

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

A. Bergeron¹, A. Tazi¹, B. Crestani²

Classification

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) idiopathiques constituent un groupe hétérogène de pathologies pour lesquelles une nouvelle classification anatomo-clinique a été récemment proposée par un groupe d'experts de l'ATS/ERS [1]. Une adaptation française de cette classification a été très récemment publiée [2]. Cette classification individualise 7 entités histopathologiques différentes avec une correspondance clinique, ce qui permet de définir des groupes de patients comparables, notamment lors de l'inclusion dans des essais thérapeutiques (*tableau 1*). Le diagnostic de PID idiopathique ne doit être retenu qu'après une enquête exhaustive à la recherche d'une cause déclenchante ou d'une maladie associée (médicaments, antigènes organiques inhalés, connectivites...).

Épidémiologie

Différents facteurs de risque de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ont été proposés antérieurement, comme le tabagisme, le reflux gastro-oesophagien, ou l'empoussié-
rage. Une étude cas-contrôle appariant 65 patients suivis pour une FPI suggère un lien entre diabète et FPI [3] [III].

Une mutation du gène codant pour l'apoptrotéine C du surfactant a été mise en évidence chez les membres d'une même famille ayant développé une PID d'aspect histologique de type pneumopathie interstitielle commune (PIC) ou pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), ce qui suggère son rôle dans la physiopathologie des PID [4] [IV].

Les outils du diagnostic

La prise en charge des patients ayant une PID nécessite une approche multidisciplinaire avec une étroite collaboration entre pneumologue, radiologue, chirurgien et anatomo-pathologiste.

¹ Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France.

² Service de Pneumologie, Hôpital Bichat, Paris, France.

Correspondance : A. Bergeron
Service de pneumologie, Hôpital Saint Louis, 1,
avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris.
anne.bergeron-lafaurie@sls.ap-hop-paris.fr

Réception version princeps à la Revue : 16.07.2004.
Acceptation définitive : 16.07.2004.

Tableau I.

Classification des PID selon la référence [2].

Aspect histologique	Diagnostic clinique
Pneumopathie interstitielle commune	Fibrose pulmonaire idiopathique
Pneumopathie interstitielle non spécifique	Pneumopathie interstitielle non spécifique
Pneumopathie organisée	Pneumopathie organisée cryptogénique
Domage alvéolaire diffus	Pneumopathie interstitielle aiguë
Bronchiolite respiratoire	Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle
Pneumopathie interstitielle desquamative	Pneumopathie interstitielle desquamative
Pneumopathie interstitielle lymphocytaire	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire

Tomodensitométrie thoracique

Le scanner thoracique en haute résolution est très performant pour porter le diagnostic de FPI lorsque l'aspect est caractéristique (réticulations et rayon de miel à prédominance sous pleurale et basale, peu de verre dépoli) [5, 6]. En revanche, en dehors de cette situation, la corrélation entre la tomodensitométrie thoracique et l'histologie pulmonaire est plus aléatoire, notamment en l'absence d'opacités en rayon de miel ou de prédominance basale et sous-pleurale, ou en présence d'opacités en verre dépoli. Il est notamment plus difficile, dans ce contexte, de faire la différence scanographique entre FPI et PINS [6] [II].

Biopsie pulmonaire

Bien que la classification des PID idiopathiques soit anatomo-clinique et repose sur les données de la biopsie pulmonaire chirurgicale, celle-ci est réalisée essentiellement lorsque son résultat influe sur la prise en charge du patient : que ce soit en terme pronostique ou thérapeutique (inclusion dans des essais par exemple). La décision de pratiquer une biopsie pulmonaire, de même que le site anatomique de cette biopsie, guidé par la TDM, est l'aboutissement d'une concertation collégiale et se justifie notamment quand le tableau clinico-radiologique n'est pas typique de FPI. Il est recommandé, lorsque cela est possible, d'effectuer plusieurs prélèvements (dans différents territoires du même lobe ou dans deux lobes différents) pour permettre de bien classer la PID. En effet, une étude rétrospective portant sur 64 patients explorés pour une PID et ayant bénéficié de biopsies pulmonaires multiples a trouvé une discordance entre deux prélèvements provenant d'un même lobe ou de deux lobes différents dans 12,5 % des cas (26 % dans une autre étude), un des prélèvements montrant un aspect de PINS et l'autre un aspect de PIC [7] [IV].

Facteurs Pronostiques

Histologie

Un des intérêts essentiels de la classification des PID est son incidence pronostique, notamment parce qu'elle limite la dénomination de FPI à un aspect histologique de PIC, dont l'évolution est très péjorative. À l'inverse, les patients atteints de PINS ont dans l'ensemble un pronostic bien meilleur. La classification précise de la pathologie de chaque patient revêt donc une importance particulière. À ce titre, la survie des patients ayant des prélèvements pulmonaires multiples avec des aspects histologiques discordants (PIC ou PINS) est proche de celle observée en cas d'histologie concordante de PIC et significativement inférieure à celle des patients ayant une histologie pulmonaire concordante de PINS [7] [IV].

