF (%)	46	72	
VEMS/ CVL (%)	43	65	
DPE (L/sec)	2.81	6.32	44
DEM 25% (L/sec)	0.15	0.63	24
DEM 50% (L/sec)	0.29	3.08	9
DEM 75% (L/sec)	0.59	5.80	10
DEM 25-75% (L/sec)	0.27	2.15	13
DEM 15-25% (L/sec)	0.16		

VOLUMES PULMONAIRES

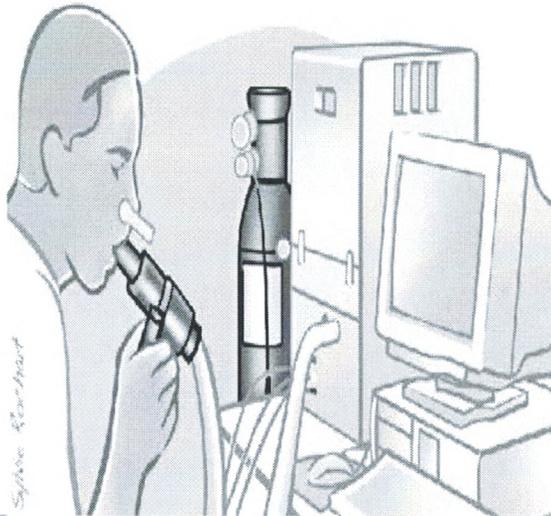
CVL (L)	1.84	2.97	62
CI (L)	1.45	2.28	64
VRE (L)	0.39	0.68	57

PLETHYSMOGRAPHIE

CRF (Pleth) (L)	4.57	3.42	134
VR (Pleth) (L)	4.17	2.74	153
CPT (Pleth) (L)	6.02	5.70	106
VR/CPT (Pleth) (%)	69	47	
Raw (cmH2O/L/s)	7.52	1.45	519

RESISTANCES

Raw (cmH2O/L/s)	7.52	1.45	519
Gaw (L/sec/cmH2O)	0.13	1.03	13
sCaw (sec/cmH2O*L ²)	0.03	0.20	14



A. Les volumes pulmonaires

La spirométrie peut être normale au stade précoce puis on observe généralement:

- une réduction des volumes pulmonaires : CPT (capacité pulmonaire totale) et CV (capacité vitale) évoluant vers une insuffisance respiratoire restrictive.
- La normalité des débits expiratoires avec un coefficient de Tiffeneau (VEMS/CV) préservé.
- Une diminution de la compliance en raison de la fibrose avec déviation vers la droite et abaissement de la courbe P/V.

B. Echanges gazeux

- Hyperventilation modérée avec alcalose respiratoire compensée.

- Diminution de la capacité de diffusion du CO (diminution DLco) précocement dans l'évolution de la FPI, liée à la réduction des volumes pulmonaires et l'altération de la membrane alvéolocapillaire. La DLco est un paramètre fonctionnel très sensible utile pour détecter la dysfonction pulmonaire au stade précoce et suivre l'évolution de la maladie.

- Au début de la maladie, la Pa O₂ de repos est souvent normale mais elle chute à l'exercice en raison de l'épaississement de la membrane alvéolocapillaire. Quand la maladie progresse, on observe aussi une hypoxémie de repos par anomalies du rapport V/P, qui s'aggrave à l'effort.

- Généralement, il existe une hypocapnie par hyperventilation sauf à la phase terminale où la PCO₂ augmente.

- Le gradient alvéolo-artériolaire P (A-a)O₂ est augmenté au repos chez plus de 85% des patients atteints de FPI et empire à l'exercice. P (A-a) O₂ à l'exercice est le paramètre fonctionnel plus sensible de l'atteinte FPI.

C. Rôle du tabagisme

- Une augmentation des volumes pulmonaires, dont le volume résiduel, et une dégradation des échanges gazeux sont observées chez les fumeurs atteints de FPI et sont corrélées au nombre de paquets-années de cigarettes. Ceci reflète une composante d'emphysème qui s'ajoute à la fibrose interstitielle.

- Un syndrome obstructif peut s'ajouter au syndrome restrictif pur de la FPI chez les Fumeurs.

D. Corrélations

1) Avec l'histologie

- Aucun paramètre fonctionnel ne permet de distinguer l'alvéolite de la fibrose néanmoins la DLco et la gazométrie artérielle sont plus sensibles à l'alvéolite que les volumes pulmonaires.

- Les volumes pulmonaires ne sont pas corrélés aux anomalies histologiques bien qu'une réduction sévère de la CV et de la compliance soit en rapport avec le degré de fibrose.

- Les échanges gazeux sont mieux corrélés aux changements histopathologique. Les altérations à l'effort et notamment P (A-a)O₂ sont corrélées aux anomalies histologiques observées sur biopsie. L'hypoxémie de repos est associée à l'étendue de la fibrose et l'HTAP.

2) Avec le scanner

- CV et DLco sont les variables physiologiques qui reflètent le mieux l'étendue globale de la FPI observée sur le scanner, d'après une étude de 1998 portant sur 39 patients atteints de FPI non traités.

3) Avec le pronostic et la réponse au traitement

- Les volumes pulmonaires ne peuvent pas être utilisés pour prédire l'évolution clinique, le pronostic ou la réponse au traitement. Cependant une réduction marquée de la CV est associée à la présence d'HTAP, une survie inférieure à 2 ans et une faible réponse thérapeutique.

- Une réduction de la DLco inférieure à 45 % de sa valeur thérapeutique est associée à la présence d'HTAP et à une survie réduite avec une mortalité à 3 ans supérieure à 50 %. Une altération moindre de la capacité de diffusion semble corrélée à une survie plus longue.

- Les échanges gazeux sont corrélés à l'évolution clinique: l'hypoxémie de repos est associée à la présence d'HTAP et un mauvais pronostic; l'augmentation du gradient P (A-a)O₂ est également corrélée au pronostic.

- Conclusion: les changements significatifs de CV, DLco, PaO₂ au repos sont corrélés à la survie.

E. Intérêt des EFR

- Elles sont utiles pour le diagnostic positif de maladie interstitielle, le diagnostic de fibrose étant suspecté devant un syndrome restrictif avec diminution de la DLco et normalité des débits expiratoires. Mais elles sont beaucoup moins utiles dans le diagnostic étiologique car non-spécifique.

- Les paramètres fonctionnels sont mal corrélés au degré d'inflammation alvéolaire et sont donc de mauvais indicateurs du stade de la maladie.

- Ils peuvent cependant être utiles quant au pronostic comme nous venons de le voir dans le paragraphe précédent.

- Ces examens, du fait de leur reproductibilité, leur objectivité et leur sensibilité ont un intérêt certain dans le suivi de l'évolution de la maladie et de l'efficacité thérapeutique.

Un score clinico-radio-physiologique (CRP) a été instauré pour évaluer l'étendue et la sévérité de la maladie plus précisément que clinique, radiologie et tests fonctionnels pris isolément. Les 7 variables comprises dans ce score sont : la dyspnée, le volume pulmonaire, la spirométrie, la DLco, le gradient P (A-a)O₂, la RT et la saturation artérielle en O₂ à l'effort, chaque variable étant pondérée. Ce score est utile dans l'évaluation de la maladie au cours de sa progression.

4. LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE (LBA)



A. Méthodologie

- Le bronchoscope à fibres optiques, introduit au début des années 70, a permis l'accès aux voies aériennes distales et la réalisation de lavages segmentaires.
- Prémédication du sujet par atropine et anesthésie locale par lidocaïne.
- Passage transnasal du fibroscope jusqu'à la quatrième ou cinquième bifurcation d'une bronche segmentaire du lobe moyen ou inférieur.
- Instillation de 100 à 300 ml d'une solution saline isotonique stérile par 20 à 50 ml.
- Réaspiration du liquide dans un flacon stérile, mise en milieu de culture et dans la glace.
- L'échantillon de cellules et sécrétions ainsi obtenues reflète le processus inflammatoire pulmonaire.
- Durée de la procédure: 10 à 15 minutes.
- Les complications concernent environ 5 % des patients : réactions à l'anesthésie locale, laryngospasme suite à une lésion de la muqueuse laryngée, hypoxémie pendant et après l'acte. Ces effets secondaires nécessitent seulement une observation et un traitement symptomatique.
- Contre-indications patients dont la PaO₂ est inférieure à 70 mm Hg, patients cardiaques instables, surinfection bronchique. Attention chez les asthmatiques dont les voies aériennes sont hyperirritables.
- Conditions de réalisation: administration d'O₂ pendant la procédure et 2 heures après car la PaO₂ diminue de 20 mm Hg durant la bronchoscopie, monitoring des paramètres vitaux.

B. Résultats

1) Constituants normaux du LBA

CYTOLOGIE DU LBA

	Nombre de cellules 10 ⁶ /ml	Macrophages alvéolaires %	Lymphocytes %	Neutrophiles %	Eosinophiles %
Sains non fumeurs	15,5 +/- 8	85,5 +/- 8	11,5 +/- 6	1,4 +/- 0,6	0,2 +/- 0,1
Sains fumeurs	36 +/- 16,5	93,5 +/- 3	4,8 +/- 3	0,8 +/- 0,3	0,6 +/- 0,1
PFI	60 +/- 9	73,3 +/- 3,2	16,2 +/- 3,4	8 +/- 2,1	1,3 +/- 0,6

- Chez l'adulte non-fumeur:

- 10 à 15 x 10⁶ cellules par 100 ml de LBA
- Les macrophages alvéolaires prédominent: 80 à 90 %
- Les lymphocytes constituent environ 10 % des cellules
- Neutros, éosinos et basophiles représentent moins de 1%

- Chez le fumeur :

- Total cellulaire quatre fois plus élevé
- Augmentation de la proportion de macrophages
- Diminution du pourcentage de lymphocytes: 1 à 5 %

- Les sous-populations lymphocytaires sont similaires à celles du sang :

- Lymphocytes T = 60 à 70 %
- Lymphocytes B = 5 à 10%
- Thelper/T supresseurs = 1,6

- Les composants solubles :

Constituants majeurs = Ig G et Ig A, composants du complément, alpha 1 antitrypsine et myéloperoxydase

2) Résultats dans la FPI

- Augmentation de la cellularité totale du LBA : normale x 4 à 5

- Chez la plupart des patients atteints de FPI, le LBA ne contient pas autant de lymphocytes que la biopsie mais il contient une plus grande proportion de neutrophiles. Ceci semblerait indiquer que, bien qu'il soit un reflet précis des lignées bronchiques et alvéolaires, le LBA ne reflète pas précisément l'alvéolite de la paroi alvéolaire et l'inflammation de l'interstitium.

- Donc dans la majorité des cas de FPI, on constate une augmentation de neutrophiles (10 à 20 %) et de leurs produits (collagénase, myéloperoxydase). On note une augmentation plus modérée des éosinophiles.

L'augmentation des PNN associée à une augmentation modérée des éosinophiles constitue un bon élément d'orientation diagnostique et se retrouve chez plus de 2/3 des patients atteints de FPI.

- Chez moins de 15 % des patients, on observe une lymphocytose du LBA avec augmentation du rapport CD4/CD8.

- Augmentation des macrophages alvéolaires activés et de leurs sécrétions.

- Importante augmentation des cellules sécrétrices d'IgG et présence d'immuns complexes phagocytés par les macrophages alvéolaires démontrant l'intervention de phénomènes immunologiques dans la FPI.

- On retrouve également dans le LBA : des facteurs du complément, des métabolites de l'acide arachidonique, le peptide procollagène III et Ig G et M augmentés.

- Nette diminution des phospholipides totaux du LBA, issus du surfactant avec anomalies de leur composition (diminution du phosphatidyl glycérol et augmentation du phosphatidyl inositol).

C. Intérêt du LBA

1) Intérêt dans le domaine de la recherche

Le LBA permet de recueillir d'importantes informations avec peu de risque pour le malade. Ces informations ont permis d'éclaircir la pathogénie de la FPI, notamment l'étude des composants immunologiques. Le LBA est un reflet de l'alvéolite.

2) Intérêt diagnostique

- Les résultats du LBA ne sont pas spécifiques d'une pathologie donnée.

Néanmoins, le LBA est un bon élément d'orientation diagnostique : l'augmentation de neutrophiles +/- associée à l'augmentation des éosinophiles étant très évocatrice d'une FPI.

- Le LBA est également intéressant pour le diagnostic différentiel en permettant le recueil de cellules, agents infectieux, particules minérales et milieux biologiques des espaces aériens distaux.

3) Corrélation histologique

- Pas de corrélation entre neutro ou éosinophilie et anomalies histologiques.
- La lymphocytose du LBA est corrélée à une inflammation alvéolaire septale avec absence de rayon de miel.
- le niveau de CYFRA 21-1, augmenté dans la FPI, est corrélé au degré inflammatoire.

4) Intérêt pronostique

- Les patients qui ont au départ des neutrophiles supérieurs à 4 % +/- des éosinophiles supérieurs à 3 % avec des lymphocytes inférieurs à 11 % ont peu de chance de répondre à une corticothérapie. Des PNN supérieurs à 10 % sont un indice prédictif d'aggravation.

- Une lymphocytose supérieure à 11 % est associée à une amélioration sous corticoïdes et un meilleur pronostic. Il s'agit surtout de lymphocytes T cytotoxiques.

- L'éosinophilie dans le LBA serait un marqueur de FPI progressive et corrélée à la sévérité de l'atteinte clinique. Les patients avec hyperéosinophilie auraient donc un plus mauvais pronostic. L'augmentation d'éosinophiles permet de prévoir une meilleure réponse au cyclophosphamide qu'aux corticoïdes.

- La diminution des phospholipides totaux dans le LBA présage d'une mauvaise réponse au traitement. Et la sévérité des altérations dans leur composition est corrélée au degré de fibrose pulmonaire. Ainsi une diminution du rapport phosphatidyl glycérol/phosphatidyl inositol est en faveur d'un mauvais pronostic et d'une faible probabilité de réponse au traitement.

- L'augmentation de concentration en peptide aminoterminal du protocollagène III est un indice d'évolutivité de la maladie et de mauvaise réponse thérapeutique.

- Une concentration élevée de myéloperoxydase et d'acide hyaluronique est associée à une détérioration fonctionnelle rapide.

- D'après une expérience polonaise de 1998 sur 170 patients, la concentration de protéines dans le LBA serait un marqueur de l'activité des maladies interstitielles pulmonaires.

5) Suivi thérapeutique

- La simplicité de cet examen et la possibilité de le répéter à intervalles rapprochés en font un élément de choix pour le suivi de la maladie.

- Diminution des neutrophiles chez les répondeurs à la corticothérapie alors que les PNN restent élevés chez les non-répondeurs. Mais cette observation doit tenir compte du statut tabagique car chez les fumeurs les PNN augmentent en cas de réponse favorable sous corticothérapie.

- Diminution des éosinophiles chez les répondeurs au cyclophosphamide.

- Diminution des cellules sécrétrices d'IgG dans le LBA chez les répondeurs aux corticoïdes.

5. BIOPSIES PULMONAIRES



Fig. 1.

Pneumopathie interstitielle commune. Vue macroscopique du poumon après section ; pneumopathie interstitielle commune à l'histologie, lésions en rayons de miel bien visibles ici. La plèvre est « pavée » et indurée.

