



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

143085 Double.

Université Henri Poincaré Nancy I
2000

Faculté de Médecine de Nancy
N° 75.



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

HOQUET-BRESCIANI Sandrine

le

23 juin 2000

La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse idiopathique (données actuelles)

Examineurs de la thèse :

Professeur D. ANTHOINE
Professeur J.M. POLU
Professeur Y. MARTINET
Professeur J.M. VIGNAUD

Président

Juges

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 162798 5

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

HOQUET-BRESCIANI Sandrine

le

23 juin 2000

**La fibrose pulmonaire interstitielle
diffuse idiopathique
(données actuelles)**

Examineurs de la thèse :

| | | |
|-------------------------|---|-----------|
| Professeur D. ANTHOINE | | Président |
| Professeur J.M. POLU | } | |
| Professeur Y. MARTINET | } | Juges |
| Professeur J.M. VIGNAUD | } | |

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY



Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET
Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

-

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétiq*ue)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN.

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC - Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

| | |
|---|--|
| Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i> | Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i> |
| Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i> | Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i> |
| Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i> | Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i> |
| Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i> | Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i> |
| Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i> | |
| Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i> | |
| Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i> | |
| Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i> | |
| Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i> | |

REMERCIEMENTS

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur D. ANTHOME

Professeur de Pneumologie

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous avez su nous enseigner la pneumologie avec passion en redonnant toute son importance à la clinique.

Vous nous faites l'insigne honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance et à vous assurer de notre respectueuse considération.

A notre Juge.

*Monsieur le Professeur J.M. POLU
Professeur de Pneumologie*

*Pour nous avoir enseigné la pneumologie et pour
avoir accepté de juger ce travail, nous tenons à
vous exprimer notre reconnaissance et à vous
remercier vivement.*

A notre Juge.

*Monsieur le Professeur Y. MARTINET
Professeur de Pneumologie*

*Vos divers études et écrits concernant la fibrose
pulmonaire ont servi de base à l'élaboration de
notre travail.*

*Nous avons bénéficié de la qualité de votre
enseignement. Nous sommes honorés de vous
compter parmi nos juges et vous en remercions
respectueusement.*

A notre Juge.

*Monsieur le Professeur J. M. VIGNARD
Professeur d'anatomie et cytologie pathologiques*

*Nous avons bénéficié de votre enseignement.
Vous nous faites l'honneur d'être notre Juge.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre
profonde gratitude.*

*A mon grand-père, disparu et tant regretté qui m'a donné l'envie
Robert d'étudier, m'a stimulée durant toute ma
scolarité et m'a toujours encouragée à devenir
médecin.*

Je lui dédis cette thèse.

Il aurait tant aimé être présent...

*A mes parents, ce travail est un bien faible témoignage de la
reconnaissance et de l'amour que je leur porte.
Ils ont toujours su m'aider et m'ont soutenue
pendant toutes mes études. Je leur dois tout et
les en remercie. J'espère que ce travail leur fera
honneur.*

*A mon mari, en témoignage de mon amour et pour le remercier
de son aide et de sa patience durant la
préparation de ce travail.*

*A mon fils Alexandre, avec tout mon amour. Sa simple présence fut
d'un grand réconfort et source de joie durant ces
mois de travail.*

*A ma grand-mère, que j'aime de tout coeur et qui m'a toujours aidée
comme elle le pouvait.*

A ma soeur, pour sa gentillesse et son dévouement.

A ma famille, qu'elle soit assurée de l'affection que je lui voue.

A mon amie Florence, pour ses précieux conseils dans la réalisation de ce travail, en témoignage de l'amitié sincère qui nous lie.

A mes amis.

Aux Docteurs DEMILLE et LAMBERT et leurs parents,

qui m'ont permis d'exercer la médecine générale libérale. Je leur suis reconnaissante de la confiance qu'ils m'ont accordée et les remercie du chaleureux accueil qu'ils m'ont toujours réservé.

Au Docteur R. KIFFER, pour son enseignement en tant que pédiatre et chef du service de médecine à l'hôpital Saint-Charles à Toul ;

pour son aide lors de moments difficiles ;

qu'il soit assuré de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur M.A. VINCENT, en remerciement des documents fournis, avec mes sentiments confraternels.

Au personnel de médecine du CHG Toul, pour la sympathie et le soutien dont il sait faire preuve, avec toute mon amitié.

Aux Docteurs DOMAN et ROUSSEAU

qui me permettent d'exercer la médecine générale avec toute ma sympathie.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE

| | |
|---|-----|
| Introduction..... | 26 |
| Ch. 1 - Epidémiologie..... | 27 |
| Ch. 2 - Etiologie..... | 29 |
| Ch. 3 - Pathogénie..... | 33 |
| Ch. 4 - Clinique..... | 49 |
| Ch. 5 - Examens complémentaires..... | 51 |
| I - Radiologiques : RT - TDM - scintigraphie..... | 51 |
| II - Biologiques..... | 58 |
| III - EFR..... | 59 |
| IV - LBA..... | 62 |
| V - Biopsies..... | 65 |
| Ch. 6 - Anatomie-pathologie..... | 68 |
| Ch. 7 - Histoire naturelle et pronostic..... | 73 |
| Ch. 8 - Formes cliniques..... | 76 |
| Ch. 9 - Démarche diagnostique et diagnostic différentiel..... | 77 |
| Ch. 10 - Traitement..... | 89 |
| Conclusion..... | 104 |

PLAN

| | |
|---|-------|
| Introduction..... | p. 26 |
| Ch. 1 - Epidémiologie..... | p. 27 |
| Introduction..... | p. 27 |
| I) Prévalence..... | p. 27 |
| II) Incidence..... | p. 27 |
| III) Age et sexe..... | p. 27 |
| IV) Facteurs favorisants..... | p. 27 |
| Ch. 2 - Etiologie..... | p. 29 |
| Introduction..... | p. 29 |
| I) Anomalies génétiques..... | p. 29 |
| II) Anomalies immunologiques..... | p. 29 |
| III) Infection virale..... | p. 30 |
| IV) Autres facteurs étiologiques possibles..... | p. 30 |
| A - Reflux gastro-oesophagien (RGO)..... | p. 30 |
| B - Environnement et exposition professionnelle..... | p. 30 |
| Ch. 3 - Pathogénie..... | p. 33 |
| I) Aggression tissulaire..... | p. 33 |
| A - Lésion de l'endothélium..... | p. 33 |
| B - Atteinte de l'épithélium alvéolaire..... | p. 35 |
| 1 - Cellules épithéliales | |
| 2 - Lamelle basale | |
| 3 - Schéma récapitulatif | |
| C - Atteinte de l'interstitium..... | p. 37 |
| II) La réponse inflammatoire..... | p. 39 |
| A - Neutrophiles..... | p. 39 |
| B - Eosinophiles..... | p. 39 |
| C - Macrophages..... | p. 40 |
| D - Lymphocytes..... | p. 41 |
| E - Plaquettes..... | p. 43 |
| III) La réparation tissulaire aboutissant à la fibrose..... | p. 43 |
| A - Les fibroblastes..... | p. 43 |
| 1 - Recrutement | |
| 2 - Multiplication | |
| 3 - Augmentation de la matrice extra-cellulaire | |
| 4 - Transformation en myofibroblastes | |
| 5 - Autres données | |
| B - Le collagène..... | p. 45 |
| C - L'élastine..... | p. 45 |
| D - Les glycosaminoglycanes..... | p. 46 |
| IV) Conséquences physiologiques..... | p. 46 |
| A - Modifications des paramètres fonctionnels..... | p. 46 |
| B - Conséquences..... | p. 48 |

| | |
|---|-------|
| Ch. 4 - Signes cliniques..... | p. 49 |
| I) Signes généraux..... | p. 49 |
| II) Signes fonctionnels..... | p. 49 |
| III) Signes physiques pulmonaires..... | p. 49 |
| IV) Signes extra-pulmonaires | p. 50 |
| Ch. 5 - Examens complémentaires paracliniques..... | p. 51 |
| I) L'imagerie thoracique..... | p. 51 |
| A - Radiographie thoracique RT | p. 51 |
| 1 - Généralités | |
| 2 - Aspects élémentaires | |
| 3 - Modèles radiologiques | |
| 4 - Intérêt de la RT | |
| B - Tomodensitométrie haute résolution TDM HR | p. 53 |
| 1 - Généralités | |
| 2 - Aspects élémentaires | |
| 3 - Modèles scannographiques | |
| 4 - Intérêt de la TDM | |
| 5 - TDM haute résolution volumique | |
| C - Scintigraphies | p. 57 |
| 1 - Scintigraphies de ventilation et perfusion | |
| 2 - Scintigraphies au gallium 67 | |
| 3 - Tomographie à émission de positons PET | |
| II) Examens biologiques..... | p. 58 |
| A - Résultats | p. 58 |
| B - Intérêt de la biologie..... | p. 59 |
| III) Epreuves fonctionnelles respiratoires..... | p. 59 |
| A - Volumes pulmonaires | p. 59 |
| B - Echanges gazeux | p. 59 |
| C - Rôle du tabagisme | p. 60 |
| D - Corrélations..... | p. 60 |
| 1 - avec l'histologie | |
| 2 - avec le scanner | |
| 3 - avec le pronostic et la réponse thérapeutique | |
| E - Intérêt des EFR et GDS..... | p. 61 |
| IV) Lavage broncho-alvéolaire LBA..... | p. 62 |
| A - Méthodologie..... | p. 62 |
| B - Résultats..... | p. 62 |
| 1 - constituants normaux du LBA | |
| 2 - résultats dans la FPI | |
| C - Intérêt du LBA..... | p. 63 |
| 1 - dans le domaine de la recherche | |
| 2 - intérêt diagnostique | |
| 3 - corrélation histologique | |
| 4 - intérêt pronostique | |
| 5 - suivi thérapeutique | |
| V) Biopsies pulmonaires..... | p. 65 |
| A - Biopsie transbronchique..... | p. 65 |
| B - Biopsies chirurgicales | p. 65 |
| 1 - à ciel ouvert | |
| 2 - sous thoracoscopie | |

| | |
|---|-------|
| Conclusion | p. 67 |
| Ch. 6 - Anatomopathologie | p. 68 |
| I) Aspect macroscopique | p. 68 |
| A - Externe..... | p. 68 |
| B - Interne..... | p. 68 |
| II) Aspect microscopique | p. 68 |
| A - Modifications histologiques observées chez les patients atteints de FPI | p. 68 |
| 1 - tissu interstitiel | |
| 2 - alvéoles | |
| 3 - vasculaires | |
| 4 - voies aériennes | |
| 5 - autres | |
| B - Classification anatomopathologique des dernières années..... | p. 69 |
| 1 - DIP | |
| 2 - UIP | |
| 3 - stade terminal en rayon de miel | |
| C - Nouvelle classification anatomopathologique..... | p. 70 |
| 1 - UIP | |
| 2 - DIP | |
| 3 - pneumonie interstitielle aiguë | |
| 4 - PINS | |
| Ch. 7 - Histoire naturelle et pronostic | p. 73 |
| I) Progression de la maladie..... | p. 73 |
| II) Complications | p. 73 |
| A - Complications cardiaques | p. 73 |
| B - Embolie pulmonaire..... | p. 74 |
| C - Carcinome bronchique | p. 74 |
| D - Infections pulmonaires..... | p. 74 |
| E - Pneumothorax | p. 75 |
| F - Complications iatrogènes | p. 75 |
| III) Pronostic | p. 75 |
| Ch. 8 - Formes cliniques | p. 76 |
| I) Syndrome de Hamman-Rich | p. 76 |
| II) Forme familiale..... | p. 76 |
| Ch. 9 - Démarche diagnostique - Diagnostic différentiel..... | p. 77 |
| I) Place de la FPI..... | p. 77 |
| II) Démarche diagnostique | p. 77 |
| A - Clinique..... | p. 77 |
| 1 - interrogatoire | |
| 2 - signes cliniques | |
| B - Radiologie | p. 78 |
| 1 - RT | |
| 2 - TDM | |
| C - Biologie..... | p. 79 |
| D - EFR | p. 79 |
| E - Fibroscopie bronchique..... | p. 80 |

| | |
|--|--------|
| F - Biopsies chirurgicales..... | p. 80 |
| III) Diagnostic différentiel | p. 81 |
| Ch. 10 - Traitement | p. 89 |
| I) Traitement médical | p. 89 |
| A - Les corticoïdes | p. 89 |
| 1 - mécanismes d'action | |
| 2 - protocole | |
| 3 - effets secondaires et leur prévention | |
| 4 - résultats | |
| B - Les immunosuppresseurs | p. 91 |
| 1 - cyclophosphamide | |
| a - mode d'action | |
| b - résultats | |
| c - effets secondaires | |
| 2 - azathioprine | |
| a - mode d'action | |
| b - résultats | |
| c - effets secondaires | |
| 3 - ciclosporine | |
| a - mode d'action | |
| b - résultats | |
| c - effets indésirables | |
| C - Les anti-fibrotiques | p. 93 |
| 1 - colchicine | |
| a - mode d'action | |
| b - résultats | |
| c - effets secondaires | |
| 2 - D - pénicillamine | |
| a - mode d'action | |
| b - résultats | |
| c - effets secondaires | |
| 3 - Pirfénidone | |
| a - mode d'action | |
| b - résultats | |
| D - Autres médicaments | p. 96 |
| E - Traitement symptomatique..... | p. 96 |
| II) Traitement chirurgical : la transplantation pulmonaire | p. 97 |
| A - Critères de sélection | p. 97 |
| 1 - du donneur | |
| 2 - du receveur | |
| B - Les différents types de greffe | p. 98 |
| 1 - unipulmonaire | |
| 2 - bipulmonaire | |
| 3 - cardiopulmonaire | |
| 4 - leurs indications | |
| C - Les complications | p. 99 |
| 1 - précoces péri-opératoires | |
| 2 - tardives | |
| D - Résultats | p. 99 |
| III) Perspectives thérapeutiques..... | p. 100 |

| | |
|---|--------|
| A - Modulation de la synthèse de collagène..... | p. 100 |
| 1 - interféron | |
| 2 - autres nouveaux agents anti-fibrotiques | |
| B - Inhibition des médiateurs | p. 101 |
| 1 - inhibiteurs de cytokines | |
| 2 - inhibiteurs de facteurs de croissance | |
| C - Les anti-intégrines | p. 101 |
| D - Les anti-oxydants | p. 102 |
| 1 - enzymes anti-oxydantes | |
| 2 - glutathion | |
| 3 - Nacétyl cystéine | |
| E - Anti-protéases | p. 102 |
| F - Nouveaux anti-inflammatoires | p. 102 |
| G - Inhibiteur de l'enzyme de conversion | p. 103 |
| H - GM - CSF | p. 103 |
| I - Thérapie génique | p. 103 |
| IV) Démarche thérapeutique | p. 103 |
| Conclusion | p. 104 |

BIBLIOGRAPHIE

| | |
|---|--------|
| Bibliographie d'articles et revues (numérotation en chiffres arabes) | p. 106 |
| Bibliographie d'ouvrages (répertoriés selon les lettres de l'alphabet) | p. 116 |
| Bibliographie de Congrès..... (numérotation en chiffres romains) | p. 118 |

ANNEXES

| | |
|--|--------|
| Figure n° 1..... | p. 131 |
| Figure n° 2..... | p. 132 |
| Figure n° 3..... | p. 133 |
| Figure n° 4..... | p. 134 |
| Figure n° 5..... | p. 135 |
| Figure n° 6..... | p. 135 |
| Figure n° 7..... | p. 136 |
| Figure n° 8..... | p. 137 |
| Figure n° 9..... | p. 138 |
| Figure n° 10..... | p. 139 |
| Figure n° 11..... | p. 140 |
| Figure n° 12..... | p. 141 |
| Figure n° 13..... | p. 142 |
| Figure n° 14..... | p. 143 |
| Figure n° 15..... | p. 144 |
| Figure n° 16..... | p. 145 |
| | |
| Schéma n° 1..... | p. 32 |
| Schéma n° 2..... | p. 34 |
| Schéma n° 3..... | p. 36 |
| Schéma n° 4..... | p. 38 |
| Schéma n° 5..... | p. 42 |
| Schéma n° 6..... | p. 47 |
| Schéma n° 7..... | p. 146 |
| | |
| Tableau n° 1..... | p. 121 |
| Tableau n° 2..... | p. 122 |
| Tableau n° 3..... | p. 123 |
| Tableau n° 4..... | p. 124 |
| Tableau n° 5..... | p. 125 |
| Tableau n° 6..... | p. 126 |
| Tableau n° 7..... | p. 127 |
| Tableau n° 8..... | p. 128 |
| Tableau n° 9..... | p. 129 |
| Tableau n° 10..... | p. 130 |
| | |
| Listes des abréviations utilisées dans le texte..... | p. 147 |

**LA FIBROSE PULMONAIRE
IDIOPATHIQUE**

INTRODUCTION



La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie pulmonaire interstitielle fibrosante d'origine inconnue. C'est une des pneumopathies interstitielles diffuses d'étiologie inconnue 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, Rubin, 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.