D'autre part, le nombre de foyers de prolifération fibroblastique (*fibroblast foci*), qui sont une des caractéristiques histologiques de la PIC et qui sont considérés comme le « front » d'activité de la maladie, pourrait avoir une valeur pronostique. Ainsi, dans 2 études rétrospectives, le nombre de foyers fibroblastiques présents sur des biopsies pulmonaires de PIC était négativement corrélé à la survie des patients, alors qu'une autre étude ne retrouvait pas cette corrélation [8-10] [IV].

Tomodensitométrie thoracique

Outre son apport pour le diagnostic des PID, la TDM thoracique en haute résolution a un intérêt pronostique important, meilleur que celui de la biopsie pulmonaire dans la plupart des études. Ainsi, pour un même aspect anatomo-pathologique de PIC, les patients ayant un aspect typique de FPI au scanner ont une survie plus courte que les patients pour lesquels la TDM est atypique [6] [II].

EFR ; test de marche

Plusieurs études ont montré une corrélation entre la dégradation de différents paramètres de la fonction respiratoire (notamment la capacité vitale forcée) à 6 mois ou à 12 mois après que le diagnostic de FPI a été posé, et la survie des patients [11-13] [II] [IV]. De même, il a été observé que les patients ayant une PIC ou une PINS qui présentaient une saturation en O₂ < 88 % au cours d'un simple test de marche de 6 minutes, avaient une survie significativement plus courte [14] [II].

Exacerbations

L'évolution de la FPI peut être émaillée d'une dégradation aiguë de l'état respiratoire des patients, secondaire à des causes variées. Les patients pour lesquels aucune cause réversible n'est identifiée, présentent une exacerbation de la maladie qui se traduit sur le plan radiologique par des opacités en verre dépoli ou des condensations alvéolaires surajoutées à l'aspect de FPI. Ces patients, qui nécessitent souvent une prise en charge dans une unité de réanimation, ont un pronostic catastrophique, a fortiori si une ventilation mécanique

est nécessaire (mortalité proche de 100 %) [15, 16] [IV]. Dans ce contexte, la justification d'une prise en charge en réanimation de ces patients est à discuter.

Prise en charge des carcinomes bronchiques

Les patients ayant une FPI présentent un risque élevé de développer un carcinome bronchique. Cette situation pose des problèmes de prise en charge thérapeutique. Si globalement, la mortalité et la morbidité postopératoires liées à une résection chirurgicale sont significativement augmentées chez ces patients, un sous-groupe de patients ayant une fonction respiratoire peu altérée semble pouvoir bénéficier raisonnablement d'une résection chirurgicale [17] [IV], mais le rythme et le mode de dépistage du cancer bronchique chez ces patients sont encore à déterminer.

Traitement de la FPI

Corticothérapie

Bien que la corticothérapie systémique soit le traitement classiquement recommandé et prescrit au cours de la FPI, il n'existe pas d'étude randomisée comparant l'efficacité de la corticothérapie à un placebo dans cette pathologie, ce qui ne permet donc pas de conclure quant à l'intérêt réel de ce traitement [18] [I].

Quatre semaines de corticothérapie chez des patients ayant une FPI semblent néanmoins diminuer significativement la toux induite par inhalation de capsaïcine ou de substance P, sans que la fonction respiratoire ne soit modifiée [19] [III].

Immunosuppresseurs

Peu d'études sont exploitables pour effectuer une méta-analyse. Deux études ont évalué l'intérêt de l'association azathioprine/corticostéroïdes par rapport aux stéroïdes seuls et aboutissent à des résultats contradictoires, l'une montrant une amélioration de la survie à long terme chez les patients traités par l'association et l'autre l'absence de bénéfice de l'adjonction de l'immunosuppresseur. L'association cyclophosphamide-prednisone a montré peu de bénéfice par rapport à la corticothérapie seule [20] [I].

Un traitement par colchicine seule n'a pas montré de supériorité par rapport à une corticothérapie seule [20].

Interféron γ

Un essai randomisé en double aveugle incluant environ 160 patients ayant une FPI évolutive sous corticothérapie dans chaque bras, a étudié l'efficacité de l'IFN- γ par rapport à un placebo sur une durée de 1 an. Les résultats ont montré l'absence d'effet de l'IFN- γ sur le pourcentage de patients présentant une progression de la maladie, (jugée sur la capacité vitale forcée (CVF), la différence alvéolo-artérielle en O₂, la capacité de diffusion du CO et l'aspect scanographique), sur les scores de dyspnée et de qualité de vie ainsi que sur la sur-

vie. Une analyse par sous-groupes suggérait que l'IFN- γ pourrait améliorer la survie des patients ayant la CVF de base la moins altérée [21] [I]. Dans cette étude, bien que les pneumonies étaient plus fréquentes dans le groupe IFN- γ , la survenue d'évènements indésirables graves était identique dans les 2 groupes de patients. En revanche, des cas d'insuffisance respiratoire aiguë sévère ont été signalés chez des patients traités par IFN- γ à un stade de FPI évoluée [22] [IV].