L'histopathologie est le meilleur moyen d'évaluer le stade et l'étendue de la maladie dans la FPI. Seule la biopsie permet de distinguer inflammation et fibrose.

A. Biopsie transbronchique (BTB)

- Elle est réalisée en ambulatoire, à l'aide d'un bronchoscope flexible à fibre optique.
- Théoriquement, elle doit être pratiquée chez les patients atteints de maladie pulmonaire interstitielle avant la biopsie chirurgicale car, à elle seule, elle peut établir des diagnostics spécifiques (cancer, infection, sarcoïdose...) autres que la FPI.
- Elle ramène un petit échantillon de 2 à 5 mm. La petite taille du prélèvement est source d'erreur du fait de la distribution hétérogène et peu péribronchique de la FPI.
- La morbidité liée à cet examen est faible et la mortalité quasi-nulle

MORTALITE ET MORBIDITE DES DIFFERENTES TECHNIQUES DE BIOPSIE

	Morbidité	Mortalité
Biopsie transbronchique	2 - 3 %	0,1 à 0,2 %
Biopsie à ciel ouvert	20 - 50 %	~ 3 %
Biopsie sous thoracoscopie	~ 20 %	~ 0,3 %

- Cet examen peu sensible et non spécifique fait que le recours à la biopsie chirurgicale est souvent nécessaire pour établir le diagnostic de FPI. Dans certains cas, on se contente de la BTB à condition que clinique, radiologie et critères physiologiques soient tous compatibles avec la FPI.

B. Biopsies chirurgicales

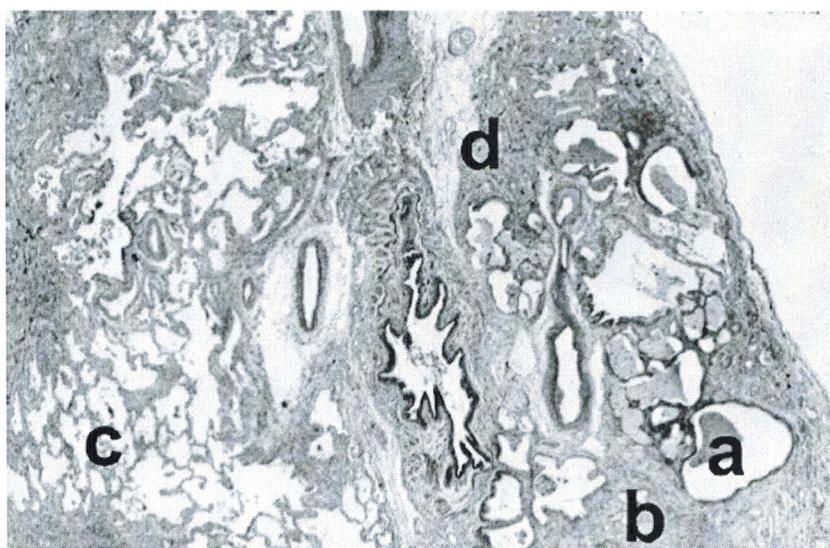


Fig. 3.

Pneumopathie interstitielle commune, biopsie pulmonaire chirurgicale, faible grandissement ($\times 10$), coloration hémalum éosine safran : lésion en rayon de miel histologique (a), fibrose dense (b), poumon normal (c), et fibrose plus récente (d) (*fig. 2*) sont dans le même champ d'examen.

- Il s'agit d'investigations à envisager en dernier recours lorsque les autres moyens non agressifs n'ont pas conduit au diagnostic. Elles sont l'examen diagnostique de référence et mesurent précisément l'étendue des lésions fibrotique et de l'inflammation.

- Le lieu de prélèvement est guidé par le scanner et les échantillons doivent provenir d'au moins deux sites pulmonaires. Deux ou trois biopsies des lobes supérieurs et inférieurs sont nécessaires. La pointe de la lingula et le lobe moyen sont évités, une inflammation étant fréquente dans ces régions. Les régions les plus touchées sont généralement évitées, les zones moins affectées renseignant davantage sur le type et l'évolution du processus pathologique.

- L'échantillon obtenu est de bonne taille (2 x 2 cm) et doit permettre cultures, études anatomo-pathologiques et immunologiques.

1) Biopsie à ciel ouvert

- Elle est réalisée chez une minorité de patients atteints de maladie pulmonaire interstitielle chronique, ce qui s'explique peut-être par le fait que la démarche thérapeutique n'en sera sans doute pas modifiée.

On est encore plus réticent à pratiquer cette biopsie chez les sujets âgés avec des critères classiques (cliniques, radiologiques et fonctionnels) de FPI.

- Les accidents secondaires (pneumothorax, hémoptysies) sont rares mais le risque de mortalité est accru comparé à la BTB.

- Les limites de cet examen sont posées par la thoracotomie : âge inférieur à 65 ans, augmentation du risque chez les insuffisants respiratoires sévères.

- Son avantage : permet le diagnostic étiologique et lésionnel et a donc une valeur pronostique.

- Son inconvénient: examen non répétitif car ni pratique ni éthique et donc inutilisable pour suivre la progression de la maladie ou sa réponse au traitement.

- Son indication : sujets de moins de 65 ans quand le diagnostic n'est pas clair et peut évoquer d'autres maladies; prise de décision thérapeutique, les traitements comportant de lourds effets indésirables.

2) Biopsie sous thoracoscopie

- Elle comporte une morbidité moindre, une intubation plus courte et une réduction du temps de séjour hospitalier par rapport à la biopsie à ciel ouvert.

- Elle peut être considérée comme suffisante chez les patients à risque chirurgical augmenté (altération état général, supérieur à 70 ans, obésité morbide, insuffisance respiratoire extrême, maladie cardiaque) quand les autres signes sont évocateurs de FPI.

La conférence de consensus internationale sur les FPI considère qu'une confirmation histologique du diagnostic de FPI est nécessaire pour distinguer l'UIP des autres types histologiques surtout lorsque la présentation clinique ou scannographiques n'est pas typique.

Lorsque la biopsie chirurgicale n'est pas faite, elle propose des critères de diagnostic: quatre critères majeurs et deux mineurs sont nécessaires pour affirmer le diagnostic.

CRITERES CLINIQUES DE DIAGNOSTIC DES FPI

Critères majeurs	. exclusion des causes de maladies interstitielles pulmonaires . EFR normale . opacités réticulaires bibasales en TDM . pas d'anomalie spécifique au LBA ou à la BTB
Critères mineurs	. âge > 50 ans . début clinique très progressif depuis plus de 3 mois . râles crépitants

CONCLUSION:

Outre leur valeur diagnostique et, pour certains, pronostique, les examens complémentaires permettent:

- d'établir un diagnostic lésionnel: RT et TDM montrent la profusion et la distribution des lésions,

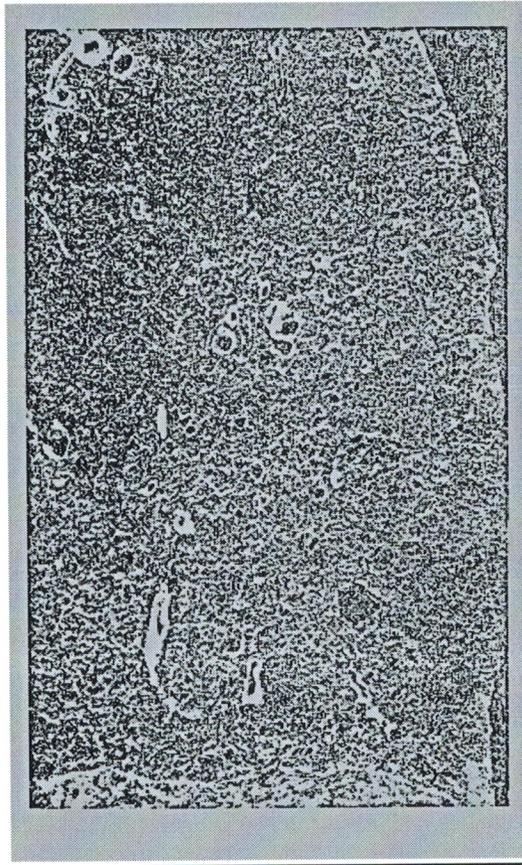
- d'évaluer la sévérité de la maladie: d'après l'image radiologique et le retentissement sur l'EFR,

- d'apprécier l'activité de la maladie: TDM, LBA et scintigraphie au gallium reflètent la part de l'inflammation par rapport à la fibrose.

La biopsie chirurgicale reste l'examen de référence mais c'est une méthode invasive et donc non répétitive.

VII. ANATOMO-PATHOLOGIE

1. ASPECT MACROSCOPIQUE



A. Aspect externe

- Aspect de balle mousse avec apparence de gros nodules causée par le gonflement des vésicules kystiques et la rétraction du parenchyme adjacent cicatriciel.

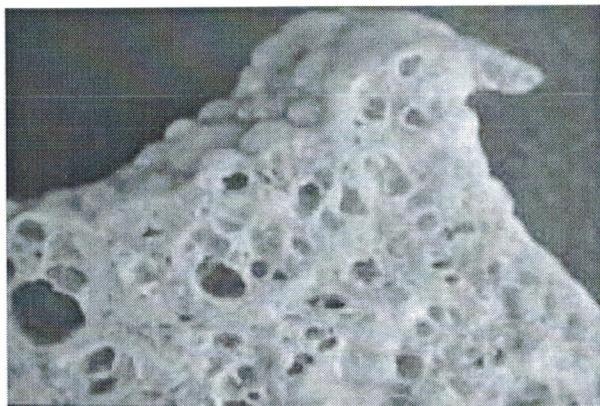
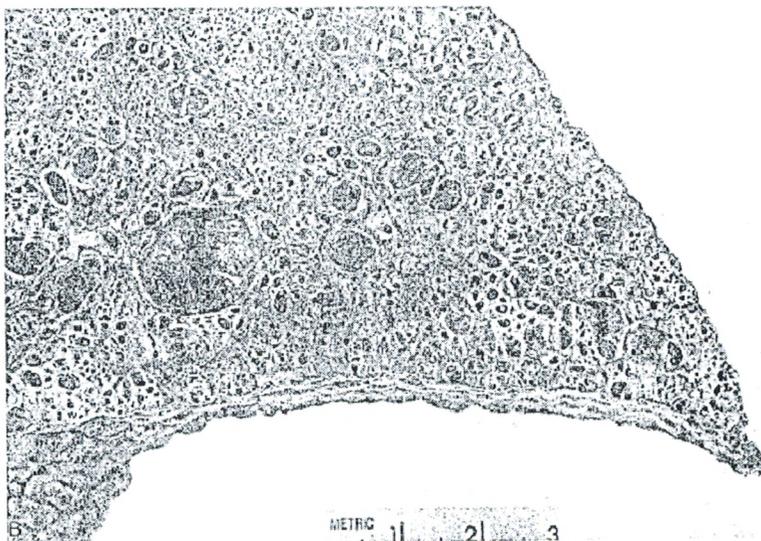


Fig. 1.
Pneumopathie interstitielle commune. Vue macroscopique du poumon après section ; pneumopathie interstitielle commune à l'histologie, lésions en rayons de miel bien visibles ici. La plèvre est « pavée » et indurée.

B. Aspect interne

- la Fibrose grise brune présente en sous-pleural mais prédominante dans les régions plus profondes des lobes avec aspect de densification.
- En général, il y a une démarcation nette entre les zones fibrotique et le poumon normal adjacent.
- Cavités aériques, de 2 à 15 mm de diamètre voire plus, dans les zones de fibrose, séparées par des cloisons épaissies.



2. ASPECT MICROSCOPIQUE

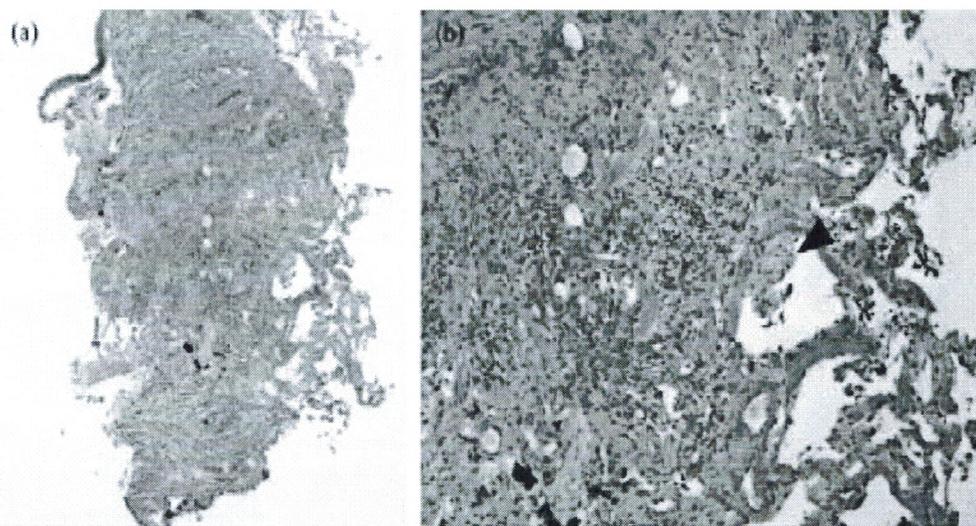


Figure 4 : Biopsie transbronchique. Hématoxyline-éosine (a) 40 x (b) 100 λ . A faible grossissement, l'architecture du parenchyme pulmonaire n'est plus conservée. A plus fort grossissement, on note la présence de quelques bourgeons fibroblastiques intra-alvéolaires (tête de flèche). Un infiltrat inflammatoire interstitiel chronique à prédominance lymphocytaire est également visible.

A. Modifications histologiques observées chez les patients atteints de FPI

1) Tissu interstitiel

- Epaissement interstitiel et des septas alvéolaires avec augmentation des fibres collagènes et élastiques
- Infiltrat inflammatoire interstitiel
- Hyperplasie musculaire lisse avec augmentation des myofibroblastes

2) Alvéoles

- Dommages de l'épithélium alvéolaire
- Métaplasie épithéliale avec cellules cuboïdes
- Multilamination de la membrane basale
- « Desquamation » alvéolaire
- Destruction des parois alvéolaires avec apparition de vésicules kystiques par fusion et dilatation des bronchioles

3) Atteinte vasculaire

- Lésions de l'endothélium vasculaire
- Atteinte des artères pulmonaires: fibrose intimale et hyperplasie du média
- Possibles signes d'HTAP

4) Voies aériennes

- Voies aériennes réduites, normales ou dilatées
- Possibles bronchectasies provoquées par la traction exercée par le tissu fibreux

5) Autres

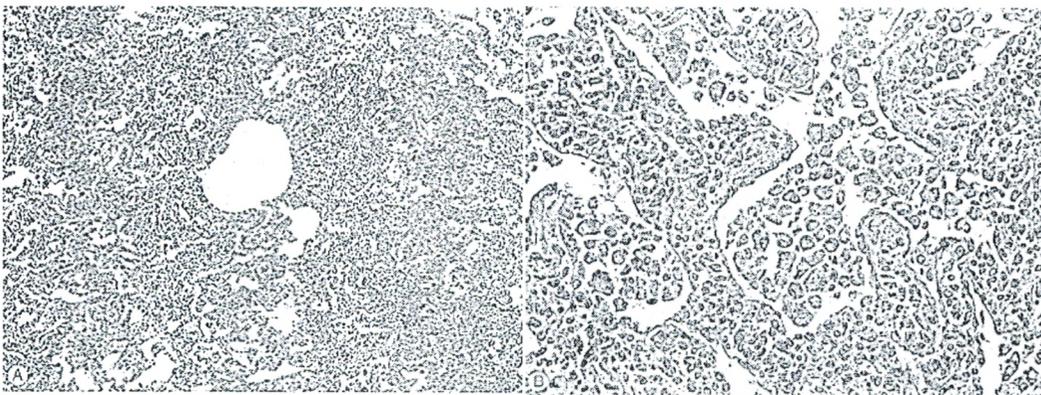
- Une calcification dystrophique peut se rencontrer
- Des nodules lymphoïdes sont parfois présents

L'atteinte est plus sévère dans les régions sous-pleurales et les parties inféropostérieures des lobes inférieurs.