Dans ce travail, nous nous proposons de faire le point sur les connaissances actuelles concernant la FPI.

Chapitre 1 - EPIDEMIOLOGIE

INTRODUCTION

Il existe peu de données sur l'épidémiologie des fibroses interstitielles dans la population.

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

1 - PREVALENCE

La prévalence de la FPI est de 5 cas / 100 000 personnes par an mais elle est difficile à déterminer car la biopsie chirurgicale, élément de préférence pour le diagnostic de FPI, n'est pas performante dans les études épidémiologiques basées sur une large population [A, C].

De plus la prévalence des fibroses pulmonaires au stade pré-clinique et non-diagnostiquées est estimée à 10 fois plus que le nombre de maladies reconnues [D].

Au cours des 50 dernières années, on a noté une augmentation de la prévalence de la FPI dans la population. Cette augmentation peut être due à une meilleure identification de la maladie [K].

2 - INCIDENCE

L'incidence des fibroses interstitielles pulmonaires est de 3 à 26/100 000/an [D, XI]. Parmi elles, la FPI est la plus fréquente et représente au moins 30 % des cas [D].

Augmentation de l'incidence : réelle ou liée à un meilleur diagnostic.

3 - AGE ET SEXE

La FPI est rare chez les enfants [C, F]. La forme familiale est également très rare [C,G].

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

Son incidence et sa prévalence augmentent avec l'âge. La plupart des patients a plus de 50 ans avec un pic d'incidence dans la 7e décade [A, C, F, G, 41, 84].

4 - FACTEURS FAVORISANTS

L'exposition à des poussières, métaux ou solvants organiques, la résidence en milieu agricole (contact avec le bétail) ou urbain pollué et le tabagisme sont associés à un risque plus élevé. Plus de 70 % des patients atteints de FPI sont des fumeurs anciens ou actuels [A, C].

D'où la notion de métiers à risque : peintres, ouvriers de la métallurgie, ouvriers forêt, blanchisserie, esthéticiens et tous ceux où il existe une inhalation aléatoire de poussières ou produits chimiques [C].

L'atopie pourrait être un facteur de risque supplémentaire.

Chapitre 2 - ETIOLOGIE

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

A) Anomalies génétiques

Le fait qu'il existe une forme familiale de FPI tout à fait similaire dans son expression à la FPI non familiale nous conduit à nous poser la question de l'existence d'un gène fibrotique [7]. De même que l'étude [Bittermann 1986] de frères et soeurs, cliniquement non affectés, d'individus atteints de FPI qui révèle la présence d'une inflammation pulmonaire mais pas de fibrose. L'observation dans une famille de l'association fibrose alvéolaire + hypocalciurie + hypercalcémie + déficit des fonctionnements granulocytaires, ces perturbations étant transmises sur mode autosomal dominant, tend à prouver l'existence d'un lien entre l'hérédité et une perturbation de l'activité immunologique et l'intervention d'un facteur génétique chez certains patients atteints de fibrose. La présence de gènes spécifiques sur le chromosome 14 semble être associé à un risque accru de FPI [C].

Des similitudes entre la fibrose pulmonaire et d'autres maladies autosomales telles que la neurofibromatose, l'albinisme, l'hypercalcémie-hypocalciurie familiale vont dans le sens d'un rôle probable de la génétique dans la FPI.

On n'a pas identifié de gène spécifique responsable de la fibrose mais des études ont démontré des anomalies du système HLA d'histocompatibilité avec une fréquence accrue des antigènes HLAB₈, B₁₂ et DR₂ chez les patients porteurs de fibrose pulmonaire.

B) 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 [C, J, N, 11].

La présence de complexes immuns circulants et au niveau de l'interstitium pulmonaire suggère une stimulation antigénique initiale des LB avec sécrétion d'Ig G, retrouvées à des taux élevés dans le LBA de patients atteints de FPI. Cet antigène est bien sûr inconnu et l'hypothèse d'une maladie auto-immune n'est pas impossible [92]. Les immuns complexes sont retrouvés internalisés dans les macrophages alvéolaires (du LBA) qui, stimulés, relarguent des facteurs chimiotactiques et de croissance [21].

L'identité anotomo-pathologique entre FPI et fibroses observées lors de maladies auto-immunes soulève aussi l'hypothèse d'une origine immunitaire [A, 80].

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

C) Infection virale

- L'histoire des patients atteints de FPI montre que cette maladie est précédée par un syndrome viral : 25 à 40 % des patients atteints de FPI déclarent que leur maladie a commencé après un syndrome viral avec signes pulmonaires dans une étude qui portait sur 29 sujets FPI [19].

Mais bien que le diagnostic de fibrose alvéolaire coïncide souvent avec l'identification d'un syndrome viral, il est rare de documenter une infection virale spécifique[E].

- Des inclusions intra-nucléaires ont été décrites chez les patients atteints de FPI, surtout dans la forme DIP, mais il est admis qu'elles sont davantage le produit de la dégénérescence nucléaire que des corps d'origine virale.

- Vergnon et associés avaient trouvé, lors d'une étude portant sur 13 patients atteints de fibrose alvéolaire, des Ig spécifiques du virus d'Epstein Barr EBV chez 10 d'entre eux [E]. De même, l'ADN d'EBV a été récemment mis en évidence chez des patients atteints de FPI [78]. Mais l'EBV est-il impliqué dans la pathogénie de la fibrose ou n'est-il que le reflet d'une dépression de l'immunité cellulaire ?

- Plusieurs études ont mis en évidence une prévalence accrue d'anticorps anti-hépatite C chez les sujets atteints de FPI [E].

- Une étude de 1994 a montré qu'une lignée de PII de rats immortalisée par un oncogène viral pouvait produire de grandes quantités de collagène de type I [53] alors que les PII normaux n'en produisent quasiment pas. Ceci suggère que l'activation virale des gènes du collagène I dans les cellules épithéliales pourrait contribuer à la fibrose pulmonaire.

- De la même façon, on peut penser que le processus fibrosant puisse résulter d'une activation directe du fibroblaste par un virus qui déclencherait de manière incontrôlée le programme génétique fibrosant du fibroblaste. D'ailleurs des études ont montré que des cellules mésenchymateuses de patients atteints de SDRA peuvent proliférer en l'absence de facteurs de croissance et que les fibroblastes de patients atteints de FPI renferment des sous-populations à capacité proliférative et production de collagène accrues [14].

D) Autres facteurs étiologiques possibles

1) 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 le RGO et la FPI. Elle a retrouvé une augmentation de prévalence de RGO chez les patients atteints de FPI, faisant du RGO un facteur pathogénique probable de celle-ci [K, 80].

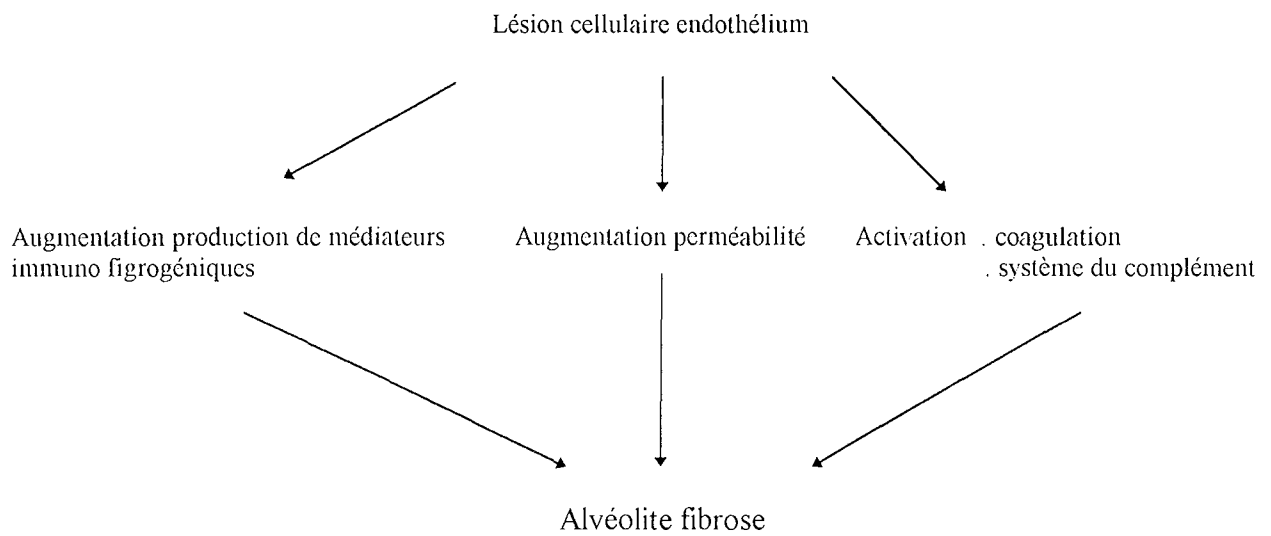
2) Environnement et exposition professionnelle

- 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.

- En février dernier, Richard Hubbard et Coll. ont publié dans le Lancet une étude menée chez les ouvriers métallurgistes des usines Rolls Royce. Celle-ci met en évidence une relation directe entre la survenue d'une FPI et une activité prolongée au contact du métal. [5]

SCHEMA N° 1

Conséquences d'une lésion cellulaire endothéliale



Chapitre 3 - PATHOGENIE

La cause de la FPI est inconnue. La FPI résulte de processus superposés de détérioration tissulaire, inflammation et réparation [C, J, 55, 92, 94] [Voir figure n° 1].

I - AGRESSION TISSULAIRE

Le phénomène de l'agression tissulaire initiale n'est pas connu dans la FPI. Cette agression initiale et la réaction inflammatoire qu'elle engendre sont responsables de lésions de l'endothélium capillaire, de l'épithélium et de l'interstitium.

A) Lésions de l'endothélium

Les cellules endothéliales sont avec les PI les cellules les plus sensibles aux stimuli lésionnels [J].

Conséquences d'une lésion cellulaire endothéliale [voir schéma n° 1].

- La lésion des cellules endothéliales entraîne la libération de molécules du système du complément et de la coagulation, PG et leucotriènes, médiateurs tels TNF alpha, PAF, PDGF et IL1. Ces substances contribuent à l'aggravation des lésions initiales et au recrutement, à partir du sang circulant, de monocytes et PNN.

① Aggravation des lésions initiales par :

- thrombose : activation du système de coagulation, TNF et IL1 induisent l'activité procoagulante des cellules endothéliales
- oedème : PG, leucotriènes
- augmentation de la perméabilité capillaire : système du complément, lésions cellulaires endothéliales
- PNN attirés et activés : lésions par enzymes et oxydants libérés par PNN
les PNN synthétisent un facteur de conversion capable d'activer la xanthine oxydase des cellules endothéliales, ce qui aboutit à une augmentation d'O₂⁻ et HO⁻ à l'intérieur des cellules endothéliales et à leur endommagement [101].

② Recrutement des cellules inflammatoires par :

- chimiotactisme : TNF alpha et IL1 stimulent la sécrétion par les cellules endothéliales de IL8 chimiotactique pour les PNN [101]
Les cellules endothéliales synthétisent du MCP-1 chimiotactique pour les monocytes
- adhésion : IL1 et TNF favorisent la sur-expression à la surface des cellules endothéliales de molécules spécifiques d'adhésion ICAM et ELAM [J].

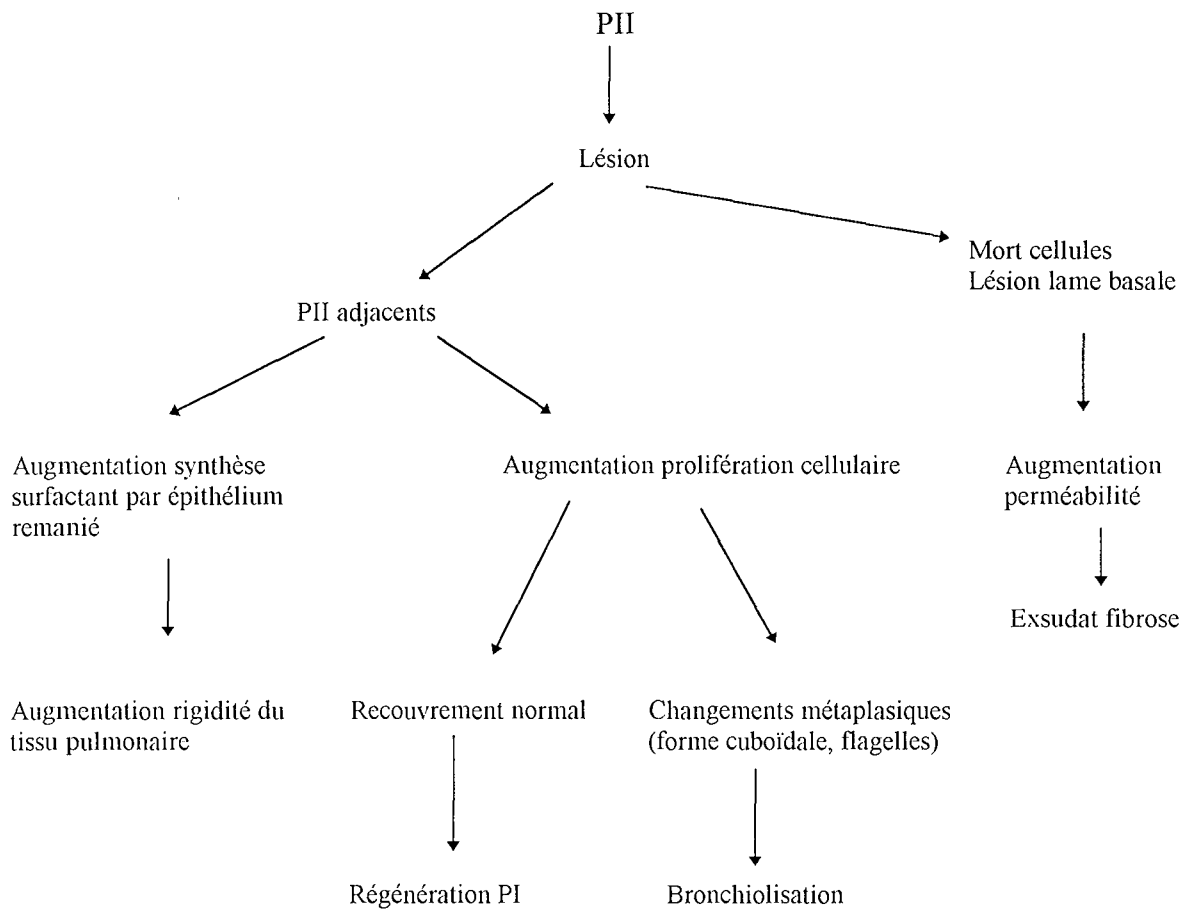
- Les cellules inflammatoires ainsi recrutées et activées localement sont capables de :

- 1) causer de nouvelles lésions tissulaires en libérant des substances cytotoxiques (enzymes, radicaux libres, oxydants...)
- 2) recruter de nouvelles cellules effectrices en sécrétant cytokines et autres médiateurs.