Pirféridone

L'intérêt thérapeutique de la pirféridone qui avait été évoqué antérieurement, apparaît très limité. Une étude randomisée comparant l'efficacité de la pirféridone contre un placebo chez des patients ayant une FPI conclut à l'absence d'efficacité de ce traitement sur la fonction respiratoire et la qualité de vie à 9 mois, même si on dénombrerait moins d'exacerbations dans le groupe de patients traités par la Pirféridone. L'utilisation de ce traitement était de plus limitée par une incidence importante d'accidents de photosensibilisation (Raghu G, ATS 2004).

N acétyl cystéine

L'essai thérapeutique international IFIGENIA dont les résultats sont en cours d'interprétation avait pour but de comparer l'efficacité de l'adjonction de la N acétyl cystéine à un traitement classique associant une corticothérapie (0,5 mg/kg/j) et de l'azathioprine (2 mg/kg/j) chez des patients ayant une FPI. Les résultats préliminaires présentés lors du congrès de l'ATS 2004 (Berh J) montrent une amélioration significative de la CV et de la DLCO à 12 mois, mais sans différence significative de survie.

Sildenafil

L'administration d'un traitement oral par sildenafil, vasodilatateur inhibiteur de la phosphodiesterase 5, chez 8 patients ayant une FPI avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) secondaire, a permis une amélioration de la PAP comparable à celle obtenue avec l'époprostenol mais avec de surcroît, une amélioration des échanges gazeux [23] [IV].

Transplantation pulmonaire

L'absence de traitement médicamenteux efficace sur la FPI doit faire envisager pour les patients les plus jeunes une transplantation pulmonaire qui permet, lorsque le patient est inscrit sur une liste de réduire de 75 % son risque de mortalité. Néanmoins, un nombre important de patients décède alors qu'ils attendent un greffon ce qui souligne la nécessité de mieux préciser le moment opportun pour proposer ces patients à une équipe de transplantation [24] [IV].

Questions non résolues

Quand faut-il traiter un patient ayant une FPI : précocement ou au moment de l'aggravation ? Quelle dose de corticoïdes ? Quels sont les critères à prendre en considération

pour juger de l'efficacité du traitement ? Quand arrêter le traitement ?

Références

- 1 American Thoracic Society/European Respiratory Society : International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 277-304.
- 2 Cottin V, Capron F, Grenier P, Cordier JF : Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1-20.
- 3 Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S : Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003 ; 123 : 2007-11.
- 4 Thomas AQ, Lane K, Phillips III J, Prince M, Markin C, Speer M, Schwartz DA, Gaddipati R, Marney A, Johnson J, Roberts R, Haines J, Stahlman M, Loyd JE : Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1322-8.
- 5 Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Muller N, Schwartz DA, King Jr TE, Lynch III JP, Hegele R, Waldron J, Colby TV, Hogg JC : Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003 ; 124 : 1215-23.
- 6 Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Mumford JA, Murray S, Flint A, Lynch III JP, Martinez FJ : Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003 ; 58 : 143-8.
- 7 Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG : Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004 ; 125 : 522-6.
- 8 Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU : The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 173-7.
- 9 King TE, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron Jr JA, Flint A, Thurlbeck W, Cherniack RM : Idiopathic pulmonary fibrosis. Relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1025-32.
- 10 Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Mumford J, Murray S, Thannickal VJ, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch III JP, Martinez FJ : Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1410-5.
- 11 Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Scharwz MI, Brown KK : Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 538-42.
- 12 Lasti PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU : Fibrotic idiopathic pneumonia. The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 531-7.
- 13 Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni A, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews GB, Lynch III JP, Martinez FJ : Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 543-8.
- 14 Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch III JP, Martinez FJ : Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 1084-90.
- 15 Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugière O, Marceau A, Jebrak G, Fournier M : Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001 ; 120 : 213-9.
- 16 Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guérin C, Robert : Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001 ; 120 : 209-12.
- 17 Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM, du Bois RM, Ladas G : Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 125 : 1321-7.
- 18 Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F : Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; (3) : CD002880.
- 19 Hope-Gill BDM, Hilldrup S, Davies C, Newton RP, Harrison NK : A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 995-1002.
- 20 Davies HR, Richeldi L, Walters EH : Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; CD003134.
- 21 Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King Jr TE : A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 125-33.
- 22 Honore I, Nunes H, Groussard O, Kambouchner M, Chambellan A, Aubier M, Valeyre D, Crestani B : Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 953-7.
- 23 Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walrmath D, Seeger W, Grimminger F : Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 895-900.
- 24 Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, Lesèche G, Fournier M : Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 126 : 469-75.