B. Classification anatomo-pathologique en vigueur au cours de ces dernières années

Trois modèles histopathologique de FPI ont été décrits

1) DIP : Pneumopathie interstitielle desquamative



- Epaissement interstitiel par cellules inflammatoires et tissu fibreux
 - Nombreux macrophages dans les espaces alvéolaires
-

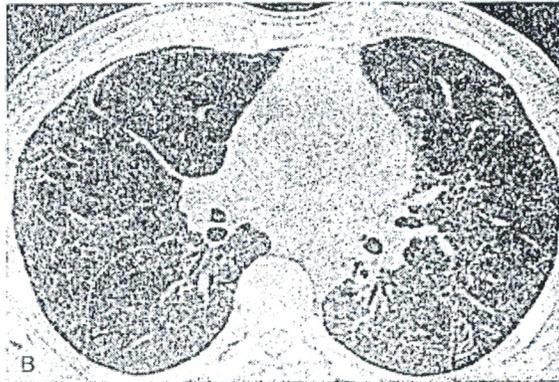
- Le terme « desquamative » a été utilisé car on pensait initialement que les cellules observées dans l'espace alvéolaire étaient des PII desquamés alors qu'il s'agit en fait de macrophages alvéolaires.

- Cette forme s'observe surtout à la phase précoce de la maladie.

Elle est caractérisée par son uniformité lésionnelle et topographique à travers le poumon.

- Elle correspond aux opacités en verre dépoli de la RT et la TDM.

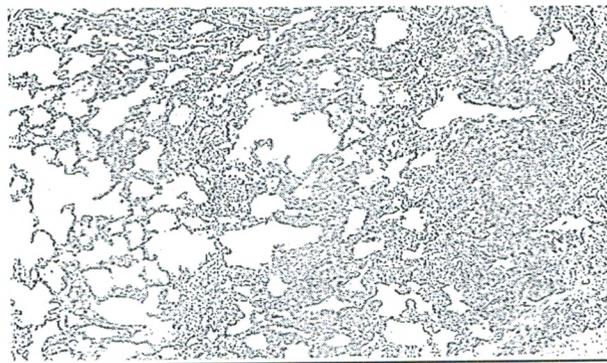
Aspect TDM d'une DIP



- On y observe une alvéolite prononcée avec des agrégats de macrophages qui disparaissent dans les phases intermédiaires et tardives. L'architecture alvéolaire est conservée, une hyperplasie des PII est notée. La fibrose y est minime ou absente.

- La DIP est associée à une survie moyenne de 10-12 ans et est corrélée à un fort pourcentage de réponse thérapeutique.

2) UIP : Pneumopathie interstitielle usuelle



Épaississement interstitiel de sévérité variable inhomogène

- C'est la forme caractéristique des stades modérés et avancés.

- Les lésions rencontrées sont hétérogènes dans leur aspect : les lésions de fibrose sont mélangées à des régions inflammatoires; et dans leur distribution: périphérique caractéristique

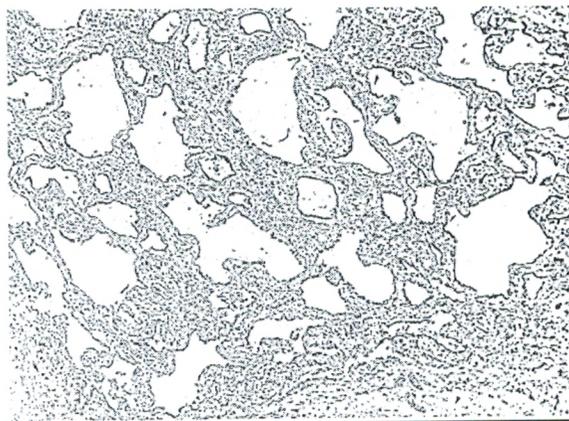
- Dans l'UIP, la composante intra-alvéolaire est minime mais l'infiltration inflammatoire interstitielle est dense et la composante fibrotique importante. La fibrose débute en périphérie des lobules et le long de la plèvre viscérale progressant jusqu'à aboutir à la fibrose en rayon de miel. Les parois et l'architecture alvéolaires sont détruites aboutissant à la formation de vésicules kystiques.

- Cette forme est associée à un mauvais pronostic avec une survie moyenne de 5-6 ans, et à une faible réponse au traitement par corticoïdes.

Aspect TDM d'une UIP



3) Stade terminal en rayon de miel



Aspect histologique du rayon de miel

- Les remaniements fibreux sont étendus avec une distribution hétérogène du rayon de miel.

- Les alvéoles sont raréfiées avec des septa épaissis recouverts de cellules épithéliales alvéolaires métaplasiques (PII et cellules cuboïdes).

- Le parenchyme pulmonaire est remplacé par des vésicules kystiques

- On note également : une hyperplasie musculaire lisse du tissu fibreux, des bronchectasies de traction et une augmentation d'épaisseur des media et intima des artères pulmonaires

- Des modifications emphysemateuses peuvent s'observer chez les fumeurs atteints de FPI.

UIP et DIP semblaient refléter des stades différents de la fibrose, comme le suggérait leur présence concomitante parfois observée sur une même biopsie. La DIP était la forme précoce de FPI et l'UIP une forme plus avancée.

C. Nouvelle classification anatomo-pathologique des fibroses pulmonaires

Elle fut présentée en 1998 à Chicago par le Dr KATZENSTEIN et rappelée en avril 99 par l'American Thoracic Society qui se tenait à San Diego. Lors des dernières journées de pneumologie « Pierre Bourgeois » en février 2000, le Professeur WALLAERT souligne la meilleure correspondance de ces différents types histologiques avec les tableaux cliniques et leur évolution.

1) UIP

- Cette forme, la plus fréquente des pathologies interstitielles, n'est plus désormais considérée comme une maladie inflammatoire chronique de l'interstitium pulmonaire aboutissant à long terme à la fibrose. Le concept actuel est une prolifération fibroblastique en foyers avec participation endoalvéolaire et collapsus des unités alvéolocapillaire. L'UIP est caractérisé par l'existence de lésions d'âges différents.

- Cette prolifération fibroblastique, qui existe depuis le début de la maladie, évolue par poussées pour aboutir à une fibrose mutilante. Ce qui remet en cause la notion d'aggravation progressive linéaire de la FPI au profit d'une évolution en marches d'escalier.

- La présence en nombre important de ces foyers fibroblastiques sur les biopsies chirurgicales est de mauvais pronostic.

2) DIP

- Elle correspond, comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent II B 1, à une infiltration inflammatoire du tissu interstitiel associée à une alvéolite macrophagique sans destruction du parenchyme pulmonaire.

- Elle se rencontre chez les gros fumeurs et les sujets plus jeunes (40-45 ans).

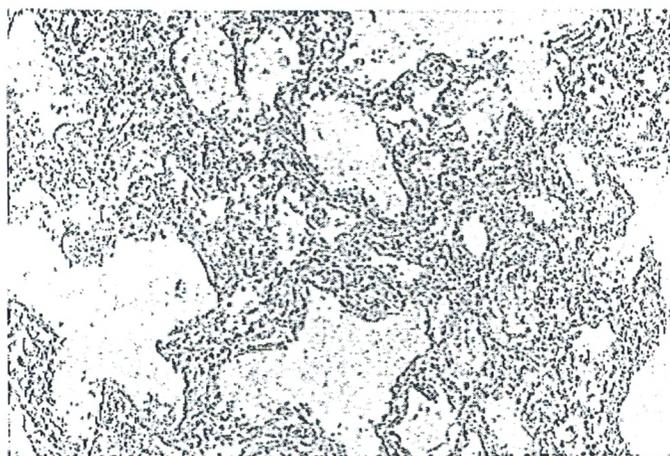
- Les patients sont difficiles à sevrer de leur tabagisme or les corticoïdes sont peu efficaces si celui-ci est poursuivi.

- Les paramètres fonctionnels (VEMS et CVF) sont plus élevés que dans l'UIP.

- Le pronostic est meilleur que celui de l'UIP avec une survie à 12 ans de 50%, 20% de guérison spontanée et 60 % de réponse aux corticoïdes.

Ici, UIP et DIP sont considérées comme deux entités bien distinctes qui diffèrent par leur histologie, la fonction respiratoire, leur évolution et leur réponse au traitement.

3) « Acute interstitial pneumonia » au syndrome de « Hamman Rich »



Aspect histologique dans la « pneumonie interstitielle aigue »

- Exsudat dans les espaces alvéolaires et membranes hyalines
- Epaissement interstitiel modéré

- L'atteinte alvéolaire est diffuse avec une nécrose épithéliale majeure.

L'œdème interstitiel est important

On note la présence de membranes hyalines et d'exsudats fibrineux intra-alvéolaires importants.

- Sur le plan radiologique: condensation alvéolaire bilatérale à la RT similaire à celle du SDRA, vastes régions du verre dépoli et condensation alvéolaire au scanner.

- Il s'agit d'une forme particulièrement sévère conduisant rapidement à l'insuffisance respiratoire fatale en moins de 1 an.

4) PINS pneumopathie interstitielle non spécifique

- Elle regroupe les atteintes interstitielles non classables dans les autres entités: entité très récemment reconnue. Elle représente 5 à 15 % des patients atteints de FPI.

- Elle contient des proportions variées d'inflammation et de fibrose

- Les lésions sont homogènes contrairement à l'UIP et du même âge

- La distribution est à prédominance sous-pleurale et au niveau des lobes inférieurs, à la différence de la DIP.

- Sur le plan clinique, elle évolue en quelques semaines, ce qui la distingue de l'UIP où les symptômes apparaissent insidieusement 1 à 2 ans avant le diagnostic et les symptômes sont moins sévères. L'association à une connectivité ou à l'exposition à des poussières organiques est fréquente.

- Elle correspond aux observations scannographiques suivantes opacités en verre dépoli, zones de condensation alvéolaire, épaissement des septa interlobulaires, dilatation bronchique fréquente. L'aspect en rayon de miel habituellement retrouvé dans les pneumopathies interstitielles communes n'est pas retrouvé Dans les cas des PINS.

- La survie des patients porteurs de PINS est supérieure à celle des patients avec UIP.

On observe une meilleure réponse au traitement corticoïde et immunosuppresseur que dans les autres formes de FPI. D'où un bon pronostic: près de 50 % de guérison et seulement 10% de décès à 5 ans.

L'intérêt d'effectuer une distinction entre ces différents types de FPI réside dans le fait que leur pronostic et leur réponse au traitement sont différents. Ainsi de la classe histologique dépendront la survie du patient et sa prise en charge thérapeutique.

VIII. HISTOIRE NATURELLE ET PRONOSTIC

La principale cause de détérioration clinique des patients atteints de FPI est la progression de la maladie elle-même. Mais cette évolution peut être entravée de multiples complications, principalement cardiaques. Ce qui fait de la FPI une maladie de pronostic sombre.

1. PROGRESSION DE LA MALADIE

- La FPI évolue inexorablement en quelques mois ou années vers l'insuffisance respiratoire et le développement d'un cœur pulmonaire chronique secondaire à la destruction du lit capillaire.

- L'insuffisance respiratoire constitue la principale cause de décès des patients porteurs de FPI.

- Les signes sont multiples et non spécifiques : dyspnée d'aggravation progressive rendant difficile l'accomplissement des tâches quotidiennes, fatigue, progression bilatérale des râles crépitants à l'auscultation, hippocratisme digital, cyanose et signes d'HTAP ou CPC. Au bilan complémentaire : altération marquée des paramètres fonctionnels et rayon de miel radiologique.

- Dans de rares cas, le processus pathologique se stabilise après une période initiale de dégradation clinique et exceptionnellement (dans moins de 1 % des cas) on assiste à une résolution spontanée.

2. COMPLICATIONS RENCONTREES AU COURS DE LA FPI

50 % des décès au cours de la FPI sont liés à des causes extra-pulmonaires, notamment cardiovasculaires.

A. Complications cardiaques

- Elles sont responsables de 20 à 30 % des morts de patients atteints de FPI. Ce sont essentiellement l'insuffisance cardiaque et la cardiopathie ischémique.

- L' IVD s'explique par:

- La destruction des vaisseaux pulmonaires par l'inflammation et la fibrose
- La vasoconstriction secondaire à l'hypoxémie
- Des embolies pulmonaires ou une IVG

- La destruction du lit capillaire et l'augmentation des résistances vasculaires au cours de la fibrose sont à l'origine d'une HTAP.

- HTAP chronique et IVD persistante sont responsables d'une hypertrophie ventriculaire droite et d'un CPC.

- L'IVG est liée à une cardiopathie ischémique et une HTA mal contrôlée.

B. Embolie pulmonaire

- Elle cause 3 à 7 % des décès de patients atteints de FPI chez qui elle est particulièrement grave en raison de l'HTAP et l'hypoxémie préexistantes.

- Elle est favorisée par l'inactivité, elle-même due à la dyspnée, l'insuffisance cardiaque, un néoplasme pulmonaire et la corticothérapie.

- Son diagnostic requiert souvent une angiographie, la scintigraphie pulmonaire étant déjà perturbée par la FPI.

C. Carcinome bronchique

- La FPI augmente le risque de développer un cancer bronchique par rapport à la population générale. Le cancer broncho-pulmonaire complique la FPI dans 10% des cas.

- La distribution histologique des types de cancers est semblable à celle des cancers pulmonaires sans fibrose, avec prédominance de la forme épidermoïde.

- La néoplasie serait en rapport avec le processus de cicatrisation parenchymateuse de la fibrose. Métaplasie et hyperplasie des épithéliums bronchiolo-alvéolaires prédisposeraient au cancer.

Récemment, une overexpression de la protéine P53 dans les cellules bronchoépithéliales de patients atteints de FPI associée à des mutations du gène P53 a été mise en évidence. Ces mutations pourraient expliquer la forte incidence de cancer pulmonaire dans la FPI.

- La mesure du taux d'ACE dans le liquide de LBA a été évoquée comme marqueur précoce de néoplasie pulmonaire dans l'évolution de la FPI.

- L'hippocratisme digital est pratiquement toujours présent chez les patients avec un carcinome compliquant leur maladie.

- Même s'il est diagnostiqué tôt, le cancer pulmonaire ne peut être traité car chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie ne feraient qu'aggraver l'insuffisance respiratoire préalable dans la FPI.

D. Infections pulmonaires

- On observe, dans la FPI, une augmentation de l'incidence des infections pulmonaires favorisées par les traitements corticoïdes, immunosuppresseurs ou cytotoxiques.
- Elles sont essentiellement dues à des bactéries communes, les infections tuberculeuses et opportunistes sont rares.
- Elles sont souvent responsables d'une décompensation respiratoire.