SCHEMA N° 2

Lésion épithéliale alvéolaire

[d'après J]



Nous détaillerons ces phénomènes dans la partie suivante.

- L'endothélium lésé participe également à la fibrogénèse de façon plus directe que par le recrutement de cellules inflammatoires :

1) IL1 et PDGF qu'il secrète sont des promoteurs de la prolifération fibroblastique.

2) Les cellules endothéliales synthétisent de l'héparan sulfate, glycoaminoglycane inhibiteur de croissance ; donc la mort de cellules endothéliales conduit à une diminution de production de ces glycoaminoglycanes de contre régulation et par conséquent facilite la prolifération fibroblastique.

3) Les médiateurs issus des monocytes favorisent la synthèse de la matrice par les cellules endothéliales, ce qui aboutit à une augmentation de dépôt de membrane basale.

4) Les cellules endothéliales des patients atteints de FPI surexprimeraient le TGF alpha, facteur de croissance des cellules mésenchymateuses responsable de fibrose pulmonaire chez un récent modèle de souris transgénique [3]

B) Atteinte de l'épithélium alvéolaire

1) Cellules épithéliales

[Voir schéma n° 2]

Les pneumocytes I sont des cellules très sensibles aux agresseurs, plus sensibles que leurs progénitrices les pneumocytes II mais on connaît peu d'autres choses à leur sujet. Ils constituent majoritairement l'épithélium alvéolaire.

Les pneumocytes II ont deux rôles : la production de surfactant et le maintien de la barrière perméable avec les PI. Ces deux fonctions sont altérées dans la FPI.

En cas de lésion épithéliale sévère avec mort cellulaire, les pneumocytes II adjacents prolifèrent pour recouvrir les régions dénudées et secondairement prennent l'apparence de PI aplatis [C]. Le stimulus de prolifération des PII et de leur différenciation en PI est inconnu bien que des facteurs dérivés des macrophages et fibroblastes doivent être impliqués.

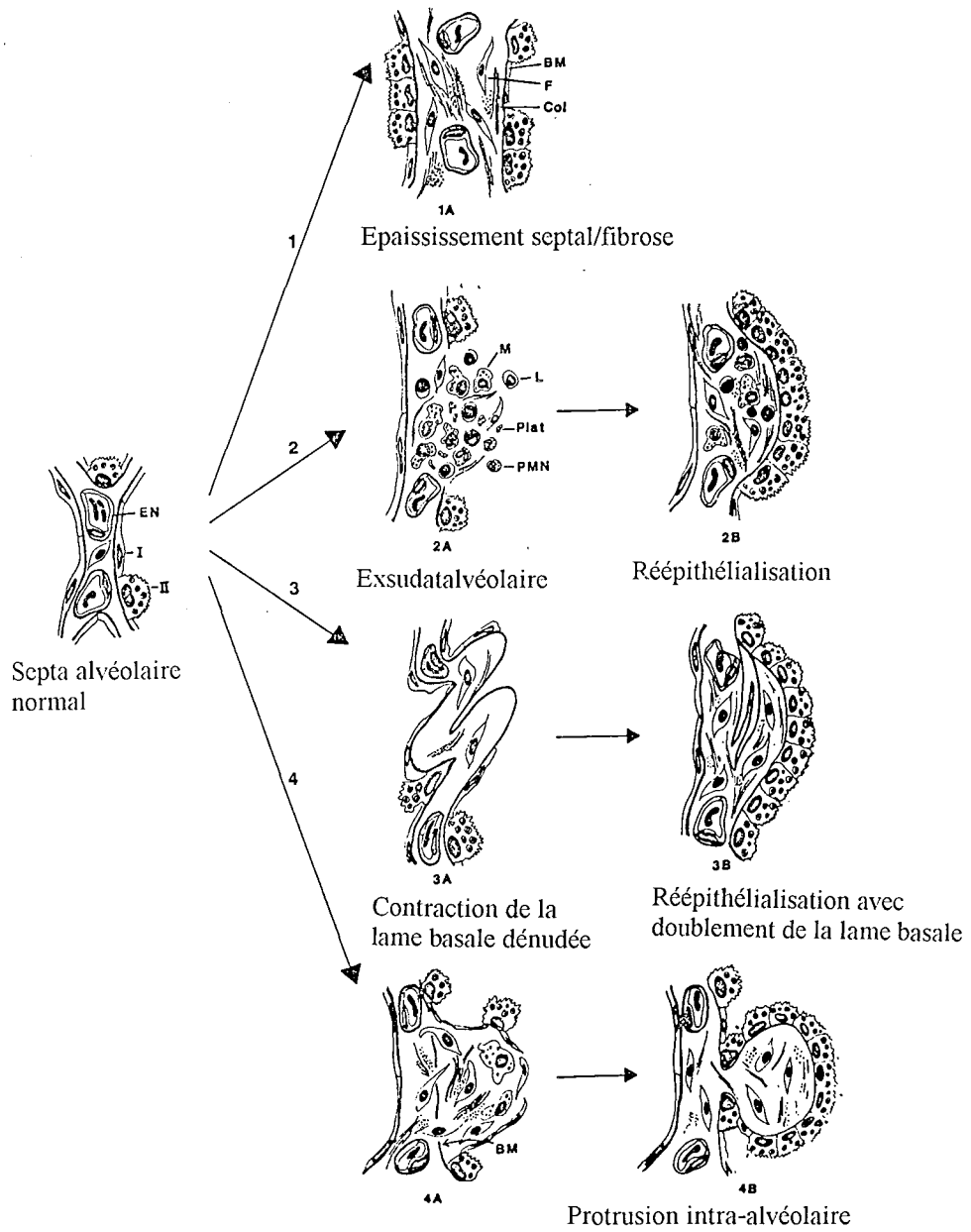
Si l'agression est chronique, un changement métaplasique et hypertrophique des PII peut s'observer avec anomalies de production du surfactant. La bordure normale de PI plats est finalement remplacée par des cellules cuboïdes ciliées ressemblant aux cellules bronchiolaires d'où le terme de « bronchiolisation ».

L'hypothèse d'une diminution de la capacité proliférative des PII pour régénérer l'épithélium lésé a été émise d'après des études sur modèles animaux [J] de FID. Cette diminution pourrait être le résultat d'une lésion directe des PII par le facteur étiologique ou indirecte par l'alvéolite qui s'ensuit.

SCHEMA N° 3

Epithélium alvéolaire et fibrose

(d'après J)



2) Lame basale

La lésion épithéliale provoque aussi une brèche de la membrane basale. Si le dommage est minime, une réparation normale avec réépithélialisation par prolifération de PII est possible. Mais si la destruction de la lame basale est trop importante, on observe une diminution de la probabilité d'une réparation normale car l'échafaudage guide de la régénération a disparu.

Ces brèches de la lame basale permettent le passage de fibroblastes et de protéines sériques dans les espaces alvéolaires, ce qui participe à la formation de l'exsudat inflammatoire et au processus fibrotique intra-alvéolaire (alvéolite).

Les PII synthétisent du collagène de type IV et de la fibronectine, composants de la lame basale épithéliale. Dans les FID, les membranes basales sont épaissies ; deux causes sont possibles :

- . augmentation de la production de la matrice par les PII activés
- . cycles répétés de lésion (mort des cellules → dénudement membrane basale) / réparation (rétablissement d'une nouvelle couche de membrane basale) dans l'épithélium bordant.

3) Schéma récapitulatif de l'importance de l'épithélium alvéolaire dans le mécanisme des lésions fibrotiques

[Voir schéma n° 3]

① Simple épaississement fibrotique de la paroi alvéolaire par augmentation du dépôt de tissu conjonctif dans l'interstitium

② Lésion cellulaire épithéliale sévère → dénudation épithéliale → exsudat qui s'accumule sur la surface dénudée → PII adjacents prolifèrent et forment un nouvel épithélium à la surface de l'exsudat → exsudat incorporé dans la paroi alvéolaire qui s'en retrouve épaissie

③ Les régions dénudées peuvent se contracter donnant un aspect plicaturé à la lame basale, les PII adjacents réépithélialisent ces zones par dessus les plis → parois alvéolaires épaissies avec lame basale doublée

④ Brèche lame basale → cellules du tissu conjonctif interstitiel traversent l'épithélium et atteignent la lumière alvéolaire, cette protrusion est reliée à la paroi alvéolaire par un pédicule et a le potentiel de s'étendre et d'être incorporée dans la paroi alvéolaire comme en ②.

C) Atteinte de l'interstitium

L'altération de la perméabilité des épithélium et lames basales alvéolaire et capillaire conduit à une infiltration inflammatoire interstitielle avec oedème et diffusion de cellules inflammatoires et mésenchymateuses.

Les cellules inflammatoires, et surtout les PNN avec leur contenu enzymatique, détruisent collagène et élastine perturbant l'architecture de l'interstitium.

II - LA REPONSE INFLAMMATOIRE

Elle contribue aux modifications histopathologiques de la fibrose pulmonaire d'une part en aggravant les lésions initiales et d'autre part en modulant les phénomènes de réparation tissulaire. Cette inflammation se produit au niveau interstitiel et au niveau de l'alvéole (alvéolite). Le degré d'inflammation peut être apprécié par LBA et biopsie pulmonaire. Les cellules inflammatoires sont recrutées à partir du sang circulant par des facteurs chimiotactiques.

[Voir tableaux n° 1 et n° 2]

A) Polynucléaires neutrophiles PNN

[Voir schéma n° 4]

- Faible source de médiateurs fibrogéniques mais fort potentiel destructeur.

- Normale < 3 % du compte cellulaire du LBA, augmentation à 10-20 % dans FID [F]

- Recrutés par chimiotactisme par des facteurs libérés lors de l'agression interstitielle (collagène, fibrinogène) et de l'endothélium vasculaire (PG, leucotriènes B4, C5a), et un facteur sécrété par les macrophages (le neutrophil chemotactic factor)

- Activés par IL8 libérée par les macrophages, les cellules endothéliales et épithéliales alvéolaires.

- Conséquence de leur activation :

1) Lésion tissulaire (endothélium, épithélium, tissu interstitiel) par enzymes et radicaux libres. Les produits de dégradation (peptides dérivés de l'élastine et du collagène) sont chimiotactiques pour les fibroblastes [J],

2) Synthèse de métabolites de l'acide arachidonique [voir schéma n° 7].

Leucotriènes B4 sont chimiotactiques pour les fibroblastes,
PG E2 inhibe la prolifération fibroblastique,

3) Leurs protéases détruisent les molécules cellulaires de surface de contre-régulation → augmentation de la prolifération fibroblastique,

4) Relargage de Gm-CSF qui participe à la fibrose en induisant l'expression de TGF Béta [2],

B) Polynucléaires éosinophiles

Leur rôle est moins éclairci que celui des neutrophiles.

On observe une augmentation d'éosinophiles et de leur protéine cationique dans le LBA de patients atteints de FPI indiquant leur rôle potentiel dans la lésion pulmonaire [8, 21].

Ils contribuent à l'agression tissulaire en libérant des substances cytotoxiques : oxydants, protéine cationique éosinophilique, protéine basique majeure.

Ils libèrent histamine et leucotriènes qui augmentent la perméabilité vasculaire et de ce fait favorisent la production de médiateurs de la fibrogénèse.

C) Macrophages

Les cellules myéloïdes se différencient en macrophages sous l'action du GM-CSF produit par lymphocytes T, macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales et épithéliales [27].

Ils sont recrutés par des facteurs chimiotactiques issus de la lésion tissulaire (collagène, fibronectine), de l'activation plaquettaire et du complément ; par le facteur chimiotactique des macrophages synthétisé par des lymphocytes T [L] et le MCP1 synthétisé par les cellules épithéliales alvéolaires et endothéliales et les macrophages alvéolaires.

Ils sont activés par les immuns complexes [20, 35] retrouvés dans le LBA [21] et le sang [23], les stimuli phagocytiques, les leucotriènes (leucotriènes B4 et C4 stimulent la sécrétion macrophagique d'IL1 et MDGF).

Activés, ils participent à l'agression tissulaire par la libération de :

- . radicaux libres en cause dans la peroxydation des lipides membranaires
- . TNF alpha responsable d'une augmentation de perméabilité vasculaire
- . enzymes protéolytiques. Les macrophages alvéolaires secrètent notamment de la gélatinase B impliquée dans la dégradation et le remodelage de la matrice extra-cellulaire. Cette gélatinase augmente chez les patients atteints de FPI non traités et revient à un niveau normal chez les patients fibrotiques traités par corticoïdes ou immunosuppresseurs. Cette observation de mai 99 tend à prouver que cette enzyme est impliquée dans la FPI [48].

Ils participent au recrutement et à l'activation des cellules inflammatoires en libérant :

- . TNF qui facilite l'adhésion des cellules sanguines sur les cellules endothéliales, et augmente le GM-CSF
- . IL1 chimiotactique pour monocytes et neutrophiles, stimule aussi la prolifération de lymphocytes T et augmente la production de GMCSF
- . GM-CSF qui induit la synthèse de TGF Béta par les macrophages alvéolaires [2]
- . stimuli phagocytiques qui activent les PNN
- . MCP-1 protéine chimiotactique pour les monocytes

Ils favorisent la réparation tissulaire et la fibrogénèse en synthétisant :

- . TNF monokine stimulant la prolifération fibroblastique
- . IL1 stimule la synthèse de collagène
- . TGF Béta pour le recrutement et la stimulation fibroblastique
- . IGF1 stimule la prolifération fibroblastique et la synthèse de collagène [89]
- . fibronectine : facteur chimiotactique et de croissance pour les fibroblastes
- . PDGF : facteur de croissance pour les fibroblastes. La biologie moléculaire a d'ailleurs mis en évidence une expression accrue des gènes codant pour le PDGF dans les macrophages alvéolaires de FPI [16].

D) Lymphocytes

1) Lymphocytes B (LB)

Leur rôle dans la FPI a été démontré par la détection d'immuns complexes et d'IgG dans le LBA et l'interstitium suggérant une activation des lymphocytes B. L'identité de l'antigène de ces immuns complexes est inconnue [20, 23, 26, 45]

Ces immuns complexes activent le complément et les cellules phagocytaires amplifiant ainsi la réaction inflammatoire.

2) Lymphocytes T (LT) [L, 12]

Ils sont recrutés par des facteurs chimiotactiques dérivés des macrophages.

L'activation des lymphocytes T auxiliaires nécessite la reconnaissance d'antigènes en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité à la surface des cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques et les macrophages [C].

Les lymphocytes T activés expriment à leur surface un récepteur à IL2 et secrètent de l'IL2 donc autostimulation et stimulation des lymphocytes T adjacents.