E. Pneumothorax

- Plus rare que dans les autres maladies pulmonaires interstitielles, il touche moins de 10 % des patients atteints de FPI.
- La présence de blebs sur la RT est un facteur de risque.
- Le pneumothorax de la FPI répond mal au traitement médical et le recours à la chirurgie est nécessaire.

F. Complications iatrogènes

- Liées aux corticoïdes : myopathie, ulcère gastrique, cataracte, ostéoporose et tassements vertébraux, augmentation du risque infectieux, anomalies électrolytiques, insuffisance surrénalienne.
- Dues au traitement immunosuppresseur risque infectieux accru, hépatite, cystite hémorragique, insuffisance médullaire.

Conclusion:

20 % des patients atteints de FPI meurent de problèmes cardiovasculaires mais la plupart succombent à une défaillance respiratoire souvent précipitée par une infection elle-même favorisée par le traitement.

3. PRONOSTIC

- La survie moyenne après apparition des symptômes est de moins de 5 ans bien que certains individus ont survécu plus de 10 ans après le diagnostic. La mortalité à 5 ans de la FPI excède les 40 %. Dans moins de 10 % des cas, on assiste à une stabilisation voire une régression sans traitement.

- Facteurs de mauvais pronostic : sujet âgé, sexe masculin, tabagisme, symptômes anciens, grade radiologique ou scannographique élevé et présence de rayon de miel, altération sévère de la fonction respiratoire, histologie d'VIP, augmentation des neutros et éosinophiles et lymphocytes inférieurs à 11 % au LBA, un niveau élevé de propeptide carboxy-terminal de pro collagène 1 dans le LBA, déviation droite à l'ECG. La grossesse s'associe aussi à une détérioration clinique rapide.

- Facteur de meilleur pronostic: sujet jeune, sexe féminin, symptômes récents, scores radiologiques bas, PaO₂- élevée, modèle histologique de DIP ou PINS, lymphocytose au LBA, un niveau élevé de propeptide aminoterminal de pro collagène III dans le LBA, absence de déviation droite sur ECG, réponse précoce à la corticothérapie.

IX. FORMES CLINIQUES

1. LE SYNDROME DE HAMMAN ET RICH

- Dans de rares cas de FPI, l'évolution est fulminante aboutissant à une mort précoce par insuffisance respiratoire en 6 à 12 mois. Il s'agit d'une pneumonie interstitielle aiguë décrite pour la première fois en 1935 par Hamman Rich. Ce sous-groupe de patients représente 5 % de tous les cas de fibrose alvéolaire. Ce syndrome fait désormais partie de la nouvelle classification anatomo-pathologique des FPI

- De rares cas de formes fulminantes ont également été rapportés chez le nourrisson.

2. LA FORME FAMILIALE

- Elle est rare et ne représente que 3 % des FPI.

- La première description remonte à 1902 par Sandoz.

- Son mode de transmission est autosomal dominant à pénétrance variable. Le gène responsable se localise près des loci Gm (allotypes d'Ig) sur le chromosome 14 et non sur le chromosome 6 du groupe HLA comme on a pu le croire.

- Tous les âges se rencontrent dans cette forme familiale.

- L'histologie, la clinique et l'évolution de la FPI familiale sont identiques à celles des cas sporadiques si ce n'est une moyenne d'âge avoisinant les 30-40 ans, des bulles d'emphysème et pneumothorax plus fréquents et une augmentation du risque de développer secondairement un cancer broncho-pulmonaire.

X. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. PLACE DE LA FPI

Les fibroses interstitielles diffuses appartiennent au vaste groupe des pneumopathies infiltratives diffuses définies par une infiltration diffuse des alvéoles et bronchioles et de l'interstitium par des éléments cellulaires (inflammatoires, hyperplasiques ou néoplasiques) ou non (œdème, collagène, organiques ou minéraux).

Un petit nombre de ces pneumopathies infiltratives diffuses évolue vers la fibrose: ce sont les pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes (PIDF). Ces dernières peuvent être primitives, c'est le cas de la FPI, ou secondaires.

Les pneumopathies interstitielles diffuses non fibrosantes constituent des diagnostics différentiels aux PIDF.

Il existe plus de 150 causes de pneumopathies interstitielles diffuses. Les étiologies les plus courantes sont reprises dans le tableau

Etiologies des pneumopathies infiltratives diffuses de l'adulte

PNEUMOPATHIES INFECTIEUSES

dues à :

- bactéries : mycobactéries, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetii*, *Nocardia asteroides*
- virus : Cytomégalo-virus, virus respiratoire syncytial, *Myxovirus influenzae*, *Herpes simplex*, varicelle-zona, rougeole, Adénovirus, virus Epstein-Barr, Coxsackie, VIH
- parasites : *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma*, *Wuchereria*, nématodes
- champignons : *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES FIBROSANTES

- Agent étiologique connu :
 - pneumopathie d'hypersensibilité par inhalation d'antigènes organiques
 - pneumopathies interstitielles par inhalation de substances chimiques
 - pneumoconioses
 - pneumopathies médicamenteuses
- Agent étiologique inconnu :
 - fibrose idiopathique
 - connectivites : polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie
 - sarcoïdose
 - histiocytose X

SYNDROMES MICROVASCULAIRES

- **Domage alvéolaire diffus. Œdèmes pulmonaires lésionnels**
- **Hypertension veino-capillaire :**
 - insuffisance ventriculaire gauche
 - rétrécissement mitral, péricardite constrictive
 - tumeurs cardiaques des cavités gauches et des veines pulmonaires
 - insuffisance rénale
- **Maladies veino-capillaires pulmonaires :**
 - maladie veino-occlusive
 - hémangiomatose capillaire
- **Syndromes hémorragiques alvéolaires :**
 - syndrome de Goodpasture
 - hémosidérose idiopathique
 - vascularites (maladie de Wegener)
 - connectivites
 - médicaments

CARCINOMES ET SYNDROMES LYMPHO-PROLIFÉRATIFS

- **Primitifs :**
 - cancer bronchiolo-alvéolaire
 - lymphomes pulmonaires
 - sarcome de Kaposi
- **Secondaires :**
 - lymphangite carcinomateuse (sein, prostate)
 - maladies emboliques néoplasiques
 - localisations pulmonaires des hémopathies

MALADIES RARES ET INHABITUELLES

- Pneumopathies lymphoïdes interstitielles
- Pneumopathies éosinophiliques primitives
- *Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)*
- Rejet au cours des transplantations
- Lymphangiomyomatose
- Amyloïdose parenchymateuse diffuse
- Protéïnose alvéolaire
- Microlithiase alvéolaire

2. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

A. La clinique

1) Interrogatoire

- L'histoire de la maladie recherche: une exposition à des facteurs de risque environnementaux (toxiques), professionnels (pneumoconioses), aux oiseaux (pneumopathie d'hypersensibilité),

- La notion de prise médicamenteuse (AINS, cytotoxiques, cordarone, hydralazine, tricycliques, méthotrexate, huile de paraffine, radiothérapie...)

- Les antécédents familiaux et personnels (cancer, infections)

- Un risque HIV, l'existence d'une insuffisance cardiaque

- L'interrogatoire précise le statut en âge, sexe et tabagisme:

- La FPI se voit chez les plus de 50 ans alors que la sarcoïdose touche des sujets plus jeunes

- L'histiocytose X se rencontre chez les sujets masculins gros fumeurs

- La lymphangioleiomyomatose se rencontre exclusivement chez les femmes en âge de procréer.

- Un délai inférieur à 4 semaines entre les premiers symptômes et le diagnostic évoquent une BOOP, une pneumopathie d'hypersensibilité ou une pneumopathie médicamenteuse.

2) Signes cliniques

- Recherche de signes en faveur d'une infection ou d'une insuffisance cardiaque

- Sur le plan pulmonaire, la sarcoïdose donne moins de signes respiratoires que la FPI.

La toux et l'hippocratisme digital sont rares dans l'asbestose.

- Sur le plan extra-pulmonaire : la sarcoïdose comporte des signes extra-thoraciques dans 40 à 60 % des cas. Les maladies de système s'accompagnent de signes caractéristiques.

L'existence d'un RGO évoque une pneumopathie d'aspiration.

B. Radiologie

La constatation d'opacités interstitielles sur la RT et la TDM est un élément essentiel pour affirmer une pneumopathie interstitielle diffuse.

1) RT

- La présence d'adénopathies et la prédominance dans les régions supérieures et moyennes d'opacités réticulonodulaires orientent vers la sarcoïdose.
- Des kystes et nodules dans les parties supérieures et moyennes des poumons se rencontrent dans l'histiocytose.
- Dans l'asbestose, présence de plaques pleurales, répartition bilatérale symétrique dans les lobes inférieurs.
- L'aspect en œdème inversé est celui de la pneumopathie chronique à éosinophiles
- La fibrose BK prédomine aux sommets.
- Celle secondaire à une inhalation prédomine aux zones supérieure et moyenne du poumon droit.
- L'histiocytose X touche préférentiellement les sommets et entraîne une augmentation de volume pulmonaire.

2) TDM

Le scanner a une meilleure valeur diagnostique que la RT surtout en ce qui concerne la sarcoïdose, l'histiocytose X et la lymphangite carcinomateuse.

- Les kystes à l'emporte-pièce sont fortement évocateurs d'histiocytose X.
- Une RT normale avec un verre dépoli multifocal sur HRCT fait penser à une pneumopathie d'hypersensibilité.
- La présence d'adénopathies hilaires ou médiastinales et la prédominance postérieure et supérieure des opacités nodulaires sont caractéristiques de la sarcoïdose ou la silicose.
- De nombreuses vésicules à parois fines distribuées à travers tout le parenchyme évoquent une sclérose tubéreuse ou une lymphangioléiomyomatose.
- Des lignes septales irrégulières se rencontrent dans la lymphangite carcinomateuse et la sarcoïdose mais l'étude de l'architecture du lobule secondaire possible en TDM-HR permet de distinguer ces deux diagnostics.
- La fibrose sous-pleurale et basilaire associée à des bronchectasies est corrélée au diagnostic de FPI ou fibrose secondaire à collagénose.

C. Biologie

Quasiment inutile dans l'établissement du diagnostic positif de FPI, la biologie retrouve tout son intérêt dans le diagnostic différentiel.

- L'intradermo-réaction à la tuberculine oriente vers une tuberculose en cas de forte positivité ou vers une sarcoïdose en cas de négativation.

- Recherche de signes biologiques d'infection (GB, VS, PCR...).

- Des sérologies sont réalisées à la recherche du VIH (pneumopathie à pneumocystis) ou vis-à-vis d'agents organiques inhalés.

- Une augmentation de l'ECA est typique dans la sarcoïdose mais se voit aussi dans la silicose et l'asbestose.

- Le dosage des enzymes musculaires, la recherche d'auto-anticorps, la réalisation d'un bilan hépatique et d'une électrophorèse des protéines informent sur une maladie de système.

- L'hyperéosinophilie sanguine se voit dans la sarcoïdose et la pneumopathie d'hypersensibilité ou éosinophile chronique.

D. EFR

Utile dans l'évaluation de la sévérité de la maladie et dans son suivi, elle n'est pratiquement d'aucune aide au diagnostic différentiel, de nombreuses affections pouvant donner un syndrome restrictif avec diminution de la DLco. On note cependant quelques nuances :

- Les troubles de l'hématose à l'exercice sont plus fréquents dans la FPI et la pneumopathie d'hypersensibilité que dans la sarcoïdose et l'asbestose.

- Une diminution de la compliance et une augmentation du coefficient de rétraction s'observent préférentiellement dans les pneumopathies les plus fibrosantes telles la FPI, l'asbestose ou la sclérodermie, rarement dans la sarcoïdose et jamais dans l'histiocytose.

- La mécanique pulmonaire est préservée dans la FPI alors qu'elle est précocement altérée dans l'asbestose.

En dépit de ces examens non invasifs, le diagnostic n'est que rarement établi et on a alors recours à des méthodes d'investigation qualifiées de « peu invasives » et représentées par la fibroscopie bronchique.

E. Fibroscopie bronchique

- L'endoscopie permet dans un premier temps l'examen macroscopique des voies aériennes et peut ainsi visualiser des granulomes sarcoïdiques et certaines lymphangites carcinomateuses.

- Le LBA recherche tout d'abord des éléments figurés évocateurs d'une étiologie : micro-organismes infectieux ; cellules cancéreuses (carcinome, lymphome...) ; particules minérales (pneumoconioses) ; matériel de surfactant (protéinose alvéolaire) ; cellules de Langerhans (granulomatose) ; paraffine; corps X, LT CD1 et anticorps monoclonal OKT6 dans l'histiocytose X ; sidérophages (hémosidérose)...

Le LBA permet également d'établir un profil de l'alvéolite en étudiant la composition en PNN, lymphos et éosinophiles et a alors une valeur d'orientation diagnostique

Lymphocytose	Neutrophilie	Éosinophile
Sarcoïdose	PIDF primitive	P Eo Carrington
P d'hypersensibilité	PIDF et collagénoses	Churg et Strauss
P d'irradiation	P bactérienne	P éosinophile
PIDF primitive	P iatrogène	P iatrogène
Sjögren	P d'hypersensibilité (phase initiale)	Histiocytose X
Silicose	Sarcoïdose évoluée	
Pneumoconiose aiguë	Asbestose, sidérose	
Lymphangite		
Lymphome		
Sida		
Tuberculose		
P iatrogène		

Cytologie du LBA, élément d'orientation diagnostique au cours des pneumopathies interstitielles diffuses

Ainsi en l'absence d'infection:

- Un pourcentage élevé de PNN évoque une PIDF primitive ou dans le cadre d'un collagénose,
- Une augmentation couplée des neutrophiles et éosinophiles est retrouvée chez 213 des patients porteurs d'une PIDF,
- Une augmentation du rapport lymphocytes CD4/CD8 se rencontre dans la FPI et dans la sarcoïdose, une diminution est plus caractéristique des PIDF des collagénoses et de la pneumopathie d'hypersensibilité, des éosinophiles supérieurs à 2 % évoquent un processus allergique ou une vascularite.

- La biopsie transbronchique est intéressante pour le diagnostic des maladies de distribution péribronchique telles que la sarcoïdose, la lymphangite carcinomateuse, la lymphangioléiomyomatose et la pneumopathie interstitielle à éosinophiles. C'est un examen

diagnostique si elle détecte un agent infectieux ou une néoplasie. Mais souvent la petite taille de l'échantillon ne permet pas d'aboutir au diagnostic.

Il arrive qu'au terme de ce bilan, en l'absence de diagnostic clairement établi, on soit obligé de recourir à des méthodes invasives. En effet, bien souvent, la biopsie chirurgicale, ultime étape de la démarche diagnostique, s'avère nécessaire.

F. Les biopsies chirurgicales

- En cas d'adénopathies hilaires ou médiastinales, la médiastinobiopsie est utile pour le diagnostic de sarcoïdose.

- La biopsie pulmonaire, qui peut être dirigée, rapporte suffisamment de tissu pour porter le diagnostic.

3. LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Voir grand tableau suivant.

MALADIE	SC	HISTOLOGIE	Biologie NF Urines	RX	HRCT	Réponse traitement	LRA
Drug induced	Notion exposition examen signe subérogé ou chronique	Inflammation non spécifique et fibrose	Eosinophile, éosinurie, néphrotique, hémoptyse (éosinophile) augmentation urée sédim. urinaire anormal	- Effusion et épaississement pleural (néoformation) - Adénopathies biliaires ou mésentériques (diffuses) - Infiltrats pulmonaires périodiques	- Infiltration réticulaire sous- pleurale - Épaississement inter et intra-lobulaire - Verre déposé - Rythme de miel au stade terminal	Réponse à l'augmentation et diminution de la dérive Traitement par corticostéroïdes doxycycline éventuelle	Éosinophiles ou leucocytes marqués par ou autres marqueurs
IPP	- Adulte 50-60 ans - (Deux tiers de la dyspnée d'effort - Hypertension artérielle - Progression irréversible	- Fibrose periph - Rythme miel sub-pleural	- Très rare thrombocytémie - Augmentation gamma globulines et auto anticorps - ICC	- Prédominance au niveau lobes inférieurs - Augmentation du volume pulmonaire si faux sur diminution du volume pulmonaire - HTAP au stade avancé - RI normale au stade précoce	- Infiltration réticulaire sous- pleurale - Épaississement inter et intra-lobulaire - Verre déposé - Rythme de miel au stade terminal	Généralement dérivable	Lymphocytes proposés favorable ou les autres marqués par ou autres marqueurs
Sarcoidose	Adénopathies biliaires bilatérales +/- hépatites +/- arthrite AEG Syndrome de Lefgran's	- Granulome multiple non caséux péribronchovascularaire - Mécanisme destructrice et mort de fibrose que date FPI	Leucopénie éosinophile - Augmentation gamma globulines et auto anticorps - Argumentation calcémique - Augmentation enzyme carboxylase angiotensine thrombocytémie rare	- Prédominance lobes supérieurs - Micronodules diffus - Volume pulmonaire normal ou augmenté - Adénopathies biliaires bilatérales - Calcifications biliaires ou squelette d'os - RT peut être normale	- Adénopathies centrales - Micronodules péribronchovascularaires - Verre déposé - Parfois rayons de miel	Généralement favorable sauf dans la forme pure de sarcoidose chronique avec fibrose pulmonaire avancée	Lymphocytes Augmentation ratio CD4/CD8

MAIADIE	SC	HISTOLOGIE	Biologie NF	RX	IIRCF	Réponse traitement	LBA
Pneumopathie d'hyposensibilisation (allergique) extrinsèque	- Notion d'exposition à anticorps, souvent sub-aiguë ou chronique	- Inflammation interstitielle avec lymphes et mononucléaires - Granulomes non caseux	- Pruritimes (Anticorps) - Lymphocytose franche - Eosinophilie - Augmentation ECA	- Lobes supérieurs dans forme chronique lobes inférieurs dans forme aiguë - Vol. Pulmonaire normal ou augmenté - RT peut être normale	- Veine de la base ou dispartie - Nœuds multiples diffus	- Bonne réponse de la forme aiguë (à l'extrait extractique) - Mauvaise pour forme chronique	Lymphes ou neutros
Collagenoses vasculaires	Similaire FPI		- Augmentation VS - Anémie achronochrome ou hémolytique - Leucopénie - Augmentation immunoglobulines et auto anticorps - ICC - Augmentation créatinine - Sédiment urinaire anormal	- Perfus. adénomateux biliaires ou nodulaires - Destruction de volume pulmonaire		Généralement défavorable	Lymphes ou neutros
① Sclérose systémique progressive	- Modification peau et doigts - Symptômes systémiques	Non spécifique - UIP de FPI	SSA, SSB, SMI ANP anticorps	- Lobes inférieurs - RP peut être normale			
② Polyanurie chronique	- Polyarthralgie	Non spécifique	Facteur rhumatoïde	- Lobes supérieurs ou inférieurs - Epaissement pleure et épaissement - Calcéose			

MALADIE	SC	HISTOLOGIE	Biologie NF	RX	HRCCT	Réponse traitement	LBA
② Lésions extrapulmonaires systémiques	Asymptote de nombreux systèmes	Non spécifique	Anticorps anti-nucléaires et anti-ADN	<ul style="list-style-type: none"> - Verru dépôt péri-bilaire - Diminution du volume pulmonaire - Atteinte pleurale 			
③ Dermatite-polymorphe	<ul style="list-style-type: none"> - Rash cutané - Paresthésie musculaire - EMG 	<ul style="list-style-type: none"> - Biopsie pulmonaire: aspectique - Biopsie musculaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Aggrégation croissants musculaires - Anticorps anti Sm - Anticorps anti Jo1 	<ul style="list-style-type: none"> - Lobes inférieurs - Calcification sous-cutanée 			
④ Syndrome Sjögren	<ul style="list-style-type: none"> - Polyarthrite - Sécheresse oculaire et buccale - Bronchopneumonie décubitale 	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie interstitielle lymphocytaire - Pseudolymphome 					
Pneumonie éosinophile chronique	<ul style="list-style-type: none"> - Femme âge moyen - Fumeur, souvent ex-fumeur - Dyspnée nocturne 	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie éosinophile - Coagulation paracellulaire - Nœud de mœlles des alvéoles 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation VS - Eosinophilie - Leucocytose 	<ul style="list-style-type: none"> - Signet d'ordinateur pulmonaire - Infiltrats récurrents aux lobes supérieurs et en périphérie 	<ul style="list-style-type: none"> - Verru dépôt - Pigeon bisultrales multilobes et épaississement paracellulaire 	Dynamique avec corticostéroïdes	Essence
Pneumonie interstitielle aiguë d'origine inconnue	<ul style="list-style-type: none"> - Similaire à SDRRA - Début aigüe - Insuffisance respiratoire progressive 	<ul style="list-style-type: none"> - Dommage alvéolaire diffus 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocytose - Augmentation ECA 	<ul style="list-style-type: none"> - Opacités linéaires et/ou en cônes bilatérales et rapidement progressives 		Mémoire	Nécessite Pas d'agent infectieux

La fibrose pulmonaire idiopathique

MALADIE	SC	HISTOLOGIE	Héologie NF Trines	RX	HRCF	Réponse traitement	LBA	
Granulomatoses à cellules de Langhans - histiocytose X = granulome éosinophile	- Homme jeune - fumeur - Troux dyspnoé - Pneumothorax récidivant	- Inflammation granulomateuse avec cellules Langhans et géantes S100 - Nodules fibrotiques bronchiolescentriques - Lésions cytotiques	- ICC	- Atténus diffuse - Note augmentation du volume pulmonaire - Prédominance lobes supérieurs - Macroscopie diffus - Pneumothorax	- Petits nodules - Prédominance lobes supérieurs - Parois alvéolaires fines et épaisses - Cellules karyomastocytaires - Lésions osseuses (petites vésicules)	- Nombreuses vésicules à paroi fine (inférieur 20 mm) d'un bout à l'autre du parenchyme pulmonaire	- Non évitable - Délavorable	- Absence d'infection - Cellules Langhans (variance de macrophages)
Lymphangioleiomyomatose	- Femme métropouze - Dyspnée d'effort - Hémoptyse - Pneumonie cytotocaux - Insuffisance respiratoire avec équilibre avec diminution DLCO	- Paquets de muscle lisse dans parois des capillaires et les régions peribronchovasculaires et perilymphatiques - Immunohistochimie: P416 15 +	- Lésions	- Volume pulmonaire normal ou augmentation - Pneumothorax - Lignes de Kerley B	- Aspect en verre dépoli disséminé - Régions bilatérales multifocales - Opacités nodulaires	- Favorable dans BPOCP idiopathique - Délavorable dans la forme idiopathique étiologique et la forme associée à collagenose	- Absence d'infection	
Bronchiolite oblitérante idiopathique sévère en présence BPOCP	- Evolution sub-acute - Troux dyspnée - +/- fibrose - diminution du poids - Insuffisance respiratoire restrictive - Infections voies aériennes supérieures fréquentes	- Infiltration alvéolaire disséminée - Infiltration inflammatoire et fibreuse des bronchioles terminales - oblitération des parois V.A. par une organisation associée en l'absence d'infection - Infiltrats intracités et paracités disséminés	- Lésions	- Microscopie diffus - Infiltrats sous-vasculaires	- Aspect en verre dépoli disséminé - Régions bilatérales multifocales - Opacités nodulaires	- Favorable dans BPOCP idiopathique - Délavorable dans la forme idiopathique étiologique et la forme associée à collagenose	- Absence d'infection	

MALADIE	SC	HISTOLOGIE	Biologie NF Urines	RX	HRCT	Réponse traitement	LOA
Bronchectasie oblitérante	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée - Infections respiratoires obstructives - Nœuds de virose, tabulimon gazeux, petite poitrine ou petite osseuse, polyarthrite rhumatoïde ou - Idiopathique 	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions aux petites VA - Bronchectasies résorbées 		<ul style="list-style-type: none"> - Pouxons clairs - Augmentation volume normale - Radio pulmonaire peut être normale 	<ul style="list-style-type: none"> - « Air trapping » 	<ul style="list-style-type: none"> - Défavorable 	
Bronchectasie respiratoire associée à une maladie pulmonaire interstitielle R HILD	<ul style="list-style-type: none"> - Fumées - Toux, dyspnée 	<ul style="list-style-type: none"> - Inflammation bronchectasies - Fibrose interstitielle modérée - macrophages alvéolaires pigmentés dans les VA distales - Sacs alvéolaires - Forme DIP 		<ul style="list-style-type: none"> - Pouxons vides 	<ul style="list-style-type: none"> - Peut être normal - Vents droits multifocaux - Idiop DIP 	<ul style="list-style-type: none"> - Généralement favorable 	
Sclérose alvéolaire acutifibrosante	<ul style="list-style-type: none"> - Signes extra-pulmonaires - Crachats 			<ul style="list-style-type: none"> - Volume pulmonaire normal ou légèrement augmenté - Pneumothorax 		<ul style="list-style-type: none"> - Défavorable 	
Pneumopathie radique	<ul style="list-style-type: none"> - Notion d'exposition 					<ul style="list-style-type: none"> - Favorable si signes non si idéopathique 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphes

MAIADIE	SC	HISTOLOGIE	Biologie NF Urines	RN	HRCT	Réponse traitement	LEA
<p>Neogenet (1) Geofossaire (2) Charquand Strains (3)</p>	<p>1) Edémateuse néphrotique 2) Rhinite - asthme - laryngite + signes systémiques</p>	<p>1) Néphrotique alvéolaire épicébrale à cristaux vaccinés granulomateuse</p> <p>2) Augment normale des points vaccinés vaccinés épicébrale épicébrale</p>	<p>1) Auto corps anti- cytoplasmique de neutrophile 2 et 3) Auto corps anti membrane basale</p> <p>2) sérum urinaire anormal</p> <p>3)</p>	<p>3) - Infiltrats sous segmentaires lobes. - Opacités interstitielles - Epansivement pleurales</p>	<p>- Opacités réticulaires - Plaques pleurales - Calcifications - Emoussement cuts- de-voies - Bistricité synectrique</p>	<p>- Généralement favorable sauf si exposition chronique</p>	<p>- Neutros</p>
<p>Adesose</p>	<p>- Nodules d'exposition - Dyspnée effort - Signes obstructifs</p>	<p>- Corps adésotiques - Epaissement pleural</p>	<p>- Augmentation immunoglobulines - Auto anticorps</p>	<p>- Lodes inférieurs - Diminution du volume pulmonaire - Augmentation pleure +/- pleurales</p>	<p>- Opacités nodulaires diffuses - Mores complanés au sable cranté</p>	<p>- Généralement favorable sauf si exposition chronique</p>	<p>- Lymphes</p>
<p>Silicose</p>	<p>- Dyspnée - Signes de BPCO</p>	<p>- Hiacosus pleus de posteurs en péri lymphatique - Nodules fibro- bulaires - Particules de silice bifréngentes</p>	<p>- Augmentation Ig G auto anticorps - Augmentation ECA</p>	<p>- Lodes supérieurs - Microcalcifications diffuses - Calcifications bulaires complanés en coquilles d'oeufs - Ramonnes spous- pennales</p>	<p>- Petits nodules diffus - Mores complanés au sable cranté</p>	<p>- Généralement favorable sauf si exposition chronique</p>	<p>- Lymphes</p>

MALADIE	SC	HISTOLOGIE	Biologie NF Urines	RN	HRCT	Réponse traitement	LRA
Lymphogène cancerotique		- Atteinte lymphatique	- Atteinte necrotisante	- Epaissement pleural et épanchement - Lignes de Kerley B - Adénopathies hilaires ou nodulaires	- Epaissement le long des axes broncho-vasculaires - Septes intra-lobulaires épais	- Méiorise	- Cellules malignes
Goodpasture	- Hémoptyse	- Glomérulopathie focale necrotique - Absence d'atteinte vasculaire	- Autoanticorps anti- membrane basale (Immunoglobulines G) - Acentie - Insuffisance rénale	- Capotragie			

XI. TRAITEMENT

1. LE TRAITEMENT MEDICAL

C'est le traitement de première intention. Les thérapeutiques actuelles sont décevantes car non curatives et iatrogènes. Seuls 10 à 30 % des patients répondent aux traitements existants et cette réponse est souvent partielle et transitoire, la guérison n'étant obtenue que chez moins de 5 % des patients. La variabilité évolutive de la FPI rend quasi impossible la standardisation des schémas thérapeutiques. Mais il apparaît clair que les chances de réponse favorable augmentent lorsque le traitement est initié précocement c'est à dire au stade actif de la maladie. La toxicité des substances utilisées rend quasi-indispensable un diagnostic de certitude établi par biopsie chirurgicale avant d'entreprendre un traitement au long cours.

A. Les corticoïdes

Utilisés à fortes doses, ils représentent le traitement standard de première intention.

1) Mécanismes d'action

Les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire : ils interfèrent au niveau du chimiotactisme et de la sécrétion d'enzymes protéolytiques. Ils ont également une fonction immunosuppressive en influençant la prolifération et les fonctions lymphocytaires T. C'est par ces actions qu'ils sont efficaces sur les fibroses au stade d'alvéolite. Mais les corticoïdes inhibent aussi la synthèse de collagène: ils diminuent l'activité stimulatrice du LBA de patients atteints de FPI sur les fibroblastes, inhibent l'action du TGF Bêta sur le promoteur du collagène 1.

2) Protocole

La forme utilisée dans le traitement conventionnel est la **prednisone** ou la **prednisolone** orale. Il n'existe pas d'étude comparative des différentes posologies, le dosage n'est donc pas standardisé. De manière habituelle et empirique, on débute le traitement par la prednisone ou la prednisolone orale fortes doses à 1 mg/kg/j en une prise quotidienne sans dépasser 100 mg/j pendant 1 à 3 mois, Puis on diminue graduellement les doses pour obtenir une dose d'entretien de 0,25 à 0,50 mg/kg/j. Si le patient demeure stable, un traitement alterné 1j/2 permettrait une meilleure tolérance clinique. Une rechute autorise la réaugmentation des doses. Le maintien de la corticothérapie est réservé aux répondeurs et sa durée minimale est de 1 à 2 ans, mais si elle est efficace et bien tolérée elle peut être poursuivie plusieurs années. Le rajout, à la corticothérapie classique, d'un bolus intraveineux 1f/semaine de 2g de **méthylprednisolone** a été proposé en cas d'alvéolite intense mais son efficacité clinique n'a pas été démontrée de façon certaine.

3) Effets secondaires et leur prévention

- L'ulcère peptique d'où la prise de pansements gastriques.
- Les complications métaboliques : le diabète impose un régime pauvre en sucre, la rétention sodée un régime sans sel, l'hypokaliémie doit être prévenue par la prise de potassium, l'alcalose métabolique, l'insuffisance rénale. Ils imposent un bilan biologique régulier.
- Les altérations endocrines: dysménorrhées, impuissance, obésité facio-tronculaire.
- Les complications ostéo-musculaires : le risque d'ostéoporose impose une supplémentation en calcium et vitamine D et peut être à l'origine de tassements vertébraux, myopathie, nécrose aseptique de la tête fémorale.
- Les effets psychiatriques : dépression, psychose, euphorie surtout chez les personnes âgées.
- L'apparition d'une cataracte capsulaire postérieure doit être surveillée par un examen ophtalmologique régulier.
- Les corticoïdes, en diminuant la réponse immunitaire, favorisent la survenue d'infections opportunistes.
- Enfin, il ne faut pas oublier le risque d'insuffisance surrénalienne lors du sevrage qui doit faire procéder à une diminution progressive et prudente des doses.

4) Résultats

Il n'existe pas de preuve formelle de l'efficacité des corticoïdes sur la survie, mais l'on peut observer chez les répondeurs une amélioration clinique et fonctionnelle (augmentation des volumes pulmonaires et amélioration des GDS).

La réponse si réponse il y a, est généralement rapide et s'observe au cours des premières semaines de traitement. Les répondeurs montrent une amélioration durant les cinq premières semaines. Ceux qui se détériorent durant cette période ne répondront généralement pas plus tard. Au-delà de 3 mois, on peut conclure à l'inefficacité des corticoïdes. 50% des patients se disent améliorés sous corticothérapie mais seulement 20% présentent une amélioration objective sur le plan radiologique ou fonctionnel. 5% sont stabilisés et il demeure 75% de non répondeurs qui meurent dans les 5 ans qui suivent.

Les patients répondeurs ont un meilleur pronostic que les non répondeurs, en termes de survie.

Les facteurs prédictifs d'une réponse favorable aux corticoïdes sont les suivants:

- cliniques: sexe féminin, jeune âge, pas de tabac, dyspnée récente,
- fonctionnels: CPT supérieure à 80 %, altération moindre des tests fonctionnels,
- radiologiques : lésions radiologiques moins marquées, aspect en verre dépoli sur TDM-HR,
- LBA : lymphocytose,
- histologiques : prédominance d'inflammation correspondant à la forme DIP, augmentation rapport collagène III/I,

- biologiques: concentration en LDH sériques, présence d'immuns complexes dans le sang ou LBA.

Un taux élevé de PNN et/ou éosinophiles dans le LBA et l'aspect radiologique en rayon de miel présagent d'une absence de réponse aux corticoïdes.

Si après 3 mois de corticothérapie fortes doses le patient se détériore ou présente de sérieux effets secondaires empêchant la poursuite des corticoïdes à de telles posologies, une thérapeutique alternative comme les immunosuppresseurs doit être envisagée.

B. Les immunosuppresseurs / cytotoxiques

Ce type de thérapeutique doit être considéré comme un traitement de deuxième intention chez les patients non répondeurs aux corticoïdes ou avec de sérieux effets indésirables ou des facteurs de contre-indication (âge, diabète, ulcère...). Il peut être utilisé seul ou en association aux corticoïdes.

1) Le cyclophosphamide (ENDOXAN)

a) Mode d'action

C'est un agent alcoylant apparenté aux moutardes de l'azote. Il déplete de pool de PNN, supprime la fonction spécifique des LT cytotoxiques et inhibe la production d'anticorps par les LB. Il permettrait d'obtenir une réponse chez certains non-répondeurs aux corticoïdes, et de diminuer les doses de corticoïdes. La dose habituellement utilisée est de 1 à 2 mg/kg/j sans dépasser 200mg/j en prise unique orale. Le cyclophosphamide est souvent associé à de faibles doses de corticoïdes 0,25 mg/kg/j.

b) Résultats

Il n'y a eu que 2 essais randomisés évaluant cette thérapeutique dans la FPI.

- Essai en 1987 au National Institut of Heart sur 28 patients: a montré une diminution significative des neutrophiles dans le LBA des patients recevant du cyclophosphamide comparé au groupe recevant de la prednisone. Mais en dépit de ces effets bénéfiques sur l'inflammation alvéolaire, la fonction pulmonaire ne s'est pas améliorée.

- Essai en 1989 de Johnson et Collaborateurs sur 43 patients recevant ou prednisolone seule à forte dose (60mg/j) ou cyclophosphamide (100-120mg/j) + prednisolone faible dose (20mg/j). Le 1er groupe semble évoluer moins favorablement mais il n'y a pas de différence statistiquement significative.

L'école Tunner-Narwick a montré la possibilité d'une meilleure survie chez des sujets traités par cyclophosphamide + corticoïdes par rapport aux patients sous prednisone seule mais très peu de patients répondent à ce traitement.

Certaines études non randomisées ont testé l'efficacité de bolus intraveineux intermittents de cyclophosphamide associés à des corticoïdes per os. Cette association thérapeutique a permis d'améliorer la fonction pulmonaire de patients qui s'aggravaient sous corticothérapie.

Il apparaît donc licite d'essayer le cyclophosphamide chez les non-répondeurs aux corticoïdes. Il serait d'ailleurs plus efficace que la corticothérapie en présence d'une éosinophilie au LBA (patients généralement non répondeurs à la prednisone). La réponse s'apprécie après 3 à 6 mois de traitement.

c) Effets secondaires

Mais l'utilisation en routine du cyclophosphamide est limitée par sa toxicité:

- hématologique : leuco neutropénie, anémie, thrombopénie imposant un contrôle régulier de la NFS,
- urologique : cystite hémorragique, carcinome vésical,
- infections bactériennes et opportunistes,
- gynécologique: infertilité, fibrose ovarienne, destruction folliculaire, aménorrhée,
- digestif: stomatite, nausées, diarrhée,
- augmentation du risque ultérieur de leucémie et cancer secondaire,
- et peut provoquer des fibroses pulmonaires.

2) L'azathioprine (IMURAN - IMUREL)

a) Mode d'action

Il s'agit d'un analogue de la purine qui inhibe la synthèse d'ADN et exerce des effets immunosuppresseurs sur l'immunité cellulaire et humorale. On l'utilise à la dose de 1 à 3mg/kg/j sans dépasser 200mg/j souvent en association avec de la prednisone.

b) Résultats

L'efficacité de l'azathioprine par rapport aux corticoïdes seuls n'est pas démontrée. Dans les études, l'association l'azathioprine + corticoïdes semble être bénéfique à certains patients atteints de FPI et permet de diminuer les doses de corticoïdes. Mais les 2 études prospectives randomisées qui l'ont évaluée n'ont pu le mettre en évidence de façon statistiquement significative:

- Raghu lors d'un essai sur 27 patients avec FPI en 1991 retrouve de meilleurs résultats fonctionnels et de survie chez le groupe sous azathioprine + corticoïdes que dans le groupe sous corticoïdes + placebo, mais la différence entre les 2 groupes n'est pas statistiquement significative,
- Meier-Sydow ne retrouve pas de différence entre les patients traités par prednisone seule et ceux traités par prednisone + azathioprine en terme de survie et / ou d'amélioration clinique.

L'équipe danoise du Docteur Stéffensen a proposé un traitement par bolus quotidien de méthylprednisolone durant 3 jours relayé par azathioprine. Ce protocole a permis de stabiliser onze malades pendant 2 ans.

L'association azathioprine + corticoïdes faible dose semble être intéressante en cas d'échec des corticoïdes seuls et peut donc être proposée comme alternative au cyclophosphamide chez les patients avec une FPI progressive résistante aux corticoïdes.

Le délai de réponse peut être tardif : un essai de 4 à 6 mois est par conséquent recommandé.

c) Effets secondaires

- Digestifs: les plus fréquents, nausées et vomissements, diarrhée, ulcère,
- Hématologiques: leucopénie, anémie, thrombopénie, pancytopenie peuvent se voir et imposent de réaliser une NFS 2 fois par semaine les 6 premières semaines puis 1 fois par mois (il faut maintenir des GB > 3000/mm³ et des plaquettes > 100 000/mm³)
- Une augmentation des enzymes hépatiques se voit chez 5% des patients traités d'où le contrôle du bilan hépatique,
- Intolérance au glucose, insomnie...

3) La ciclosporine A

a) Mode d'action

C'est un décapeptide d'origine fongique qui empêche les lymphocytes T de répondre aux allo-antigènes et à certains mitogènes, et inhibe la synthèse d'IL2 ainsi que l'expression de ses récepteurs sur les membranes cellulaires. Elle supprimerait donc la composante lymphocytaire T en début de maladie.

b) Résultats

Elle n'a été utilisée que de façon ponctuelle et des réponses anecdotiques ont été notées sans qu'il soit possible d'en préciser son efficacité réelle. Une étude rétrospective de Moolman et Collaborateurs rapporte l'efficacité de petites doses de ciclosporine A associée ou non à la prednisone. En novembre 1998, Lock et Coll rapportent le cas d'un patient atteint de FPI recevant de la ciclosporine suite à une transplantation uni pulmonaire : le poumon natif s'est amélioré de façon objective d'après des données TDM-HR.

c) Effets indésirables

- Le problème majeur de la ciclosporine est sa néphrotoxicité,
- On peut observer des effets neurologiques, gastro-intestinaux, une hypertrichose...
- Le coût très élevé de cette molécule en limite également son utilisation.

C. Les anti-fibrotiques

La valeur des anti-fibrotiques n'a pas été prouvée de façon formelle mais ils sont utilisés ponctuellement dans le traitement de la FPI.

1) La colchicine

a) Mode d'action

C'est un alcaloïde dérivé de la plante colchicum autumnale. Elle a un effet anti-inflammatoire, bien connu, en inhibant certaines fonctions leucocytaires. Mais elle possède aussi un effet anti-fibrotique. Elle empêche la libération par les macrophages alvéolaires de 2 médiateurs intervenant dans la fibrose pulmonaire: le MDGF (macrophage derived-growthfactor) et la fibronectine. De cette façon elle inhibe la prolifération fibroblastique et le dépôt de collagène.

b) Résultats

Jusqu'à récemment les données concernant la colchicine dans le traitement de la FPI étaient limitées à des rapports anecdotiques et à 1 seule étude non contrôlée: celle de Peters et Coll. en 1993, Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 23 patients ayant empiriquement reçu de la colchicine 0,6mg/j +/- associée à des corticoïdes. Il en résultait 20 % d'amélioration comme avec les corticoïdes seuls mais avec moins d'effets secondaires, et 40 % de stabilisation. La colchicine semblait donc apporter un bénéfice à vérifier par d'autres essais cliniques.

Ceux-ci ont eu lieu en 1998 :

- étude de Douglas WW prospective randomisée sur 26 patients recevant ou prednisone hautes doses ou colchicine 0,6 à 1,2mg/j. La colchicine ne s'est pas avérée plus efficace que les corticoïdes mais semble être une alternative intéressante à la prednisone fortes doses d'autant qu'elle génère beaucoup moins d'effets indésirables,
- à Mexico une étude prospective non randomisée a comparé l'efficacité à long terme de l'association colchicine 1mg/j + prednisone 1mg/kg/j à celle de la prednisone seule 1mg/kg/j, aucune différence significative n'a été retrouvée, la colchicine ne modifie pas l'évolution de la FPI traitée par prednisone,
- à l'hôpital Salvadore en Espagne, un essai sur 70 patients atteints de FPI recevant 0,5 à 1mg/j de colchicine a conclu que le pourcentage de patients répondeurs était au moins identique à celui obtenu sous corticoïdes avec moins d'effets indésirables,
- au congrès de San Diego d'avril 1999, l'American Thoracic Society conclut à l'inefficacité de la colchicine dans la FPI,

La colchicine doit donc être considérée comme un traitement adjuvant pour les patients réfractaires à la corticothérapie seule ou combinée à un agent immunosuppresseur.

c) Effets secondaires

Ils sont rarement sévères, ce qui constitue l'intérêt de cette molécule.

- Ce sont surtout des troubles digestifs: douleurs abdominales et diarrhée
- Les troubles hématologiques sont exceptionnels: leuco-neutropénie, thrombopénie
- Autres : urticaire, azoospermie, troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement.

2) La D pénicillamine

a) Mode d'action

- Produit dérivé de la dégradation de la pénicilline, il réduit le dépôt de collagène dans les modèles animaux.
- Il empêche la formation des ponts intermoléculaires du collagène et diminue l'incorporation de thymidine.
- Il peut être associé ou non aux corticoïdes et / ou immunosuppresseurs.

b) Résultats

- Des réponses anecdotiques ont été rapportées mais il n'y a pas d'étude contrôlée randomisée.

- L'étude prospective non randomisée de Meier-Sydow en 1998 ne met pas en évidence de différence significative en terme de survie ou d'amélioration entre les patients traités par prednisone seule et ceux traités par prednisone + D pénicillamine.

- Une étude mexicaine prospective non randomisée d'août 1998 a comparé un groupe de patients atteints de FPI recevant D pénicillamine 600mg/j + prednisone 1mg/kg/j à un groupe recevant de la prednisone seule 1mg/kg/j. Elle n'a pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes, la D pénicillamine ne modifierait donc pas l'évolution de la FPI traitée par corticoïdes seuls.

c) Les effets secondaires

- cutanéomuqueux : éruptions, stomatites
- digestif: agueusie, nausées, vomissements, diarrhée
- rénaux: néphrotoxicité chez plus de la moitié des patients avec protéinurie
- hématologiques: thrombopénie
- pulmonaires: risque de pneumopathie interstitielle et bronchiolite oblitérante
- musculaires: myasthénie, polymyosite

En conclusion, l'efficacité non prouvée et la toxicité de la D pénicillamine en font un traitement peu recommandé dans la FPI.

3) La pirfénidone « le nouvel agent anti-fibrosant » : l'Esbriet®



a) Mode d'action

- il s'agit d'un tout nouvel agent anti-fibrotique
- D'après des études sur des rongeurs avec fibrose pulmonaire induite par bléomycine, la pirfénidone diminue l'inflammation induite par la bléomycine et exerce une « down-régulation » de l'overexpression, induite par la bléomycine, des gènes de protocollagène 1 et III. Elle inhibe également la synthèse d'isoformes de PDGF.

b) Résultats

G Raghu a fait le point sur le nouvel agent anti-fibrosant qu'est la Pirfénidone. Le seul article sur cette molécule dans la FPI est paru en 1999. Ce traitement était employé en compassionnel dans le cadre d'un essai prospectif ouvert de phase II.

La pirfénidone, maintenue chez la plupart des patients pendant plus de 2 ans, permettait de stabiliser la fonction respiratoire, d'arrêter le traitement conventionnel ou de diminuer la posologie des corticoïdes.

L'intolérance était digestive (nausées : 44 %) et cutanée (photosensibilité : 24 %). À cette première étude, s'ajoute maintenant l'essai multicentrique japonais dont les résultats préliminaires prometteurs ont été présentés.