L'IL2 secrétée par les lymphocytes T auxiliaires provoque l'expansion clonale des précurseurs des lymphocytes T cytotoxiques et des facteurs de différenciation encore mal définis provoquent leur maturation en cellules cytotoxiques effectrices. Ces lymphocytes T cytotoxiques participent au processus lésionnel du parenchyme pulmonaire en libérant des enzymes et des perforines qui transpercent la membrane des cellules cibles et entraînent la mort cellulaire.

Les lymphocytes T activés offrent une fonction helper excessive aux lymphocytes B → augmentation production de complexes immuns [C].

Les lymphocytes T activés secrètent :

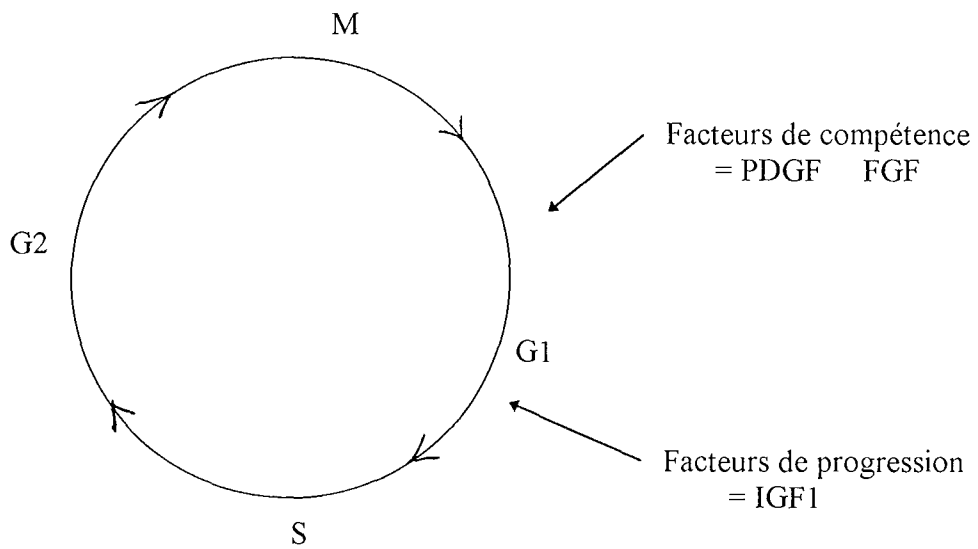
- . des lymphokines qui stimulent la production de MDGF par les macrophages alvéolaires
- . des médiateurs pour les macrophages :
 - facteur chimiotactique des macrophages qui attire les phagocytes vers sites d'activation des lymphocytes T
 - facteur d'inhibition de la migration du macrophage MIF qui retient les macrophages sur les sites en question
 - facteur d'activation des macrophages MAF qui active leur arsenal enzymatique
- . l'interféron gamma puissant activateur des macrophages stimule ou inhibe les fibroblastes en fonction de l'état de prolifération active de ces cellules ; inhibe la synthèse de collagène au niveau transcriptionnel
- . TGF.Bêta qui stimule la synthèse de collagène et fibronectine par les fibroblastes, inhibe la prolifération de lymphocytes T induite par IL2

Des expériences, in vivo menées par Schrier en 83-84 sur des souris avec FID induite par bléomycine, montrent que la présence de lymphocytes T suppresseurs diminue la réponse fibrotique. Ce qui suggère que l'annulation du système LT suppresseur contribue à la création

SCHEMA N° 5

La division fibroblastique

(d'après 94)



d'un environnement propice au développement d'une FID dans la suite d'une lésion pulmonaire [J].

E) Plaquettes

La lésion endothéliale provoque la mise à nue de la lame basale et une hémorragie microscopique à l'origine d'une aggrégation et d'une activation plaquettaire. Cette activation conduit à la libération de médiateurs inflammatoires et fibrogéniques :

. PDGF : chimiotactique pour les cellules musculaires lisses et les monocytes, facteur de croissance pour les fibroblastes

. TGF Bêta : stimule la synthèse de collagène par les fibroblastes

Les plaquettes activées relarguent aussi du 12 HETE (hydroxy - eicosé - tétra - énoïque acid), métabolite de l'acide arachidonique chimiotactique pour les fibroblastes.

III - LA REPARATION TISSULAIRE ABOUTISSANT A LA FIBROSE

La fibrose pulmonaire résulte de l'accumulation de cellules mésenchymateuses et de la matrice extra cellulaire qu'elles produisent, par exagération des mécanismes physiologiques de réparation tissulaire.

Les cellules inflammatoires jouent un rôle important en libérant des cytokines qui agissent sur le recrutement et la prolifération des cellules mésenchymateuses et leur synthèse de collagène.

A) Les fibroblastes [I]

1) Recrutement

Les principaux facteurs chimiotactiques sont le PDGF, le TGF Bêta et la fibronectine qui induisent la migration des cellules mésenchymateuses selon leur gradient de concentration (du moins vers le plus concentré).

2) Multiplication cellulaire

Elle se fait sous la dépendance de facteurs de croissance surtout produits par les macrophages :

- La division des fibroblastes nécessite 2 signaux distincts successifs [voir schéma n° 5] :

. le premier donné par un facteur de compétence qui fait passer la cellule de la phase G0 de repos à la phase G1 initiale de la mitose dans le cycle cellulaire. Les principaux facteurs de compétence pour les fibroblastes sont : PDGF, FGF et IL1, fibronectine,

. le second signal est donné par un facteur de progression qui permet la poursuite de la phase G1 vers les phases S et G2 et la mitose. Le facteur de progression important dans la FPI est l'IGF1.

- EGF, TGF alpha et TNF alpha se comportent comme des facteurs de compétence en présence de facteurs de progression et inversement.

- PGE2 inhibent la prolifération fibroblastique. A noter que les fibroblastes de poumons FPI ont une capacité diminuée à synthétiser la PGE2 [C] qui inhibe leur prolifération de manière autocrine, d'où une prolifération fibroblastique accrue dans le poumon FPI.

3) Augmentation de la MEC

- 3 mécanismes possibles :
- 1) Augmentation du nombre de fibroblastes
 - 2) Augmentation de la production pour chaque cellule
 - 3) Diminution de sa dégradation

Le TGF.Bêta augmente la production de MEC par over-expression du gène de la fibronectine et du collagène I (perte équilibre collagène I et III) et inhibe sa dégradation en inhibant les protéases responsables et en augmentant la sécrétion de l'inhibiteur du plasminogène activateur [14, 27].

4) Transformation en myofibroblastes

Dans certaines conditions pathologiques, les fibroblastes sont capables de modifier leur phénotype et d'acquérir un cytosquelette contractile [17] pour devenir des myofibroblastes, cellules intermédiaires entre le fibroblaste et la cellule musculaire lisse.

Dans la fibrose expérimentale induite par bléomycine chez le rat, les fibroblastes acquièrent précocément le phénotype myofibroblastique au contact des cellules inflammatoires puis ils prolifèrent [14].

Ces cellules ont un appareil de synthèse protéique très développé [14].

Elles ont un rôle mécanique rétractile dû à leurs filaments contractiles. On comprend leur rôle bénéfique dans la cicatrisation cutanée, par exemple, où elles diminuent l'ampleur de la plaie. Mais au niveau des poumons, elles contribuent à l'aggravation du collapsus alvéolaire et à la rétraction pulmonaire [14].

5) Autres données

Les fibroblastes humains de poumons fibreux synthétiseraient moins de collagénase que ceux de poumons normaux [14, 63].

Les fibroblastes de patients atteints de fibrose pulmonaire comportent des populations hétérogènes en ce qui concerne leur capacité proliférative et leur expression de MEC [81]. Il existe des sous-populations qui expriment à la fois une augmentation de la capacité proliférative et une augmentation de production collagène [1]. Dans la fibrose, on peut imaginer une sélection clonale de ces types de sous-populations.

Un déficit en glutathion interviendrait également dans le mécanisme de fibrogénèse. Cette molécule semble jouer un rôle de protection et elle est abaissée dans le LBA de patients atteints de FPI. Le glutathion a un rôle anti-oxydant mais il inhibe aussi la prolifération fibroblastique induite par PDGF et IGF1 [9].

B) Le collagène

Dans la fibrose pulmonaire, le métabolisme du collagène est altéré et l'on observe une augmentation du contenu total en collagène dans le tissu pulmonaire, une augmentation de la synthèse de collagène et une diminution de l'activité collagénolytique aboutissant à un dépôt excessif de collagène dans l'interstitium.

L'utilisation d'anticorps spécifiques a démontré une augmentation sélective des collagènes type I, III, V et pas du type IV, c'est-à-dire augmentation sélective des collagènes interstitiels plutôt que de la membrane basale. Au stade précoce, on observe plutôt une MEC lâche riche en collagène III et susceptible de remodelage mais, au stade tardif, la MEC est dense avec prédominance de collagène I. Au stade terminal de la fibrose, il y a 3 à 4 fois plus de collagène I que de collagène III [14]. Les fibres de type I étant plus rigides que celles de type III, cela contribuerait à la diminution de compliance du poumon fibrotique [19].

① L'augmentation de collagène dans la fibrose est bien évidemment due à une augmentation de sa synthèse par deux phénomènes :

- . une augmentation du contingent fibroblastique
- . une augmentation de la production de collagène par chaque cellule

Il existe des preuves de cette augmentation de biosynthèse :

- . détection d'une augmentation des peptides amino-terminaux du procollagène III dans le LBA de patients atteints de FPI [VIII, 8]
- . augmentation d'ARNm de procollagène types I et III mise en évidence par Rughow et Kelley en 1985
- . augmentation du propeptide aminoterminal du procollagène III et augmentation du propeptide carboxy terminal du procollagène I dans le LBA [44]

② Mais l'augmentation de collagène peut aussi trouver son origine dans une diminution de sa dégradation. Cette diminution de l'activité collagénolytique est désormais admise en dépit de la présence de collagénase dans le LBA, celle-ci proviendrait de l'alvéolite neutrophile présente dans la FPI.

③ Outre les répercussions sur le plan mécanique, l'augmentation anormale de collagène peut avoir d'autres conséquences :

- . elle peut contribuer à la prolifération des PII en leur offrant une surface de croissance idéale,
- . elle peut affecter la synthèse des autres composants matriciels,
- . elle peut être un facteur incitatif au développement d'une immunité cellulaire contre le collagène [19].

C) L'élastine

Elle représente un autre produit matriciel important synthétisé par les fibroblastes.

Nous disposons de peu de données humaines concernant ses altérations et son métabolisme dans la FID.

Dans la fibrose de hamsters induite par bléomycine, on note une augmentation d'élastine associée à une augmentation d'ARNm correspondant. Les facteurs responsables de cette augmentation de synthèse d'élastine sont inconnus en dehors de l'augmentation de la population fibroblastique.

Les conséquences de cette augmentation ne sont pas claires : diminution de la compliance pulmonaire ; initiation d'une réponse immune contre cet antigène.

Les produits de sa dégradation peuvent servir de facteurs chimiotactiques pour le recrutement des fibroblastes.

D) Les glycosaminoglycanes (GAG)

Troisième composant de la MEC, les GAG sont synthétisés par les cellules interstitielles, endothéliales et épithéliales.

Dans la FPI, on note une augmentation de GAG et plus principalement de dermatan sulfate, l'augmentation de chondroïtine sulfate étant plus variable. Cette augmentation serait due à une augmentation de leur synthèse par les fibroblastes mais le mécanisme est inconnu.

Conséquences de cette augmentation de GAG :

. épaissement de la paroi alvéolaire conduisant à une diminution de compliance pulmonaire et à un dysfonctionnement ventilation/perfusion

. altération de la barrière alvéolaire dont ils représentent un des constituants. Leur augmentation et le changement de leur composition (dermatan sulfate au lieu d'heparan sulfate) entraînent une augmentation de la perméabilité permettant aux médiateurs fibrogéniques des espaces alvéolaires d'entrer dans l'interstitium et de stimuler la prolifération fibroblastique et la synthèse de collagène.

. organisation anormale de la matrice interférant sur la croissance des PII adjacents et empêchant ainsi la régénération d'un épithélium alvéolaire normal.

Une étude chinoise de juin 1999 [107] a mis en évidence une augmentation de production d'acide hyaluronique par les fibroblastes activés par bléomycine. Elle a également montré que des concentrations élevées d'acide hyaluronique dans le LBA reflétaient l'intensité de l'alvéolite.

IV - CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES

A) Modification des paramètres fonctionnels

1) Augmentation de la perméabilité alvéolaire capillaire

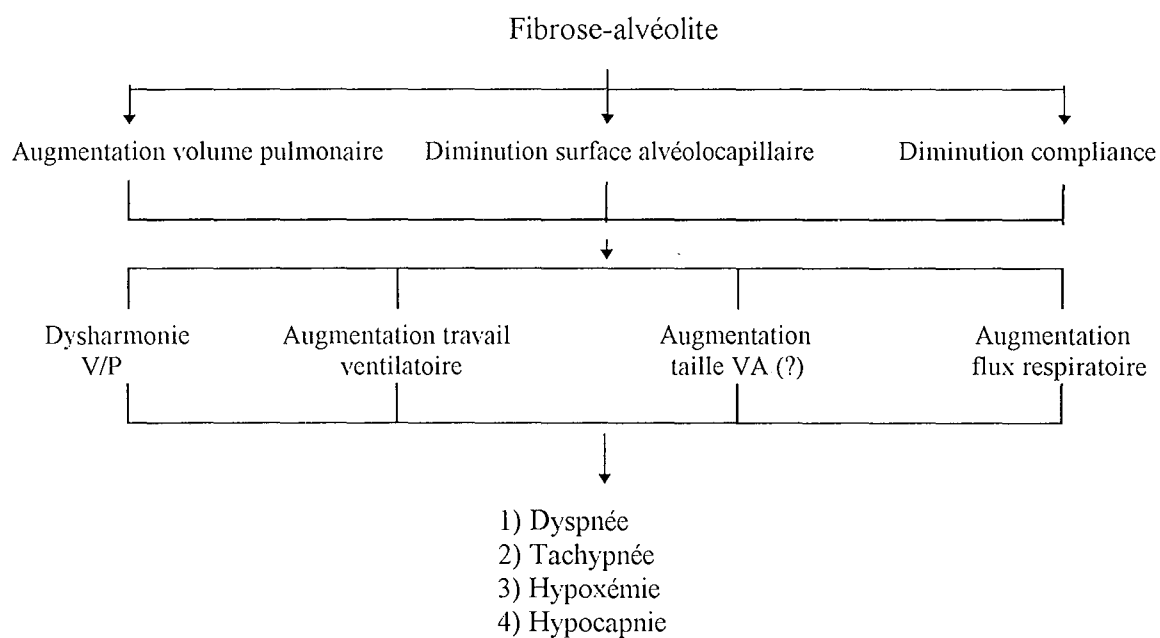
Liée aux lésions des cellules endothéliales et épithéliales et des membranes basales.

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

SCHEMA N° 6

Fonction pulmonaire dans la FPI

(d'après J)



2) Diminution de la diffusion en O₂

Les phénomènes fibrotiques aboutissent progressivement à un épaissement 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.

B) Conséquences [voir schéma n° 6]

- 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.

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

Chapitre 4 - SIGNES CLINIQUES

La FPI se présente généralement de manière insidieuse [C, 20] avec un délai de plusieurs mois entre le début des symptômes et le diagnostic [XI].

I - SIGNES GENERAUX

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

Il existe parfois un syndrome pseudogrippal à la phase initiale [A].

La fièvre est rare et suggère un autre diagnostic [C, 41].

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 [A].

II - SIGNES FONCTIONNELS

Ils sont essentiellement constitués par une dyspnée et une toux apparues quelques mois à quelques années avant le diagnostic [66, 19, VII].

Il s'agit d'une dyspnée d'effort d'installation insidieuse et progressivement croissante [F, C, A, G, XI] pour devenir constante même au repos [G]. A noter l'absence d'orthopnée importante pour le diagnostic différentiel [A, F]. La dyspnée est le symptôme le plus invalidant pour la plupart des patients [C].

La toux est une toux d'irritation non-productive [F, A, G, K] persistante souvent réfractaire aux anti-tussifs [C].

Une cyanose, qui est fonction de l'hypoxémie, peut s'observer à l'effort puis au repos au stade avancé de la maladie [F, C, A, G, 41].

Tachypnée et tachycardie de repos peuvent s'observer à une phase évoluée de FPI [A, 19].

Enfin, des douleurs thoraciques atypiques sont parfois décrites [G].

III - SIGNES PHYSIQUES PULMONAIRES

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

Puis apparaissent des râles crépitants, détectés chez plus de 80 % des patients atteints [C, XI], typiquement secs en fin d'inspiration et prédominant au niveau des deux bases [C, A, G, K, 20, 84, 41, VII].

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

IV - SIGNES EXTRA-PULMONAIRES

L'hipocratisme digital est très fréquent [F, A, G, VII, 20] chez les patients atteints de FPI : selon les sources, il est noté chez 30 % à 60/70 % [C] [K, 84] d'entre eux. Il se rencontre aussi bien au stade desquamatif qu'avancé de la maladie.

Des arthralgies, myalgies peuvent être décrites [F, 41, 19].

L'ostéopathie hypertrophique pulmonaire est rare chez les patients atteints de FPI [41, 19].

Un syndrome de Raynaud est présent dans certains cas [K].

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

Enfin, à un stade avancé de la maladie, des signes d'HTAP avec IVD peuvent se voir [41, 19, G, C, F, A].

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

Chapitre 5 - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

I - L'IMAGERIE THRACIQUE

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 [6].

Mais dans 10 à 30 % des cas, la RT peut être normale alors qu'il existe une atteinte interstitielle à la biopsie [A, 20, 6, 41, 28]. Il s'agit généralement de la phase précoce de la maladie [C, F]. La RT est donc un examen de sensibilité moyenne qui révèle des images interstitielles avec retard [6].

2) Aspects élémentaires des fibroses sur la RT [6, 19]

- Epaisissements septaux périlobulaires correspondant aux lignes de Kerley.

- L'aspect réticulaire est constitué d'un fin réseau d'opacités linéaires entourant des zones de densité aérique 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.

- 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 [19, 20] bien que des études aient démontré que la RT n'est un indicateur ni spécifique ni sensible de l'alvéolite [20].

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

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

- Destructures 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 la FPI [A, C, F, 41, 28, 20, 19]

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 aux bases.

- Puis quand la maladie évolue : modèle réticulaire ou réticulonodulaire fin préférentiellement retrouvé dans les régions périphériques 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 coeur, dilatation des artères pulmonaires.

(voir figures 2 et 3)

4) Intérêt de la RT

① 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 [C].

② Diagnostic lésionnel

La RT apprécie la profusion et la distribution des lésions [28].

③ 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 [28].

4) 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 [20, 19]. En effet, en ce qui concerne les stades précoces, la RT est un mauvais indicateur de l'alvéolite [20]. La RT n'est corrélée à l'histopathologie que quand le rayon de miel est présent [28]. Celui-ci correspond alors à une fibrose sévère de faible réponse thérapeutique [C]. Outre le stade de rayon de miel, la sévérité estimée sur RT est faiblement corrélée à la clinique et aux variables fonctionnelles [6, 79].

5) Les scores radiologiques

Des scores radiologiques ont été établis afin de mieux apprécier les degrés de corrélation.

- La classification de l'International Labour Office pour les maladies professionnelles a été appliquée aux FPI. Elle consiste à établir un score standard de profusion des lésions de

fibrose. Mais elle est apparue sans avantage sur la lecture classique de la RT : le score n'est corrélé ni à l'extension de l'alvéolite, ni au pronostic ni à la réponse thérapeutique [C].

- Cependant l'étude de BLAKE A. Et TERRIF MD de 1992 montre que l'utilisation d'un score moyenné de profusion serait plus fiable que le score standard. Effectivement, le score standard ne tient compte que du plus fort degré de profusion rencontré dans les poumons quelque soit sa répartition alors que le score moyenné pondère chacune des 6 zones pulmonaires (3 par poumons) préalablement déterminées. Ce score moyenné apparaît corrélé à l'altération clinique et fonctionnelle et par là-même au pronostic de la maladie [79].

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 [C, II]. Il permet d'atteindre l'échelle du lobule pulmonaire secondaire [28, II]. Néanmoins les coupes centimétriques ne doivent pas être négligées car elles permettent une meilleure distinction des éléments nodulaires par rapport aux éléments vasculaires [II].

- Le scanner est nettement plus sensible et plus spécifique que la RT conventionnelle [C, 6]. Et les anomalies TDM sont parfois différentes des anomalies constatées sur RT [6].

2) Aspects élémentaires TDM des FPI [28, 6, C, XI]

- Opacités nodulaires ou linéaires correspondant à un épaissement des septas périlobulaires,

- Aspect en verre dépoli : opacifications alvéolaires focales,

- 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 alvéolaire,

- Irrégularités des interfaces : épaissement des parois péribronchovasculaires et des septa 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 [IV, XI, C, 41, 57].

3) Modèles scannographiques au cours de la FPI [A, 6]

- A la phase initiale : verre dépoli prédominant au niveau des lobes inférieurs et des régions sous-pleurales associé à des opacités réticulaires (voir figure 4a).

- Ultérieurement : aspect réticulé fin qui devient plus grossier et apparition de cavités aériques en réseau, les lésions s'étendent vers les lobes supérieurs (voir figure 5 et 6).

- Au stade final aspect en rayon de miel correspondant à des cavités aériques juxtaposées, de 2 à 20 mm de diamètre, séparées par un tissu dense (voir figure 4b).

4) Intérêt du scanner sur la RT

① Diagnostic positif

- Dans 10 % des cas de pathologie interstitielle la RT est normale alors que la TDM est pathologique [6]. La TDM HR est plus sensible que la RT pour détecter une atteinte infiltrative parenchymateuse [VI, 28, 6] d'où son intérêt pour reconnaître la maladie quand il existe des signes cliniques et fonctionnels avec une RT normale [28, II, 41].

- La TDM détecte plus précocément les signes d'apparition de la fibrose en particulier les opacités linéaires et les distorsions [28]. Elle permet également de visualiser un petit rayon de miel [57].

② 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 [A, 95, IV, 41, VI].

- Plus discriminative que la RT, elle suggère plus fortement le diagnostic étiologique, ce qui diminue la nécessité de recours à la biopsie chirurgicale [28, 83].

③ Diagnostic lésionnel

Le scanner permet une meilleure détermination de la localisation et de l'étendue des lésions que la RT [28, 41, XI, 77, F] et par là-même oriente mieux les prélèvements biopsiques [II, 95, IV, 28, 57].

Il permet également de reconnaître la distribution des lésions au sein de la charpente conjonctive [95] du fait des coupes transversales. Il montre souvent une étendue de rayon de miel plus vaste qu'à la RT [F, 77].

④ 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 [6, 28, XI]. Il permet aussi de suivre l'évolution sous traitement [VI, XI].

⑤ Corrélations scannographiques

. *histologique* :

- La TDM HR reflète les changements observés macroscopiquement sur les spécimens pulmonaires [VI, 57].

- Mais il existe également une excellente corrélation entre TDM HR et histologie [IV] notamment en ce qui concerne l'UIP car elle permet une bonne visualisation du rayon de miel microscopique et de la distribution périlobulaire de l'UIP [60].

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 [C, 79].

- Cette corrélation TDM HR/anatomo-pathologie permet une évaluation de l'activité de la maladie par simple imagerie [VI, 28].

. *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 [VI, II, 77, IV, 106, 28], alors que la corrélation est faible entre la sévérité évaluée sur RT et la clinique et les paramètres fonctionnels [28, 79, G].

. *Valeur pronostique* :

- Une étude de 1992 sur 90 patients fibrotiques montre que l'étendue du verre dépoli sur HRCT avant traitement par corticoïdes est corrélée à l'amélioration des tests fonctionnels respiratoires après traitement [46], ce qui fait donc du verre dépoli un facteur prédictif de bonne réponse thérapeutique [XI]. 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 [104].

- 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'UIP, 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 [III, E].

5) TDM haute résolution volumique [97]

- Elle procède par une reconstruction volumique à partir de coupes spiralées.
- Supériorité par rapport à la TDM HR pour les raisons suivantes :
 - . les micromodules y sont mieux détectés
 - . l'aspect en rayon de miel est mieux différencié des cas d'emphysème centrolobulaire surinfecté
 - . la TDM HRV permet de détecter des opacités en verre dépoli non visibles en TDM HR
 - . meilleure détection des structures anatomiques du lobule secondaire
- Mais cet examen a des limites :
 - . certaines anomalies ne sont détectées qu'en TDM HR (interstitium péribronchovasculaire)
 - . il est très sensible aux artéfacts de mouvement (battements cardiaques et artériels...)
- Il représente néanmoins une nouvelle approche prometteuse de la pathologie interstitielle. Il est un complément utile à la TDM HR notamment quand cette dernière est peu contributive.

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) Les scintigraphies

1) Scintigraphies de ventilation et perfusion

a) *Scintigraphie de ventilation* [19]

- 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.

b) *Scintigraphie de perfusion* [19]

- L'albumine marquée au technétium 99m 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.

c) *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 [19]. L'inhomogénéité observée ci-dessus est à l'origine d'une diminution du rapport V/P et donc d'une perturbation de l'hématose [G].

2) Scintigraphie au gallium 67

a) *Principe*

- Le gallium 67 est un radionuclide produit par cyclotron, d'une demi-vie de 78 heures [20, 41].

- On injecte 50 μ ci de citrate de Ga⁶⁷/kg poids en intra-veineux et on réalise les clichés 48 à 72 h plus tard [19].

- Le Ga⁶⁷ est absorbé par les cellules inflammatoires dont les macrophages et les PNN [G, C, 41]. Son activité isotopique est plus particulièrement retrouvée dans les lysosomes [59,19].

- Le Ga⁶⁷ se concentre donc dans les zones d'inflammation [49, 59, 20] et a été utilisé à ce titre pour évaluer l'inflammation alvéolaire des patients porteurs de FPI [19, 41].

b) *Résultats*

- Chez un sujet sain, le Ga⁶⁷ se localise principalement dans le foie, la rate et le squelette [19]. On ne le retrouve pas dans le tissu pulmonaire normal [20, 19].

- Dans la FPI, le modèle le plus courant est une répartition pulmonaire diffuse d'intensité modérée [G, 20].

c) Intérêt

- La scintigraphie au Ga a une très faible valeur discriminatoire [95]. Non spécifique, elle ne permet pas de diagnostic différentiel [C, G, 20, 66].

- Les clichés de scintigraphie au Ga offrent une approche qualitative d'où le recours à un index semi-quantitatif qui apprécie l'intensité de fixation isotopique, sa distribution et sa texture [20, 41]. Cet index serait corrélé à l'activité de la maladie [49, 59, 20, 19].

- Toutefois, même avec une quantification prudente, la scintigraphie au Ga n'aide pas à préjuger de l'évolution clinique ou de la réponse thérapeutique de la FPI [C, 41].

- De plus, la réalisation de cet examen comporte de nombreux inconvénients : son coût élevé, son manque de commodité (48 h après l'injection) et l'exposition du patient et du personnel soignant aux radiations [C, 66].

(voir figure 7)

3) Tomographie à émission de positons : PET

Cette nouvelle technique qui utilise comme marqueur le technétium 99m ou le fluor 18 a été utilisée pour évaluer l'activité et l'évolution clinique de la FPI [41]. Elle mesure la densité pulmonaire, l'utilisation du glucose et la clairance du DTPA [62]. Elle a montré chez les patients porteurs de maladies interstitielles actives :

- une augmentation de la clairance au DTPA (diéthylénetriamine penacétic acid) qui mesure la perméabilité épithéliale alvéolaire

- une augmentation du métabolisme du 18F déoxyglucose

- une augmentation du pourcentage de passage transcapillaire de la transferrine qui mesure la perméabilité vasculaire pulmonaire.

Ces augmentations suggéreraient une détérioration clinique ultérieure.

Mais la PET est compliquée et chère et demeure encore du domaine de la recherche.

II - EXAMENS BIOLOGIQUES

A) Résultats

- La NF est la plupart du temps normale [A]. Elle montre très rarement une leucocytose. De même, la polyglobulie est rare malgré l'hypoxémie [A, G, 41].

- La VS est modérément élevée [A, 20, VII] dans 60 à 94 % des cas [C].

- Augmentation des immunoglobulines possible [A, 49].
- Présence de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-nucléaires dans 10 à 20 % des cas de FPI [A, C, N, VII].
- Des immuns complexes circulants ICC sont fréquents [A, 20, 66, IV], détectés chez 50 à 67 % des patients atteints de FPI [C].
- Une augmentation des LDH sériques peut s'observer [IX] ainsi qu'une augmentation du CA 19-9 [47].
- 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 anti-organes (maladies auto-immunes)...

B) Intérêt de la biologie

- La biologie standard a généralement peu d'intérêt car elle n'est pas spécifique [G]. Quant aux examens immunologiques, ils ont surtout une valeur d'orientation étiologique [IV]. 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 [IX]. 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 [A, IX].
- Certaines études tendent à prouver que la réponse à la corticothérapie est meilleure chez les patients qui ont initialement un niveau élevé d'ICC [J, 23, 66, 21].

III - EPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

A) Les volumes pulmonaires

La spirométrie peut être normale au stade précoce [41] puis on observe généralement :

- une réduction des volumes pulmonaires : CPT (capacité pulmonaire totale) et CV (capacité vitale) [G, C, D, XI, 20, 41] évoluant vers une insuffisance respiratoire restrictive [A, G, D, 41, 84, VII].
- La normalité des débits expiratoires avec un coefficient de Tiffeneau (VEMS/CV) préservé [C, D, F, A, 41, 20, XI].
- Une diminution de la compliance en raison de la fibrose [D, 41, 95, 62] avec déviation vers la droite et abaissement de la courbe P/V.

B) Echanges gazeux

- Hyperventilation modérée avec alcalose respiratoire compensée [G, 95].

- Diminution de la capacité de diffusion du CO (diminution DL co) précocément dans l'évolution de la FPI, liée à la réduction des volumes pulmonaires et l'altération de la membrane alvéolocapillaire [A, G, XI, 20, 41, VII]. La DL co est un paramètre fonctionnel très sensible utile pour détecter la dysfonction pulmonaire au stade précoce et suivre l'évolution de la maladie [C, D].

- 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 [A, C, F, G, 20, 41, VII].

- Généralement, il existe une hypocapnie par hyperventilation sauf à la phase terminale où la Pco₂ augmente [A, G, VII].

- 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 [C, D, 41]. P(A-a) o₂ à l'exercice est le paramètre fonctionnel le plus sensible de l'atteinte FPI [F, 41].

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 [C, 73, 74].

- Un syndrome obstructif peut s'ajouter au syndrome restrictif pur de la FPI chez les fumeurs [F] .

D) Corrélations

1) Avec l'histologie

- Aucun paramètre fonctionnel ne permet de distinguer l'alvéolite de la fibrose [C, 20, 41] néanmoins la DLco et la gazométrie artérielle sont plus sensibles à l'alvéolite que les volumes pulmonaires [20].