Cette étude randomisée en double aveugle *versus* placebo a inclus 109 patients ayant une FPI (bras pirfénidone : n = 73 ; bras placebo : n = 36).

La dose de pirfénidone était augmentée progressivement jusqu'à 600 mg x 2/jour par voie orale.

L'objectif principal de l'étude était l'évolution de la SaO₂ au TM 6' et les objectifs secondaires étaient l'évolution de la fonction respiratoire et du score TDM de fibrose.

Les auteurs concluent que l'adjonction de N-acétylcystéine au traitement conventionnel par corticothérapie générale et azathioprine, pourrait ralentir la dégradation fonctionnelle chez les patients atteints de FPI.

- **L'indométacine** est un AINS qui réduit la fibrose. Elle agit en partie comme un inhibiteur de la cyclo-oxygénase et donc diminue la production de PGE2 issues de cette voie. Or, nous l'avons vu, la PGE₂ diminue le dépôt de collagène. Par conséquent; l'indométacine doit agir en inhibant la composante inflammatoire de la maladie plutôt que la phase ultérieure de fibroprolifération.

- **La Chloroquine** est utilisée dans la FPI de l'enfant en alternative ou en traitement substitutif des corticoïdes.

- L'utilisation du **chlorambucil**, agent cytotoxique, a été suggérée par quelques publications.

- **Les plasmaphèreses** ont été utilisées de façon ponctuelle sans qu'il soit possible d'en préciser l'efficacité. Elles sont indiquées dans les cas sévères résistant aux corticoïdes et immunosuppresseurs.

Tableau II.
Principaux essais thérapeutiques prospectifs randomisés publiés pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique

Molécule	Méthodologie	Résultats et commentaires	Référence
Corticoïdes	Absence d'essais randomisés		
Cyclophosphamide	Prednisone versus prednisone - cyclophosphamide (n = 43)	Suggère un bénéfice fonctionnel en faveur du groupe cyclophosphamide (non significatif). Faible puissance de l'étude. Diagnostic histopathologique non conforme aux critères actuels.	[12]
Azathioprine	Prednisone - azathioprine (n = 14) versus prednisone - placebo (n = 13)	Suggère un bénéfice fonctionnel en faveur du groupe azathioprine (non significatif). Faible puissance de l'étude. Diagnostic histopathologique non conforme aux critères actuels.	[11]
Colchine	Prednisone (n = 12) versus colchicine (n = 14)	Absence de différence significative. Faible puissance de l'étude. Absence de diagnostic histopathologique. Toxicité significative.	[13]
Interféron- α -1b	Prednisolone (n = 9) versus prednisolone - interféron- α -1b (n = 9)	Bénéfice fonctionnel significatif de l'interféron- α . La méthodologie et le diagnostic histopathologique ont été validés par un panel d'experts. Faible puissance de l'étude.	[16]
Interféron- α -1b	Prednisolone (n = 168) versus prednisolone - interféron- α -1b (n = 162)	Absence de bénéfice fonctionnel respiratoire ; tendance pour une amélioration de la survie dans une analyse par sous-groupes au stade précoce de la maladie. Critères diagnostiques conformes aux recommandations actuelles.	[17]
Pirféridone	Pirféridone (n = 72) versus placebo (n = 35)	Absence d'amélioration de la saturation minimale lors d'un test de marche de 6 minutes. Amélioration de critères secondaires (moindre diminution de capacité vitale ; réduction du nombre d'exacerbations de fibrose). Critères diagnostiques conformes aux recommandations actuelles.	[19]
N-acétylcystéine	N-acétyl-cystéine (n = 92) ou placebo (n = 90) ; prednisone et azathioprine	Après un an de traitement, différence de capacité vitale de 9 % soit 0,18 L (0,03-0,32) et de facteur de transfert du CO de 24 % entre les deux groupes. Absence de différence de mortalité. Critères diagnostiques conformes aux recommandations actuelles et revus par des comités spécialisés.	[20]
Anticoagulants	Traitement anticoagulant (warfarine au long cours, héparine de bas poids moléculaire en cas d'hospitalisation) (n = 23) ou non (n = 33) ; prednisolone	Essai randomisé non contrôlé, comportant des biais : analyse portant sur 23 patients traités contre 31 randomisés dans le groupe traitement anticoagulant. Diminution de la mortalité dans le groupe traité (hazard ratio 2,9 ; p = 0,04). Réduction de la mortalité des exacerbations (18 % versus 71 %, p = 008).	[25]

E. Traitement symptomatique associé

- Tout d'abord, **l'arrêt définitif du tabac** est vivement recommandé.

- **L'oxygène** doit être prescrit aussi rapidement qu'il est nécessaire d'abord à l'exercice lorsque l'on constate une diminution de la PaO₂ puis de façon continue quand l'insuffisance respiratoire chronique s'installe. Aucun essai randomisé n'a montré les bénéfices de l'oxygénothérapie sur la survie des patients FPI mais l'O₂ améliorent la fonction pulmonaire et la tolérance à l'effort.

- **Les vaccinations** « anti-grippale » et « anti-pneumococcique » sont conseillées.

- Il faut **traiter rapidement les surinfections** qui peuvent être fatales et essayer de les prévenir en éradiquant les foyers infectieux ORL et dentaires.

- La toux peut être pénible et responsable de fractures costales chez des sujets ostéoporotiques, aussi, codéine et autres anti-tussifs peuvent s'avérer utiles.

- Au stade avancé de la maladie, il faut également se préoccuper du traitement de l'insuffisance cardiaque droite.

Au total, l'efficacité du traitement reste limitée et si la dégradation se poursuit en dépit des médicaments existants, il faut alors avoir recours, si possible, à la transplantation pulmonaire.

2. TRAITEMENT CHIRURGICAL

La transplantation pulmonaire est une option thérapeutique pour les patients avec une FPI stade terminal résistant au traitement médical. Son indication ne doit pas être trop tardive afin d'éviter le décès du malade pendant l'attente du greffon.

A. Critères de sélection

1) Du donneur

- Personne de moins de 65 ans en état de mort cérébrale.
- Ses RT et GDS doivent être normaux.
- Pas de tabagisme sévère, pas d'infection broncho-pulmonaire ni diabète ni néoplasie.

2) Du receveur

- Une espérance de vie supérieure à 18 mois (penser au délai d'attente du greffon).
- Age limite: 60 ans pour greffe uni pulmonaire, 50 ans pour une greffe bi pulmonaire, 45-50 ans pour une greffe cardio-pulmonaire.
- Sevrage des corticoïdes qui retardent la cicatrisation des anastomoses bronchiques et sont source de complications. Ce critère n'est pas évident car les candidats à la transplantation ont une fonction respiratoire très détériorée nécessitant souvent de fortes doses de corticoïdes. Sevrés, ils peuvent décéder durant l'attente de greffe.
- Absence de désordre extra-pulmonaire important concernant foie, reins, cœur qui réduisent la durée de survie.
- Absence de maladie systémique ou néoplasique.
- Absence de contre-indication psycho-sociale
- Bon état nutritionnel.
- Malade ambulatoire avec possibilité de participer à la physiothérapie préopératoire.
- Limitation à la marche (300 à 400m en 6mn).
- Absence d'antécédent de chirurgie thoracique qui constitue une contre-indication relative aux greffes bi et cardio-pulmonaires avec circulation extra-corporelle (risque d'hémorragie).
- Fraction d'éjection du ventricule droit > 25% pour les greffes uni ou bi-pulmonaire.

Après sélection, les patients sont inscrits sur la liste d'attente. La rareté des greffons fait que le délai d'attente peut dépasser les 2 ans et nombreux sont les patients qui décèdent en attente de greffe.

B. Les différents types de greffe

1) Greffe uni pulmonaire : (UP)

- Technique simple et brève qui peut être réalisée jusqu'à 60 ans.
- Elle impose une bonne fonction cardiaque.
- La CEC n'est utilisée que s'il existe une HTAP sévère.

- Bilan préopératoire d'une greffe UP : EFR, échocardiographie, cathétérisme cardiaque chez les sujets de plus de 50 ans, évaluation psychologique et nutritionnelle.

2) Greffe bi pulmonaire : (BP)

- Elle représente un acte chirurgical plus long et plus lourd.
- Elle concerne des sujets plus jeunes en meilleur état fonctionnel que les sujets à la greffe UP.
- Elle requiert également une fonction cardiaque satisfaisante.

3) Greffe cardio-pulmonaire: (CP)

- Il s'agit d'une intervention lourde et longue réalisée sous CEC.
- Les risques hémorragiques sont importants en cas de thoracotomie ou chirurgie médiastinale antérieure.
- Les sujets de plus de 50 ans sont exclus.
- Risque supplémentaire de rejet myocardique.

4) Leurs indications

- Elles sont récapitulées dans le tableau

Indications possibles des différentes formes de transplantations pulmonaires

<i>Pathologies en cause</i>	<i>Type d'intervention possible</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Maladies fibrosantes pulmonaires évoluées <ul style="list-style-type: none"> . Fibrose idiopathique . Sarcoidose . Maladies fibrosantes professionnelles . Sclérodermie limitée 	Transplantation unipulmonaire, bi-pulmonaire ou cardiopulmonaire
<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle pulmonaire primitive ou post-embolique 	Transplantation uni, bi ou cardio-pulmonaire
<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome d'Eisenmenger 	Transplantation uni, bi (avec correction de la cardiopathie) ou cardiopulmonaire
<ul style="list-style-type: none"> - BPCO <ul style="list-style-type: none"> . Emphysème . Bronchopathies chroniques 	Transplantation uni, bi ou cardio-pulmonaire
<ul style="list-style-type: none"> - Sepsis pulmonaire <ul style="list-style-type: none"> . Dilatation des bronches . Mucoviscidose 	Transplantation bi ou cardio-pulmonaire
<ul style="list-style-type: none"> - Autres <ul style="list-style-type: none"> . Histiocytose X . Lymphangiomyomatose 	Transplantation uni, bi ou cardio-pulmonaire
<ul style="list-style-type: none"> - Une des pathologies ci-dessus avec dysfonction du ventricule gauche 	Transplantation cardiopulmonaire

- Les 3 types de greffe peuvent être réalisés dans la FPI en fonction de l'âge, la fonction cardiaque et l'état fonctionnel. Mais la greffe UP est la plus utilisée et doit être préférée aux 2 autres dès que possible.

- Elle présente en effet de nombreux avantages:

- une économie d'organes,
- le maintien d'un poumon natif de secours en cas de rejet du greffon,
- la simplicité de l'acte chirurgical le rend possible chez des sujets plus âgés et plus tardivement dans le cours de la maladie, même avec des antécédents de chirurgie cardio-thoracique,
- peu de problème de compatibilité de taille.

Néanmoins, il faut savoir que les problèmes bronchiques sont plus fréquents en cas de greffe UP qu'en cas de greffe CP.

C. Complications

1) Précoces péri-opératoires

- Œdème de réimplantation dans les heures qui suivent la transplantation.
- Hémorragies : surtout dans les greffes BP et CP où prélèvement en bloc et rôle favorisant de la CEC.
- Complications hémodynamiques : vasoplégie intense de cause inconnue responsable d'une hypotension intense en post-opératoire immédiat, qui se produit dans 1/3 des cas et répond au traitement par adrénaline.
- Acidose ventilatoire après les greffes BP ou CP : survient chez les patients hypercapniques avant la greffe lors du débranchement du respirateur.
- Paralysies phrénique, récurrentielle, pneumogastriques; épanchement péricardique ou pleural; thrombo-embolies ; septicémie, pneumonie;
- Rejet aigu.

2) Tardives

- Bronchiolite oblitérante chez plus de 70 % des patients transplantés.
- Rejet chronique.
- Infections bactériennes, virales (CMV, EBV) ou fongiques.
- Complications bronchiques: 30 % de sténoses bronchiques sur cicatrices, déhiscence de l'anastomose.
- Insuffisance rénale.
- Complications liées au traitement immunosuppresseur (ciclosporine).

D. Résultats

En cas de greffe UP

- 65 à 70 % de survie avec un taux à 2 ans supérieur à 50 %,
- 17% de décès péri-opératoires,
- 17% de décès tardifs,

On assiste à une restauration spectaculaire de la fonction respiratoire au décours de la transplantation et à une amélioration de la qualité de vie. Mais il est encore trop tôt actuellement pour savoir si la fibrose récidive ou non sur le greffon.

La transplantation représente donc un réel espoir dans le traitement de la FPI. Mais il s'agit d'un geste chirurgical lourd avec une mortalité péri-opératoire non négligeable. De plus, les critères de sélection, la disponibilité des greffons et son coût limitent son utilisation.

3. DEMARCHE THERAPEUTIQUE

Le diagnostic doit être formellement établi par biopsie chirurgicale qui apprécie la part d'inflammation possiblement réversible sous traitement et la part de fibrose définitive.

- Une surveillance de 2 à 3 mois sans traitement est nécessaire pour juger de l'évolutivité de la FPI (EFR), qui, si elle demeure stable, ne nécessite pas forcément de traitement immédiat.

- Si la FPI est évolutive, une corticothérapie est justifiée en 1ère intention pendant quelques mois. Si le patient s'améliore ou se stabilise, on poursuit le même traitement en diminuant les doses.

Si le patient s'aggrave, il est licite d'ajouter un Immunosuppresseur comme le cyclophosphamide.

Si la dégradation se poursuit, il faut alors envisager la greffe.

L'efficacité du traitement est jugée sur des critères cliniques (dyspnée); radiologiques et fonctionnels, et sur des examens permettant d'évaluer l'inflammation (LBA, TDM).

XII. METHODOLOGIE

1. Cadre d'étude

Notre étude a été réalisée dans le Service de pneumologie phtisiologie de CHU Tlemcen – ALGERIE -

Le CHU de Tlemcen est situé au centre de la commune de Tlemcen, Le service de pneumologie phtisiologie du CHU de l'Hôpital de Tlemcen se trouve au niveau du 3ème étage d'un grand bâtiment situé dans la partie este de l'hôpital de Tlemcen.

A. Les locaux du service de pneumologie phtisiologie du CHU Tlemcen

- un bureau du Chef de service
- coté homme, coté femme, coté réanimation, salle d'isolement coté homme coté femme
- des bureaux pour les maîtres de conférences et les assistants
- des bureaux pour les spécialistes, les résidents, les internes, des infirmiers
- Un bureau de consultation au niveau du centre de Bâb Sidi Boumediene, Salle de soin, salle de fibroscopie et de drainage
- un secrétariat, bureau des entrées et des sorties
- une pharmacie
- bureau de secrétaire médicale
- salle de radiographie
- unité des archives
- salle de conférence et du rapport des gardes

B. Les activités du service

- Les consultations de jour ce fait par le médecin de garde
- Les radiographies de contrôle pour les malades hospitalisées s'effectués au niveau du service qui contient une appareille déplacé
- EFR
- Les consultations externes et des contrôles des malades qui ont déjà hospitalisées au niveau du service, ont lieu tous les jours ouvrables sauf le vendredi et le samedi au niveau du centre de Bâb Sidi Boumediene.
- les activités de drainage et de dé-drainage

- les activités de fibroscopie et biopsie
- une visite a lieu chaque jour avec les professeurs, les assistant, les résident, les interne, les médecins généralistes, les médecins psychologues, les infirmiers...
- La visite générale avec le Chef de service s'effectue le jeudi

2. Méthode

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude retro-prospective

B. Période d'étude

L'étude s'est étendue sur une période de 12mois de l'année 2012 dans le service de pneumologie phtisiologie du CHU Tlemcen –Algérie-

C. Population d'étude

Elle comprenait les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique

D. Echantillonnage

- **Critères d'inclusion** : Ont été inclus dans l'étude :
 - les patients hospitalisés dans le service de pneumologie du CHU Tlemcen
- **Critères de non inclusion** : n'ont pas été inclus dans l'étude :
 - Les patients non hospitalisés
 - les patients dont les dossiers étaient incomplets

Au total nous avons dénombrés 19 dossiers de fibrose pulmonaire idiopathique, Seul 09 dossiers ont été retenus pour notre étude.