- Les volumes pulmonaires ne sont pas corrélés aux anomalies histologiques [C, 41, 62] bien qu'une réduction sévère de la CV et de la compliance soit en rapport avec le degré de fibrose [62].

- Les échanges gazeux sont mieux corrélés aux changements histopathologiques [C, 41, 62] :

. 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 [106].

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 [41, 82, 62]. Cependant une réduction marquée de la CV est associée à la présence d'HTAP, une survie inférieure à 2 ans [41, 62] et une faible réponse thérapeutique [C].

- 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 [82].

- Les échanges gazeux sont corrélés à l'évolution clinique : l'hypoxémie de repos est associée à la présence d'HTAP et un mauvais pronostic [41, 62] ; l'augmentation du gradient $P(A-a)O_2$ est également corrélée au pronostic [D, 41].

- Conclusion : les changements significatifs de CV, DLco, Pao_2 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 [C, D, 95]. Mais elles sont beaucoup moins utiles dans le diagnostic étiologique car non-spécifiques [D, 20, 95].

- Les paramètres fonctionnels sont mal corrélés au degré d'inflammation alvéolaire et sont donc de mauvais indicateurs du stade de la maladie [62].

- 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 [C, 62].

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 $P(A-a)O_2$, la RT et la saturation artérielle en O_2 à l'effort, chaque variable étant pondérée. Ce score est utile dans l'évaluation de la maladie au cours de sa progression [C, 41].

IV - LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE (LBA)

A) Méthodologie [21, 100, 0]

- 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 [J, O, 45, 62].

- 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 [J].

- 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 Pao_2 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' O_2 pendant la procédure et 2 heures après car la Pao_2 diminue de 20 mm Hg durant la bronchoscopie, monitoring des paramètres vitaux.

B) Résultats (voir tableau n° 3)

1) Constituants normaux du LBA [21]

- 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 %
[F,J]

- Chez le fumeur [IV] : . total cellulaire quatre fois plus élevé [P]
. augmentation de la proportion de macrophages : 30 %
ou plus des cellules retrouvées [P]
. diminution du pourcentage de lymphocytes : 1 à 5 % [P]

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

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

- Les composants solubles : constituants majeurs = IgG et IgA, composants du complément, alpha 1 anti-trypsin et myéloperoxydase

2) Résultats dans la FPI

- Augmentation de la cellularité totale du LBA [A, G] : 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 [J, 21, 41, 62].

- Donc dans la majorité des cas de FPI, on constate une augmentation de neutrophiles (10 à 20 %) et de leurs produits (collagénase, myéloperoxydase) [A, G, J, F, 45, 99, C]. On note une augmentation plus modérée des éosinophiles [A, G].

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 [C, 99].

- Chez moins de 15 % des patients, on observe une lymphocytose du LBA [C, G, J, L, 99] avec augmentation du rapport CD4/CD8 [A, 99].

- Augmentation des macrophages alvéolaires activés et de leurs sécrétions [C, J].

- Importante augmentation des cellules sécrétrices d'IgG [45] et présence d'immuns complexes [C] phagocytés par les macrophages alvéolaires [21] 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 [99, IV].

- Nette diminution des phospholipides totaux du LBA, issus du surfactant avec anomalies de leur composition (diminution du phosphatidyl glycérol et augmentation du phosphatidyl inositol) [F, 41, IV].

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 [C, 21]. Ces informations ont permis d'éclaircir la pathogénie de la FPI, notamment l'étude des composants immunologiques [C, J, O, 21, 100]. Le LBA est un reflet de l'alvéolite [20, 99].

2) Intérêt diagnostique

- Les résultats du LBA ne sont pas spécifiques d'une pathologie donnée [99, IV]. Néanmoins, le LBA est un bon élément d'orientation diagnostique [A, G, O, 99, 100] : 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 [G] en permettant le recueil de cellules, agents infectieux, particules minérales et milieux biologiques des espaces aériens distaux [99].

3) Corrélation histologique

- Pas de corrélation entre neutro ou éosinophilie et anomalies histologiques [A, 41, 62].

- La lymphocytose du LBA est corrélée à une inflammation alvéolaire septale avec absence de rayon de miel [A, C, 41, 99, 21, 62].

- le niveau de CYFRA 21-1, augmenté dans la FPI, est corrélé au degré inflammatoire [E].

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 [A, F, 21, 33, 71, 87, 32, V, 99, 20, 41, IV, 62]. Des PNN supérieurs à 10 % sont un indice prédictif d'aggravation [A].

- Une lymphocytose supérieure à 11 % est associée à une amélioration sous corticoïdes et un meilleur pronostic [C, A, J, F, 33, 103, 32, 71, 87, 62, 21, 99, 41]. Il s'agit surtout de lymphocytes T cytotoxiques [IV, V].

- L'éosinophilie dans le LBA serait un marqueur de FPI progressive [65] et corrélée à la sévérité de l'atteinte clinique [103]. Les patients avec hyperéosinophilie auraient donc un plus mauvais pronostic [C, 41]. L'augmentation d'éosinophiles permet de prévoir une meilleure réponse au cyclophosphamide qu'aux corticoïdes [IV, 99].

- La diminution des phospholipides totaux dans le LBA présage d'une mauvaise réponse au traitement [IV]. Et la sévérité des altérations dans leur composition est corrélée au degré de fibrose pulmonaire [F]. 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 [V, IV].

- L'augmentation de concentration en peptide aminoterminal du protocollagène III est un indice d'évolutivité de la maladie et de mauvaise réponse thérapeutique [V, 99, IV, VIII].

- Une concentration élevée de myéloperoxydase et d'acide hyaluronique est associée à une détérioration fonctionnelle rapide [99].

- 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 [108].

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 [100].

- Diminution des neutrophiles chez les répondeurs à la corticothérapie [87] alors que les PNN restent élevés chez les non-répondeurs [99]. Mais cette observation doit tenir compte du statut tabagique car chez les fumeurs les PNN augmentent en cas de réponse favorable sous corticothérapie [99, 102].

- Diminution des éosinophiles chez les répondeurs au cyclophosphamide [87, 99].

- Diminution des cellules sécrétrices d'IgG dans le LBA chez les répondeurs aux corticoïdes [45].

V - BIOPSIES PULMONAIRES [C]

L'histopathologie est le meilleur moyen d'évaluer le stade et l'étendue de la maladie dans la FPI [62, 20]. Seule la biopsie permet de distinguer inflammation et fibrose [A, 41].

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 [D, 62, 20, 41] et peu péribronchique [G] de la FPI.

- La morbidité liée à cet examen est faible et la mortalité quasi-nulle (voir tableau n° 4).

- Cet examen peu sensible et non spécifique [95] fait que le recours à la biopsie chirurgicale est souvent nécessaire pour établir le diagnostic de FPI [D, 98]. Dans certains cas, on se contente de la BTB à condition que clinique, radiologie et critères physiologiques soient tous compatibles avec la FPI [D].

B) Biopsies chirurgicales

- Il s'agit d'investigations à envisager en dernier recours lorsque les autres moyens non agressifs n'ont pas conduit au diagnostic [D, 95]. Elles sont l'examen diagnostique de référence et mesurent précisément l'étendue des lésions fibrotiques et de l'inflammation [A, 20, 105].

- 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 [41, 95, VII]. Les régions les plus touchées sont généralement

évitées, les zones moins affectées renseignant davantage sur le type et l'évolution du processus pathologique [41].

- L'échantillon obtenu est de bonne taille (2 x 2 cm) [10, 20] et doit permettre cultures, études anatomo-pathologiques et immunologiques [VII].

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, hémotysies) sont rares mais le risque de mortalité est accru comparé à la BTB [N, 41] (voir tableau n° 4).

- Les limites de cet examen sont posées par la thoracotomie : âge inférieur à 65 ans, augmentation du risque chez les insuffisants respiratoires sévères [D, 105].

- 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 [A, 62, 20].

- 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 [D, 41].

2) Biopsie sous thoracoscopie

- Elle comporte une morbidité moindre [D] (voir tableau n° 4), 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 scannographique n'est pas typique. Lorsque la biopsie chirurgicale n'est pas faite, elle propose des critères de diagnostic (voir tableau n° 5) : quatre critères majeurs et deux mineurs sont nécessaires pour affirmer le diagnostic [III].

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 [A, 28, 95].

Chapitre 6 - ANATOMO-PATHOLOGIE

I - ASPECT MACROSCOPIQUE

A) Aspect externe

- Aspect de balle mousse [M] avec apparence de gros nodules causée par le gonflement des vésicules kystiques et la rétraction du parenchyme adjacent cicatriciel [F, K]. (Voir figure n° 8).

B) Aspect interne [M, K, 20]

- Fibrose gris brun 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 fibrotiques 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.

(voir figures n° 9 et 10).

II - ASPECT MICROSCOPIQUE

A) Modifications histologiques observées chez les patients atteints de FPI [F, 19]

1 - Tissu interstitiel :

- Épaississement 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 de la 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 inféro-postérieures des lobes inférieurs.

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

Trois modèles histopathologiques de FPI ont été décrits [A, C, 62, 41]

1) DIP : Pneumopathie interstitielle desquamative

- 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 [19, 41].

- 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 (voir figure n° 5).

- 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.
(Voir figure n° 11)

2) UIP : Pneumopathie interstitielle usuelle

- 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 (voir figure n° 6).

- 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.

(Voir figure n° 12)

3) Stade terminal en 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 emphysémateuses peuvent s'observer chez les fumeurs atteints de FPI.

(voir figure n° 13)

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 [39] et rappelée en avril 99 par l'American Thoracic Society qui se tenait à San Diego [III]. 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 [XI].

1) UIP [III, XI, 39]

- 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 alvéolocapillaires. L'UIP est caractérisée 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 [C, III, XI, 39]

- Elle correspond, comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent II B1, 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 [C, E]

- 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.

(Voir figure n° 14)

4) PINS pneumopathie interstitielle non spécifique [C, 40, 18, III, 15, XI, E]

- 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 connectivite ou à l'exposition à des poussières organiques est fréquente.

- Elle correspond aux observations scannographiques suivantes : opacités en verre dépoli, zones de condensation alvéolaire, épaississement 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.

(Voir figure n° 15)

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.

Chapitre 7 - 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.

(Voir figure n° 16)

I - PROGRESSION DE LA MALADIE

- La FPI évolue inexorablement en quelques mois ou années vers l'insuffisance respiratoire et le développement d'un coeur pulmonaire chronique secondaire à la destruction du lit capillaire [A, G, F, C, 19].

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

- 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 [62].

- 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 [C].

II - 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] .

A) Complications cardiaques

- Elles sont responsables de 20 à 30 % des morts de patients atteints de FPI [F, 62, 19, E]. Ce sont essentiellement l'insuffisance cardiaque et la cardiopathie ischémique [C, 62].

- 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 [A, 62, 20].

- HTAP chronique et IVD persistante sont responsables d'une hypertrophie ventriculaire droite et d'un CPC [62, 20].

- L'IVG est liée à une cardiopathie ischémique et une HTA mal contrôlée [62].

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 [62].

- Elle est favorisée par l'inactivité, elle-même due à la dyspnée [A], l'insuffisance cardiaque, un néoplasme pulmonaire et la corticothérapie [62].

- Son diagnostic requiert souvent une angiographie, la scintigraphie pulmonaire étant déjà perturbée par la FPI [62].

C) Carcinome bronchique

- La FPI augmente le risque de développer un cancer bronchique par rapport à la population générale [F, G, 62, 88, 74]. Le cancer bronchopulmonaire complique la FPI dans 10 % des cas [A, C].

- La distribution histologique des types de cancers est semblable à celle des cancers pulmonaires sans fibrose, avec prédominance de la forme épidermoïde [62, III, 74, IX].

- La néoplasie serait en rapport avec le processus de cicatrisation parenchymateuse de la fibrose. Métaplasie et hyperplasie des épithélium bronchiolo-alvéolaires prédisposeraient au cancer [F, 62].

- 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 [34].

- 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 [99].

- L'hipocratisme digital est pratiquement toujours présent chez les patients avec un carcinome compliquant leur maladie [F, 88].

- 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 [62, III].

D) Infections pulmonaires

- On observe, dans la FPI, une augmentation de l'incidence des infections pulmonaires favorisées par les traitements corticoïdes, immunosuppresseurs ou cytotoxiques [A, C, G, 62].

- Elles sont essentiellement dues à des bactéries communes, les infections tuberculeuses et opportunistes sont rares [62].

- Elles sont souvent responsables d'une décompensation respiratoire [62].

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 [62].

F) Complications iatrogènes

- Liées aux corticoïdes : myopathie, ulcère gastrique, cataracte, ostéoporose et tassements vertébraux, augmentation du risque infectieux, anomalies électrolytiques, insuffisance surrénalienne [62].

- Dues au traitement immunosuppresseur : risque infectieux accru, hépatite, cystite hémorragique, insuffisance médullaire [62].

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 [F, 19].

III - PRONOSTIC

- La survie moyenne après apparition des symptômes est de moins de 5 ans [A, C, G, F, XI] bien que certains individus ont survécu plus de 10 ans après le diagnostic [A, F, 66]. La mortalité à 5 ans de la FPI excède les 40 % [C, 66]. Dans moins de 10 % des cas, on assiste à une stabilisation voire une régression sans traitement [G].

- 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'UIP, augmentation des neutros et éosinophiles et lymphocytes inférieurs à 11 % au LBA, un niveau élevé de propeptide carboxy-terminal de procollagène I dans le LBA, déviation droite à l'ECG. La grossesse s'associe aussi à une détérioration clinique rapide [G, A, F, 72, 104, IX, 44].

- 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 procollagène III dans le LBA, absence de déviation droite sur ECG, réponse précoce à la corticothérapie [C, F, 44, 82, 104, 85].

Chapitre 8 - FORMES CLINIQUES

I - 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 [C, F]. Ce syndrome fait désormais partie de la nouvelle classification anatomo-pathologique des FPI (voir Ch. 6).

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

II - LA FORME FAMILIALE [B]

- Elle est rare et ne représente que 3 % des FPI [A, C].

- La première description remonte à 1902 par Sandoz [J].

- Son mode de transmission est autosomal dominant à pénétrance variable [C, J, K, A, 66]. 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 [J, K].

- Tous les âges se rencontrent dans cette forme familiale [66].

- L'histologie, la clinique et l'évolution de la FPI familiale sont identiques à celles des cas sporadiques [C, K, 66] 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 bronchopulmonaire [A].

Chapitre 9 - DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I - PLACE DE LA FPI [17, 95, 16]

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 (oedème, 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 n° 6.

II - DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

A) La clinique

1) Interrogatoire [C, D, F, 95, 66]

- 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 lymphangiomeiomyomatose 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'hipocratisme digital sont rares dans l'asbestose [K, 95, 16].
- 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 [D, F, 95].

B) Radiologie

La constatation d'opacités interstitielles sur la RT et la TDM est un élément essentiel pour affirmer une pneumopathie interstitielle diffuse [16].

(Voir tableau n° 7)

1) RT [F, K, 28, 95]

- 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 oedème 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 [D, 95, 28, 16]

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 lymphangioliomyomatose.

- 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 [D, 95, 66]

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

- L'intra-dermo-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 [D, K, 95]

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 précocément 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 [66, 16, 100]

- L'endoscopie permet dans un premier temps l'examen macroscopique des voies aériennes et peut ainsi visualiser des granulomes sarcoïdiques et certaines lymphangites carcinomateuses [95].

- 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 (Voir tableau n° 8). Ainsi en l'absence d'infection :

- . un pourcentage élevé de PNN évoque une PIDF primitive ou dans le cadre d'une collagénose,
 - . une augmentation couplée des neutrophiles et éosinophiles est retrouvée chez 2/3 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.
- [D, 95, 99]

- La biopsie transbronchique est intéressante pour le diagnostic des maladies de distribution péribronchique telles que la sarcoïdose, la lymphangite carcinomateuse, la lymphangioliomyomatose et la pneumopathie interstitielle à éosinophiles. C'est un examen diagnostique si elle détecte un agent infectieux ou une néoplasie [D, 95]. Mais souvent la petite taille de l'échantillon ne permet pas d'aboutir au diagnostic [F, 66].

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 [F, 95].

III - LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Voir grand tableau suivant.

| MALADIE | SC | HISTOLOGIE | Biologie NF Urines | RX | HRCT | Réponse traitement | LBA |
|--------------|--|---|--|---|--|---|---|
| Drug induced | Notion exposition évolution aigue- subaigue ou chronique | Inflammation non spécifique et fibrose | Eosinophilie, anémie hémolytique, leucopénie (cytotoxique), augmentation urée, sédiment urinaire anormal | - Effusion et épaississement pleural (nitrofurantoïne) - Adénopathies hilaires ou médiastinales (dilantin) - Infiltrats pulmonaires périodiques | | Réponse à l'augmentation et diminution de la drogue Traitement par corticostéroïdes évolution favorable | Eosinos ou lymphos |
| FPI | - Adulte 50-60 ans - Début insidieux de la dyspnée d'effort - Hipocratisme digital - Progression inexorable | UIP - Fibrose périph - Rayon miel sous-pleural | - Très rare thrombocytopenie - Augmentation gamma globulines et auto anticorps - ICC | - Prédominance au niveau lobes inférieurs - Augmentation du volume pulmonaire si fumeur sinon diminution du volume pulmonaire - HTAP au stade avancé - RT normale au stade précoce | - Infiltration réticulaire sous- pleurale - Epaississement inter et intraalvéolaire - Verre dépoli - Rayon de miel au stade terminal | Généralement défavorable | Lymphos → pronostic favorable ou éosinos → mauvais pronostic ou neutros surtout |
| Sarcoïdose | Adénopathies hilaires bilatérales +/- iridocyclite +/- arthrite AEG Syndrome de Löfgren's | - Granulome multiple non caséux péribronchiolaire - Moins destructrice et moins de fibrose que dans FPI | Leucopénie éosinophilie Augmentation gamma globulines et auto anticorps Augmentation calcémie. Augmentation enzyme conversion angiotensine, thrombocytopenie rare | - Prédominance lobes supérieurs - Micronodules diffus - Volume pulmonaire normal ou augmenté - Adénopathies hilaires bilatérales - Calcifications hilaires en coquille d'oeuf - RT peut être normale | - Adénopathies - Modifications centrales, périhilaires et péribroncho- vasculaires - Verre dépoli - Parfois rayons de miel | Généralement favorable sauf dans la forme rare de sarcoïdose chronique avec fibrose pulmonaire avancée | Lymphos Augmentation ratio CD4/CD8 |

| MALADIE | SC | HISTOLOGIE | Biologie NF Urines | RX | HRCT | Réponse traitement | LBA |
|--|---|---|---|--|---|--|--------------------|
| Pneumopathie d'hypersensibilité (alvéolite allergique) extrinsèque | - Notion d'exposition à anticorps commun - Evolution aiguë, sub-aiguë ou chronique | - Inflammation interstitielle avec lymphos et mononucléaires - Granulomes non caséux | - Précipitines (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 | - Verre dépoli diffus ou dispatché - Petits modules diffus | - Bonne réponse de la forme aiguë (alvéolite extrinsèque) - Mauvaise pour forme chronique | - Lymphos |
| Collagénoses vascularites | Similaire FPI | | - Augmentation VS - Anémie normocytaire ou hémolytique - Leucopénie - Augmentation immunoglobulines et auto anticorps - ICC - Augmentation créatinine - Sédiment urinaire anormal | - Parfois adénopathies hilaires ou médiastinales - Diminution du volume pulmonaire | | Généralement défavorable | Lymphos ou neutros |
| ① Sclérose systémique progressive | - Modification peau et doigts - Symptômes systémiques | Non spécifique = UIP de FPI | SSA SSB SM RNP anticorps | - Lobes inférieurs - RP peut être normale | | | |
| ② Polyarthrite rhumatoïde | - Polyarthrite | Non spécifique | Facteur rhumatoïde | - Lobes supérieurs ou inférieurs - Epaissement plèvre et épanchements - Calcinose | | | |

| MALADIE | SC | HISTOLOGIE | Biologie NF Urines | RX | HRCT | Réponse traitement | LBA |
|---|--|---|---|---|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| ③ Lupus érythémateuse systémique | Atteinte de nombreux systèmes | Non spécifique | Anticorps anti-nucléaires et anti-ADN | - Verre dépoli péri-hilaire - Diminution du volume pulmonaire - Atteinte pleurale | | | |
| ④ Dermato-polymyosite | - Rash cutané - Faiblesse musculaire - EMG | - Biopsie pulmonaire aspécifique - Biopsie musculaire | - Augmentation enzymes musculaires - Anticorps anti Sm - Anticorps anti Jo1 | - Lobes inférieurs - Calcinoses sous-cutanée | | | |
| ⑤ Syndrome Sjögren | - Polyarthrite - Sécheresse oculaire et buccale - Bronchopneumonie récidivante | - Pneumonie interstitielle lymphocytaire - Pseudolymphome | | | | | |
| Pneumonie éosinophile chronique | - Femme âge moyen - Fièvre, sueurs nocturnes - Dyspnée, asthme | - Pneumonie éosinophile - Consolidation parenchymateuse - Nette démarcation des septa | - Augmentation VS - Eosinophilie - Leucocytose | - Négatif d'œdème pulmonaire - Infiltrats récurrents aux lobes supérieurs et en périphérie | - Verre dépoli - Régions bilatérales multifocales d'épaississement parenchymateux | Dramatique avec corticostéroïdes | Eosinos |
| Pneumonie interstitielle aiguë d'origine inconnue | - Similaire à SDRA - Début rapide - Insuffisance respiratoire progressive | - Dommage alvéolaire diffus | - Leucocytose - Augmentation ECA | - Opacités interstitielles et/ou alvéolaires bilatérales et rapidement progressives | | Mauvaise | Neutros Pas d'agent infectieux |

| MALADIE | SC | HISTOLOGIE | Biologie NF Urines | RX | HRCT | Réponse traitement | LBA |
|---|---|---|-----------------------|---|--|---|---|
| Granulomatoses à cellules de Langerhans = histiocytose X = granulome éosinophile | - Homme jeune fumeur - Toux, dyspnée - Pneumothorax récidivant | - Inflammation granulomateuse avec cellules Langerhans et protéine S100 - Nodules fibrotiques bronchiocentriques - Lésions cystiques | - ICC | - Atteinte diffuse - Nette augmentation du volume pulmonaire - Prédominance lobes supérieurs - Micronodules diffus - Pneumothorax | - Petits nodules - Prédominance lobes supérieurs - Parois alvéolaires fines et épaisses, certaines bizarrement formées - Lésions cystiques (petites vésicules) | Généralement défavorable | Cellules Langerhans (variante de macrophages) |
| Lymphangioloïe = myomatose | - Femme ménopausée - Dyspnée d'effort - Hémoptysie - Pneumo et chylothorax - Insuffisance respiratoire obstructive avec diminution Dlco | - Paquets de muscle lisse dans parois des cavernes et les régions péribronchiques et périlymphatiques - Immunohistochimie: HMB 45 + | | - Volume pulmonaire normal ou augmentation - Pneumothorax - Lignes de Kerley B | - Nombreuses vésicules à paroi fine (inférieur 20 mm) d'un bout à l'autre du parenchyme pulmonaire | Défavorable | |
| Bronchiolite oblitérante idéopathique s'organisant en pneumonie BOOP | - Evolution sub-aiguë - Toux, dyspnée - +/- fièvre, diminution du poids - Insuffisance respiratoire restrictive - Infections voies aériennes supérieures fréquentes | - Infiltration alvéolaire disséminée - Infiltration inflammatoire et fibrotique des bronchioles terminales, oblitération des petites VA, pneumonie organisée associée en l'absence d'infection - Infiltrats interstitiels et parenchymateux disséminés | - Leucocytose | - Micromodules diffus - Infiltrats sous- segmentaires | - Aspect en verre dépoli disséminé - Régions bilatérales multifocales d'opacification - Opacités nodulaires | - Favorable dans BOOP idiopathique - Défavorable dans la forme idiopathique chronique et la forme associée à collagénose | - Absence d'infection |

| MALADIE | SC | HISTOLOGIE | Biologie NF Urines | RX | HRCT | Réponse traitement | LBA |
|--|---|---|-----------------------|---|---|--|-----------|
| Bronchiolite oblitérante | <ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée - Insuffisance respiratoire obstructive - Notion de virose, inhalation gaz toxique, greffe pulmonaire ou moëlle osseuse, polyarthrite rhumatoïde ou - Idiopathique | <ul style="list-style-type: none"> - Limitée aux petites VA - Bronchioles resserrées | | <ul style="list-style-type: none"> - Poumons clairs - Augmentation volume normale - Radio pulmonaire peut être normale | - « Air trapping » | - Défavorable | |
| Bronchiolite respiratoire associée à une maladie pulmonaire interticielle R BILD | <ul style="list-style-type: none"> - Fumeurs - Toux, dyspnée | <ul style="list-style-type: none"> - Inflammation bronchioles - Fibrose interstitielle modérée - macrophages alvéolaires pigmentés dans les VA distales - Sacs alvéolaires - Forme DIP | | - Poumons sales | <ul style="list-style-type: none"> - Peut être normal - Verre dépoli multifocal - Idem DIP | - Généralement favorable | |
| Sclérose tubéreuse neurofibromateuse = phacomatoses | <ul style="list-style-type: none"> - Signes extra-pulmonaires - Génétique | | | <ul style="list-style-type: none"> - Volume pulmonaire normal ou augmenté - Pneumothorax | | -Défavorable | |
| Pneumopathie radique | - Notion d'exposition | | | | | - Favorable si aigue non si chronique | - Lymphos |

| MALADIE | SC | HISTOLOGIE | Biologie NF Urines | RX | HRCT | Réponse traitement | LBA |
|--|---|--|--|---|---|---|------------|
| Wegener (1) Goodpasture (2) Churgand Straus (3) | 1) Rhinosinusite néphropathie 3) Rhinite - asthme - hémoptysie + signes systémiques | 1) Néphropathie glomérulaire épithéliale à croissants, vascularité granulomateuse 3) Angéite nécrosante des petits vaisseaux, vascularité granulomateuse | 1) Anticorps anti- cytoplasme de neutrophile 2 et 3) Anticorps anti membrane basale 2) sédiment urinaire anormal 3) Hyperéosinophilie, augmentation immunoglobulines augmentation VS | 3) - Infiltrats sous segmentaires labiles, - Opacités intersiticielles - Epanchements pleuraux | | - Généralement favorable | 3) Eosinos |
| Asbestose | - Notion d'exposition - Dyspnée effort - Signes obstructifs | - Corps asbestosiques - Epaissement pleural | - Augmentation immunoglobulines - Auto anticorps | - Lobes inférieurs - Diminution du volume pulmonaire - Augmentation plèvre +/- pleurésie | - Opacités réticulaires - Plaques pleurales - Calcifications - Emoussement culs- de-sacs - Bilatérale symétrique | - Généralement favorable sauf si exposition chronique | - Neutros |
| Silicose | - Dyspnée - Signes de BPCO | - Histocytes pleins de poussières en périlymphatique - Nodules fibro- hyalins - Particules de silice biréfringents | - Augmentation Ig et auto anticorps - Augmentation ECA | - Lobes supérieurs - Micronodulaires diffus - Calcifications hilaires ganglionnaires en coquilles d'oeufs - Bananes sous- pleurales | - Petits modules diffus - Masses conglomérées au stade avancé | - Généralement favorable sauf si inhalation chronique | - Lymphos |

| MALADIE | SC | HISTOLOGIE | Biologie NF Urines | RX | HRCT | Réponse traitement | LBA |
|-------------------------------|--------------|--|--|--|--|-----------------------|---------------------|
| Lymphangite carcinomateuse | | - Atteinte lymphatique | - Anémie normocytaire | - Epaissement pleural et épanchement - Lignes de Kerkey B - Adénopathies hilaires ou médiastinales | - Epaissement le long des axes broncho-vasculaires - Septa interlobulaires épaissis | - Mauvaise | - Cellules malignes |
| Goodpasture | - Hémoptysie | - Glomérulonéphrite focale nécrotique - Absence d'atteinte vasculaire | - Anticorps anti- membrane basale (Immunoglobulines G) - Anémie - Insuffisance rénale | - Cardiomégalie | | | |

Chapitre 10 - TRAITEMENT

I - 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 [C, D, XI]. La variabilité évolutive de la FPI rend quasi-impossible la standardisation des schémas thérapeutiques [A, D, 105]. 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 [C, D, IV, 93, 84]. La toxicité des substances utilisées rend quasi-indispensable un diagnostic de certitude établi par biopsie chirurgicale avant d'entreprendre un traitement au long cours [66].

A) Les corticoïdes

Utilisés à fortes doses, ils représentent le traitement standard de première intention. [A, XI, 20, 105, 66].

1) Mécanismes d'action

Les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire : ils interfèrent au niveau du chimiotactisme et de la sécrétion d'enzymes protéolytiques [93, 20, 14]. Ils ont également une fonction immunosuppressive en influençant la prolifération et les fonctions lymphocytaires T [93,20]. 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 I [J, 1, 36].

2) Protocole

La forme utilisée dans le traitement conventionnel est la prednisone ou la prednisolone orale [A, C, 20,66,93,43]. Il n'existe pas d'étude comparative des différentes posologies, le dosage n'est donc pas standardisé. [C, 93,105]. 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, [A,C, G, 20,66,93,43]. 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 [G, 66, 43,93]. Une rechute autorise la réaugmentation des doses [C, 66,20]. 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 [A, C, 93]. Le rajout, à la corticothérapie classique, d'un bolus intra-veineux 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 [C, G, 43, 93].

3) Effets secondaires et leur prévention [C, 93, 43, 20]

- 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 faciotronculaire.

- Les complications ostéomusculaires : 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). [93, 13, 51].

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 [A, C, 105, 66].

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 [G, C, J, 105, IV, IX, 93, 43, 84].

Les patients répondeurs ont un meilleur pronostic que les non répondeurs, en terme de survie [66, 93, 86, 51].

Les facteurs prédictifs d'une réponse favorable aux corticoïdes sont les suivants : [A, C, J, XI, IX, 93,66, IV, 86, 46, 96, 51, 105].

- 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 éosophiles 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...) [A, C, G, XI, 66]. 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 [IV, IX]. Il permettrait d'obtenir une réponse chez certains non-répondeurs aux corticoïdes, et de diminuer les doses de corticoïdes [43, 96, IV]. La dose habituellement utilisée est de 1 à 2 mg/kg/j sans dépasser 200mg/j en prise unique orale [A, C, 43]. Le cyclophosphamide est souvent associé à de faibles doses de corticoïdes 0,25 mg/kg/j [A, G].

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 [61] 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 [38] sur 43 patients recevant ou prednisolone seule à forte dose (60mg/j) ou cyclophosphamide (100-120mg/j) + prednisolone faible dose (20mg/j). Le 1^{er} 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 [93].