E. Support et collecte des données

Les données ont été recueillies à partir :

- Des dossiers de consultation du service au niveau des archives

- le registre des sorties dans le bureau de sortie

F. Traitement informatique

Les données ainsi recueillies ont été saisies sur Microsoft Word (office 2011) et analysées avec le Microsoft Excel (office 2011).

3. Résultats

➤ Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Fréquence %
Homme	4	44.5
Femme	5	55.5
Total	9	100

Le sexe féminin était le plus représentatif de notre population, avec une fréquence de 55.5% et sex-ratio de 1.5 en faveur des femmes.

➤ Tableau 2 : Répartition des patients par tranche d'âge

Age	Effectif	Fréquence %
20-65 ans	0	0
66-75 ans	5	55.5
76-85 ans	4	44.5
Plus de 85 ans	0	0
Total	9	100

La tranche d'âge la plus retrouvée était celle des [66-75 ans], avec une fréquence de 55.5%.

➤ **Tableau 3 : Répartition des patients par mois d'hospitalisation**

Janv	Févr	Mars	Avr	Mai	Juin	Juill	Out	Sept	Oct	Nove	décem
1	3	3	0	0	0	1	1	0	0	0	0

Février et mars, sont les mois d'hospitalisations les plus élevés

➤ **Tableau 4 : Tabac et facteurs favorisants**

Facteurs favorisant	Effectif	Fréquence %
Tabac	4	44.5
Allergie à la poussière	1	11
Professionnelle	4	44.5
Total	9	100

Le tabagisme (fréq 44.5%) et la profession (fréq 44.5%) étaient les facteurs favorisants les plus exposés.

➤ **Tableau 5 : Nombre de paquet années**

Nombre de paquet années	Effectif	Fréquence %
Inf à 10	6	66.5
11-30	2	22.5
31-50	1	11
Total	9	100

Le nombre de paquet années le plus élevés est inférieur à 10 paquets années avec fréquence de 66.5%

➤ **Tableau 6 : Répartition des patients selon la durée de séjour**

Séjour	Effectif	Fréquence %
00-10j	5	55.5
11-20j	3	33.5
21-30j	1	11
Plus de 1 mois	0	0
Total	9	100

La durée de séjour la plus élevée est de 00 à 10 jours avec fréquence de 55.5%

➤ **Tableau 7 : Répartition des patients selon les antécédents**

Antécédent	Effectif	Fréquence %
Diabète	1	10
Digestif	2	20
Urinaire	1	10
Cardiaque	2	20
Thoracique	4	40
total	10	100

Les antécédents thoraciques constituent la plus fréquente des étiologies avec 40% des cas

➤ **Tableau 8 : Répartition des patients selon les symptômes et les signes cliniques**

Symptôme	Effectif	Fréquence %
Dyspnée	8	34.5
Toux/expectoration	6	26.5
Râle crépitant	1	4
Hippocratisme digitale	3	13
Cyanose des extrémités	2	9
Douleur thoracique	1	4
Fièvre/sueur nocturne	2	9
Total	23	100

Parmi les symptômes, la dyspnée représente le motif le plus fréquent avec 34.5% des cas

➤ **Tableau 9 : Répartition des patients selon l'examen complémentaire**

FNS	Effectif	Fréquence %
Anémie	0	0
Hyperleucocytose	5	46
Leucopénie	2	18
Thrombocytose	1	9
Thrombopénie	0	0
Hypercholestérolémie	2	18
Hypertriglycémie	1	9
Total	11	100

Hyperleucocytose est plus fréquente avec fréquence de 46%

➤ **Tableau 10** : Répartition des patients selon la radiographie pulmonaire

Image	Effectif	Fréquence %
Opacité réticulaire	5	25
Opacité nodulaire	3	15
Opacité micronodulaire	1	5
Dimin du vol des deux champs pul	3	15
Signe d'attraction de la trachée	2	10
Opacité rétractile	2	10
Image kystique	2	10
Rayon de miel	1	5
Cardiomégalie	1	5
Total	20	100

L'image de l'opacité réticulaire était majoritaire avec 25%

➤ **Tableau 11 : Répartition des patients selon l'image de TDM-HR**

Image	Effectif	Fréquence %
Verre dépoli	2	14
Rayon de miel	2	14
Épaississement septal	1	7
Syndrome interstitiel	3	23
Image kystique	1	7
Epaississement des parois bronchiques	2	14
Lésions infiltratives mixte	1	7
Image réticulaire	2	14
Total	14	100

L'image de syndrome interstitiel était majoritaire avec 23%

➤ **Tableau 12 : Examen des autres appareils**

Examen	Effectif	Fréquence %
cardiovasculaire	7	78
Digestif	1	11
Uro-néphrologique	1	11
Total	9	100

L'atteinte de l'appareil cardiovasculaire est plus fréquent par rapport aux autres appareils avec fréquence de 78%

➤ **Tableau 13 : Répartition des patients selon évolutions et complications**

Complication	Effectif	Fréquence %
CPC	3	50
Décès	3	50
Total	6	100

50% pour CPC et 50% de décès, représentent les complications de la fibrose

➤ **Tableau 14 : Répartition des patients selon le traitement médical**

Traitement	Effectif	Fréquence %
Oxygénothérapie	6	15
Antibiothérapie	4	10
Corticothérapie	8	21
Pansement gastrique	8	21
Antalgique/antipyrétique	3	8
Nébulisation	5	12.5
Lovenox	5	12.5
Total	39	100

Le traitement par les corticothérapies et les pansements gastriques est plus élevées avec fréquence de 21%.

4. Commentaires et discussions

19 cas de fibrose pulmonaire idiopathique étaient hospitalisés au niveau du service de pneumologie phthisiologie de CHU Tlemcen dans un délai de 12mois de l'année 2012, nécessitent une prise en charge spécialisé.

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie rare (prévalence de l'ordre 13 à 20 cas/100 000 habitants) qui appartient au groupe des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques d'évolution chronique

Elle débute entre 60 et 70 ans avec une légère prédominance masculine, elle est rare avant l'âge de 50 ans

La maladie est révélée par une dyspnée d'effort d'installation progressive, une toux non productive, et plus rarement des signes généraux. À l'examen, les râle crépitants secs bilatéraux des bases sont constant, l'hippocratisme digital est présent dans près de la moitié des cas

La radiographie thoracique montre des opacités réticulaires périphériques prédominant nettement dans les bases, et une réduction du volume pulmonaire. L'image tomodensitométrie thoracique caractéristique montre des opacités réticulaires des bases réalisant un aspect en rayon de miel, des bronchectasies de traction, des signes de distorsion du parenchyme pulmonaire, des opacités en verre dépoli ; cet aspect caractéristique est présent dans la moitié des cas environ, et permet de porter le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique.

La fibrose peut être bénigne au point de ne présenter que quelques symptômes, mais elle peut connaître une aggravation progressive conduisant au décès.

Les traitements actuels sont fondés sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, mais leur efficacité demeure discutée. De nouvelles perspectives thérapeutiques s'ouvrent aux patients.

Dans notre étude en a trouvé que :

- Le sexe féminin était le plus représentatif de notre population, avec une fréquence de 55.5% et sex-ratio de 1. 5 en faveur des femmes.
- La tranche d'âge la plus retrouvée était celle des [66-75 ans], avec une fréquence de 55.5%.
- Février et mars, sont les mois d'hospitalisations les plus élever
- Le tabagisme (fréq 44.5%) et la profession (fréq 44.5%) étaient les facteurs favorisants les plus exposés.

- Le nombre de paquet années le plus élevées est inférieur à 10 paquets années avec fréquence de 66.5%
- La durée de séjour la plus élevée est de 00 à 10 jours avec fréquence de 55.5%
- Les antécédents thoraciques constituent la plus fréquente des étiologies avec 40% des cas
- Parmi les symptômes, la dyspnée représente le motif le plus fréquent avec 34.5% des cas
- Hyperleucocytose est plus fréquente avec fréquence de 46%
- L'image de l'opacité réticulaire était majoritaire avec 25%
- L'image de syndrome interstitiel était majoritaire avec 23%
- L'atteinte de l'appareil cardiovasculaire est plus fréquent par rapport aux autres appareils avec fréquence de 78%
- 50% pour CPC et 50% de décès, représentent les complications de la fibrose
- Le traitement par les corticothérapies et les pansements gastriques est plus élevées avec fréquence de 21%.

XIII. CONCLUSION

La FPI, pneumopathie infiltratives diffuse fibrosante, a été l'objet, ces dernières années, d'une attention considérable car il s'agit d'une maladie progressive d'étiologie inconnue et de mauvais pronostic avec une survie médiane inférieure à 5 ans.

Les mécanismes de la FPI sont comparables à ceux des autres fibroses car le poumon a des réponses stéréotypées limitées envers divers agents agresseurs. Ils font intervenir des phénomènes immunitaires et inflammatoires où cytokines et facteurs de croissance (TGF, IGF, IL, PDGF, fibronectine ...) jouent un rôle important. Ces phénomènes sont à l'origine de lésions tissulaires et les cycles répétés de lésions et réparations aboutissent à la constitution d'une fibrose. Le rôle d'un facteur génétique dans la pathogénie de la FPI est suggéré par l'existence de formes familiales et par l'activation de certaines séquences géniques (pour les facteurs de croissance par exemple) dans la FPI classique.

Sur le plan histologique, la FPI se caractérise par une métaplasie cuboïdale de l'épithélium alvéolaire et une destruction de l'architecture pulmonaire avec infiltrat inflammatoire et accumulation de matrice extracellulaire. Actuellement on distingue 3 formes anatomo-pathologiques de FPI : la DIP très inflammatoire, l'UIP avec des lésions d'âges différents et les PINS plus récemment individualisées. PINS et DIP sont de pronostic plus favorable et associées à une meilleure réponse aux corticoïdes.

Les signes cliniques observés dans la FPI sont peu spécifiques. La constatation d'opacités interstitielles sur la RT ou la TDM affirme le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse. Mais l'établissement du diagnostic étiologique de FPI requiert la confrontation de données de l'anamnèse, de l'examen clinique, de l'imagerie, de l'EFR et du LBA, aucune d'entre elles n'étant spécifique de la FPI. Le diagnostic différentiel doit prendre en compte de grands cadres nosologiques. Bien souvent, le diagnostic ne peut être porté que grâce à l'anatomo-pathologie.

L'intérêt d'une démarche diagnostique rigoureuse réside dans la prise en charge thérapeutique. Les drogues actuelles, corticoïdes et immunosuppresseurs ou cytotoxiques, ne peuvent agir que si les lésions inflammatoires prédominent sur la fibrose, et elles entraînent de plus de sérieux effets indésirables. Au stade de fibrose évoluée, le traitement médical, déjà peu efficace au stade inflammatoire précoce, n'est plus d'aucun bénéfice. Heureusement, la transplantation pulmonaire offre un formidable espoir, mais son indication ne doit pas être trop tardive (en raison des délais d'attente de greffe et de la survie des patients) et le manque de greffons limite son utilisation.

L'espoir réside désormais dans la perspective de nouvelles thérapeutiques plus efficaces et moins délétères. Certaines voies de recherche paraissent séduisantes, notamment en ce qui concerne l'interféron gamma. Mais l'élaboration de nouvelles stratégies va requérir une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie. La biologie moléculaire répondra peut-être à nos questions grâce à la sonde d'ADNc et à l'hybridation in situ qui permettra de déterminer quelle cellule produit quel médiateur et la réponse de la cellule cible à ce médiateur ; grâce à la transposition génique qui pourrait identifier un défaut génétique accessible à la thérapie génique.

ABREVIATION

FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
LBA	Liquide/lavage broncho alvéolaire
BTB	Biopsie trans bronchique
TDM-HR	Tomodensitométrie haut résolution
RT	Radiographie thoracique
EFR	Exploration fonctionnel respiratoire
DIP	Pneumopathie interstitielle desquamative
UIP	Pneumopathie interstitielle usuelle
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
UP	Uni pulmonaire
BP	Bi pulmonaire
CP	Cardio pulmonaire
RGO	Reflux gastro œsophagienne
HVH	Herpes virus humain
LB/LT	Lymphocyte B/ lymphocyte T
PAo2	pression alvéolaire en O2
Pao2	pression artérielle en O2

BIBLIOGRAGHIE

- Guide d'informations destiné aux patients atteints de la fibrose pulmonaire (pulmonary fibrosis foundation, pff).
- Fibrose pulmonaire idiopathique EMC B. Crestani, S. Marchand-Adam, C. Taillé, R. Borie, C. Danel 2012 Elsevier Masson SAS.
- Les fibroses pulmonaires : aspect TDM, Nassar I, Jaziri, Hammani L, Bouklata S, Ajana A, Imani F. Service de radiologie. CHU Ibn Sina. Rabat. Maroc
- Fibrose pulmonaire idiopathique, J.M. Hougardy¹, A. Ocmant², S. Place², M. Rimmelink³, F. Mascart² et E. Cogan¹, Services 1^e Médecine Interne Générale, 2^d Immunologie, et 3^d Anatomopathologie, Hôpital Erasme, U.L.B.
- THESE : FPI Dr HOQUET-BRESCIANI Sandrine 23 juin 2000 Faculté de médecine de Nancy
- FPI et PINS, Janvier 2012, B.Crestani (fichier PDF)
- Item 120, Pneumopathie interstitielle diffuse. Grégoire PREVOT et Dominique LAUQUE, Hôpital LARREY, 31059 TOULOUSE.
- La fibrose pulmonaire idiopathique, Encyclopédie Orphanet Grand Public, site internet, www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/FibrosePulmonaireIdiopathique-FRfrPub7029v01.pdf Septembre 2008.
- Apport de la tomodensitométrie thoracique haute résolution dans le diagnostic positif et étiologique des fibroses pulmonaires, S. Hantous-Zannad, R. Chamakhi, A. Zidi, I. Baccouche, I. Mestiri, K. Ben Miled-M'radA, Service d'imagerie médicale, Hôpital Abderrahmane Mami, Tunis- TUNISIE.
- EM-Consulte : Fibrose pulmonaire idiopathique, Jean-François Cordier.
- EM-Consulte : Imagerie des pneumopathies infiltrantes diffuses, Michel, Habib, Pierre, Olivia, Geneviève, Dominique.
- High-Dose Acétylcystéine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, DEMEDTS M., BEHR J., BUHL R., COSTABEL U., DEKHUIJZEN R., JANSEN H.M. et coll. résumé par A.GUILLAUMOT, août 2010.
- Revue des Maladies Respiratoires, EM-Consulte, Pneumopathies interstitielles idiopathiques.