Certaines études non randomisées [42, 4] ont testé l'efficacité de bolus intra-veineux 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) [IV, 43]. La réponse s'apprécie après 3 à 6 mois de traitement [A, IV, IX].

c) Effets secondaires

Mais l'utilisation en routine du cyclophosphamide est limitée par sa toxicité : [C, 38, 93, 20].

- hématologique : leuconéutropénie, anémie, thrombopénie imposant un contrôle régulier de la NF,
- 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 [A, 43, 67].

b) Résultats

L'efficacité de l'azathioprine par rapport aux corticoïdes seuls n'est pas démontrée [43, 20, 93]. 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 [C, 105, 66, IV]. Mais les 2 études prospectives randomisées qui l'ont évaluée n'ont pu le mettre en évidence de façon statistiquement significative :

- Raghu [67] 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 [54] 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 [I].

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 [C, 105, 66].

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

c) Effets secondaires [C, 105]

- Digestifs : les plus fréquents, nausées et vomissements, diarrhée, ulcère,

- Hématologiques : leucopénie, anémie, thrombopénie, pancytopenie peuvent se voir et imposent de réaliser une NF 2 fois par semaine les 6 premières semaines puis 1 fois par mois (il faut maintenir des GB $> 3000/\text{mm}^3$ et des plaquettes $> 100\ 000/\text{mm}^3$),

- 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 [C, J, 93].

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 [C, 43]. Une étude rétrospective de Moolman et Collaborateurs rapporte l'efficacité de petites doses de ciclosporine A associée ou non à la prednisonne [56]. En novembre 1998, Lock et Coll. rapportent le cas d'un patient atteint de FPI recevant de la ciclosporine suite à une transplantation unipulmonaire : le poumon natif s'est amélioré de façon objective d'après des données TDM-HR [50].

c) Effets indésirables

- Le problème majeur de la ciclosporine est sa néphrotoxicité,

- On peut observer des effets neurologiques, gastrointestinaux, 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-growth-factor) et la fibronectine. De cette façon elle inhibe la prolifération fibroblastique et le dépôt de collagène [93, 69, 25, 64, A, C].

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 [64]. 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 [69],
- 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 [75],
- 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 [91],
- au congrès de San Diego d'avril 1999, l'American Thoracic Society conclut à l'inefficacité de la colchicine dans la FPI [III],

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].

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 [93, C].

- Il empêche la formation des ponts intermoléculaires du collagène et diminue l'incorporation de thymidine [27].

- Il peut être associé au non aux corticoïdes et / ou immunosuppresseurs [93].

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 [54] 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 [75].

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 [93, III, C].

3 - La pirfénidone

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 I et III [37]. Elle inhibe également la synthèse d'isoformes de PDGF [30].

b) Résultats

- La pirfénidone vient d'être testée par Raghu dans une étude prospective ouverte sur 2 ans chez 54 patients avec une FPI évoluée qui se dégradaient en dépit des traitements conventionnels. A 40mg/kg/j, elle a permis la stabilisation de la fonction respiratoire et l'arrêt du traitement corticoïde ou immunosuppresseur chez la plupart des patients [68].

- Ces résultats sont encourageants, d'autant plus que la molécule semble bien tolérée. Mais son efficacité doit être confirmée par des études contre placebo. La pirfénidone est actuellement à l'essai aux Etats-Unis [15].

D) Autres médicaments

- **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 (voir schéma n° 7). 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 [27].

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

- L'utilisation du **chlorambucil**, agent cytotoxique, a été suggérée par quelques publications [93].

- Les **plasmaphérèses** ont été utilisées de façon ponctuelle sans qu'il soit possible d'en préciser l'efficacité [43]. Elles sont indiquées dans les cas sévères résistant aux corticoïdes et immunosuppresseurs [D].

E) Traitement symptomatique associé

- Tout d'abord, **l'arrêt définitif du tabac** est vivement recommandé [A, 93].

- **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 [A, D, G, 20, 66, IX, 43]. Aucun essai randomisé n'a montré les bénéfices de l'oxygénothérapie sur la survie des patients FPI mais l'O₂ améliore la fonction pulmonaire et la tolérance à l'effort [C, 93].

- Les **vaccinations** anti-grippale et anti-pneumococcique sont conseillées [G, C, D, 93].

- Il faut **traiter rapidement les surinfections** qui peuvent être fatales [A, 93, 20] et essayer de les prévenir en **éradiquant les foyers infectieux ORL et dentaires** [G].

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

- Au stade avancé de la maladie, il faut également se préoccuper du **traitement de l'insuffisance cardiaque droite** [G, 93, 66].

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.

II - TRAITEMENT CHIRURGICAL [E', H]

La transplantation pulmonaire est une option thérapeutique pour les patients avec une FPI stade terminal résistant au traitement médical [A, C, G, 93]. Son indication ne doit pas être trop tardive afin d'éviter le décès du malade pendant l'attente du greffon [A].

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 bronchopulmonaire ni diabète ni néoplasie

2) Du receveur [C, IV, IX, 93, 43]

- Une espérance de vie supérieure à 18 mois (penser au délai d'attente du greffon).
- Age limite : 60 ans pour greffe unipulmonaire, 50 ans pour une greffe bipulmonaire, 45-50 ans pour une greffe cardiopulmonaire.
- 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, coeur 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 pré-opératoire.
- Limitation à la marche (300 à 400m en 6mm).
- 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 unipulmonaire : (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 pré-opératoire d'une greffe UP : EFR, échocardiographie, cathétérisme cardiaque chez les sujets de plus de 50 ans, évaluation psychologique et nutritionnelle [IX].

2) Greffe bipulmonaire : (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 n° 9.

- 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 (voir tableau n° 10)

- Oedème 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 [IX, IV]

- 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 [A, IX, IV].

- 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 [93] 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 [G].

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 [27].

III - PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

A) Modulation de la synthèse de collagène

1) Interféron IF

- L'IF gamma 1b inhibe la prolifération des fibroblastes et la production de collagène [93, 27, 24, 58]. Il est utilisé dans les fibroses hépatiques [29].

- Des études de tissu pulmonaire et de sang de patients atteints de FPI ont mis en évidence un déficit en IF gamma [27, 24].

- Un récent essai (octobre 1999) ouvert randomisé de Liesche et Coll. sur 18 patients porteurs de FPI résistante aux corticoïdes et autres agents immunosuppresseurs a comparé 9 patients traités par prednisolone seule à 7,5mg/kg/j à 9 autres traités par IF gamma 1b 200mg/kg/j, 3f/semaine en sous-cutané + prednisolone 7,5mg/j pendant 12 mois. La fonction pulmonaire s'est détériorée chez 9 patients du 1er groupe et s'est améliorée dans le 2ème groupe. Ils ont également établi que l'IF gamma 1b diminuait l'ARN m pour le TGFβ [109]. Cependant le fait que seuls les non-répondeurs aux corticoïdes aient été inclus constitue un biais, cette étude n'est peut-être pas représentative de patients avec FPI en général. Cet essai pilote n'en représente pas moins un réel espoir thérapeutique.

- L'utilisation de l'IF gamma est limitée par sa toxicité systémique : fièvre, frissons myalgies, asthénie. Une préparation aérosol pourrait être intéressante [27].

- Une étude en cours teste aussi dans la FPI l'IF alpha qui, à l'instar de l'IF gamma, supprime la croissance des fibroblastes et la synthèse de collagène [58].

2) Autres nouveaux agents anti-fibrotiques

- **Analogues de la proline** : l'incorporation de ce type de molécule dans le collagène le rend instable et empêche la formation de la structure en triple hélice du collagène I. Ils ont été testés chez l'animal où ils réduisent la fibrose induite par bléomycine. Leur utilisation chez l'homme est limitée car ils peuvent s'incorporer dans d'autres protéines vitales [J, 36, 27].

- **La taurine**, acide aminé naturel et la **niacine**, précurseur du NA D (nicotinamide adénosine dinucléotide) qui augmente la synthèse d'ATP (réduite en cas de fibrose), préviennent partiellement la fibrose induite par bléomycine chez les rongeurs [27, 36].

- **Les antagonistes des récepteurs à PAF** [C, 36].

- La PGE₂ réduit l'accumulation de collagène par les fibroblastes pulmonaires in vitro mais on n'en a pas la preuve in vivo. L'administration en aérosol augmente le niveau de PGE₂ dans l'épithélium alvéolaire [27].

- Les dérivés de l'héparine inhibent la prolifération des cellules mésenchymateuses [93].

B) Inhibition des médiateurs

1) Inhibiteurs de cytokines

a) Inhibition de l'interleukine 1 (IL1) [36, 27]

- L'administration d'antagoniste du récepteur à IL1 (qui existe à l'état naturel = IL1-ra) bloque le récepteur à IL1 sans l'activer et inhibe le développement de la fibrose chez les souris traitées par bléomycine. Des inhibiteurs sont développés par biologie moléculaire.

- On pense aussi à utiliser des anti-protéases qui bloqueraient les enzymes nécessaires à la conversion de la cytokine sous forme active.

- Des cytokines, comme l'IL4, pourraient être utilisées pour inhiber l'expression des gènes de l'IL1.

b) Inhibition du TNF alpha [36, 27, 14]

Des récepteurs solubles à TNF alpha ou anticorps anti-TNF alpha, qui capturent la cytokine et l'empêchent ainsi de se fixer sur les cellules cibles, inhibent le développement de la fibrose chez la souris sous bléomycine. Le récepteur soluble à TNF alpha semble efficace sur la fibrose établie et donc lors des stades tardifs de la maladie.

On recherche également des anti-protéases qui empêcheraient l'activation du TNF

2) Inhibiteurs de facteurs de croissance

- Leur étude est moins avancée que celles des inhibiteurs des cytokines. On s'oriente ici aussi vers des anticorps bloquants, ligands, récepteurs solubles [36].

- L'injection intra-veineuse d'anticorps anti-TGFβ diminue nettement l'accumulation de collagène pulmonaire consécutive à l'administration intra-trachéale de bléomycine chez la souris [27, 14, 29].

- La suramine inhibe l'interaction des facteurs de croissance macrophagiques avec leurs récepteurs sur les cellules mésenchymateuses [93].

- Des inhibiteurs spécifiques des récepteurs de PDGF ou EGF réduisent la fibrose pulmonaire chez le rat [70].

C) Les anti-intégrines

- L'administration d'anticorps anti-intégrines (molécules d'adhésion) s'oppose à la fibrose induite par bléomycine chez la souris [14].

- L'intégrine ICAM₁ exprimée sur les cellules endothéliales est une molécule d'adhésion importante pour les PNN. Elle est régulée par les cytokines IL₁ et TNF. L'inhibition de l'expression de ces cytokines diminue la migration des neutrophiles dans le poumon, chez l'animal [36].

D) Anti-oxydants

De très nombreux oxydants sont générés dans la fibrose pulmonaire et participent au processus lésionnel.

1) Enzymes anti-oxydantes [36]

- On parvient à une augmentation, in vitro et chez l'animal, des enzymes intracellulaires anti-oxydantes par overexpression de leurs gènes.

- On cherche aussi à délivrer ces enzymes dans les cellules pulmonaires via des liposomes.

2) Glutathion [IX, 93, 27]

- Le LBA de patients FPI est pauvre en glutathion. En effet, dans la FPI, la production d'hydroxydes diminue la teneur du poumon en glutathion réduit.

- L'administration en aérosols de glutathion, 2f/j 3 jours consécutifs, corrige le déficit en glutathion du LBA et augmente son taux dans la lignée épithéliale, ce qui aboutit à une réduction de la libération d'oxydants. Ces aérosols sont bien tolérés et semblent efficaces d'où l'intérêt d'essais thérapeutiques.

3) Nacétyl-cystéine [27, III]

- Chez les souris traitées par bléomycine, la Nacétyl-cystéine augmente le glutathion dans le LBA et réduit le dépôt de collagène.

- Selon une étude de Behr portant sur 20 patients atteints de FPI, l'administration de Nacétyl-cystéine à 1800mg/j permet d'augmenter le taux de glutathion dans le LBA et les cellules pulmonaires et cette augmentation irait de paire avec une amélioration clinique.

Chez les sujets où le glutathion augmente le plus, on observe une diminution de l'IL8 et de la myéloperoxydase donc la Nacétyl-cystéine aurait aussi un effet anti-inflammatoire chez les meilleurs répondeurs.

E) Anti-protéases [C, 36]

Les protéases lèsent le tissu pulmonaire et clivent les cytokines pour les rendre actives. Leur inhibition paraît donc intéressante pour éviter les lésions tissulaires de la FPI. Mais cela risque de conduire vers l'emphysème.

F) Nouveaux anti-inflammatoires [J, 36]

- Recherche d'agents ayant les mêmes propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrotiques que les corticoïdes sans leurs effets secondaires.

- Les diphosphonates réduisent l'inflammation mais le mécanisme est inconnu. On sait juste qu'ils peuvent être toxiques pour les macrophages.

- L'indométacine inhibe la cyclo-oxygénase et diminue donc l'inflammation. Mais elle diminue ainsi la synthèse de PGE₂ inhibitrice de la prolifération fibroblastique et de la synthèse de collagène. On recherche donc une classe d'AINS qui inhibe spécifiquement la voie de la lipo-oxygénase dont les produits leucotriènes sont pro-inflammatoires et promoteur de la fibrogénèse (voir schéma n° 7).

G) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion I.E.C. [27, 90]

Le captopril inhibe la fibrose pulmonaire radio-induite du rat et diminue la prolifération fibroblastique in vitro. Il agirait, semble-t-il, en prévenant l'apoptose des cellules épithéliales pulmonaires impliquée dans la pathogénie de la fibrose.

H) GM-CSF [27]

- Il incite les macrophages alvéolaires à produire plus d'IL1 et exerce ainsi un feedback négatif limitant l'accumulation de tissu conjonctif.

- L'administration de GM-CSF chez des souris traitées par bléomycine diminue la fibrose alors que les anticorps anti-GM-CSF augmentent le dépôt de collagène.

- Mais son coût prohibitif fait qu'il n'est pas indiqué dans les FPI chroniques. Il serait plutôt utilisé dans les formes rapidement progressives comme le SDRA.

I) Thérapie génique [14, 36]

Aucune anomalie génétique spécifique n'a été retrouvée dans la FPI mais la thérapie génique pourrait être utilisée pour cibler des sites particuliers dans la séquence pathogénique et moduler le programme de fibrogénèse.

IV - DEMACHE 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).

CONCLUSION

La FPI, pneumopathie infiltrative 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 β , 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 extra-cellulaire. 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 au sonde d'ADNc et à l'hybridation in situ qui permettront 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.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE ARTICLES ET REVUES

- 1 - ADOLFF CA., GOLDEN DA., GAMSU G.
Reduction in pulmonary fibroblast-stimulating activity as an index of response to treatment of interstitial lung disease.
New. Eng. J. of Med., 1990, 322 (26), p 1890-1.
- 2 - ANDREUTTID, GABBIANI G., NEUVILLE P.
Early granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression by alveolar inflammatory cells during bleomycin-induced rat lung fibrosis.
Lab. Invest., Dec 98, 78 (12), p 1493-502.
- 3 - BAUGHMAN RP., LOWER EE., MILLER AA et al.
Overexpression of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in idiopathic pulmonary fibrosis.
Sarcaïdosis vasc. Diffuse Lung Dis, mars 1999, 16 (1) p 57-61.
- 4 - BAUGHMAN RP., LOWER EE.
Use of intermittent intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis.
Chest, 1992, 102 (4), p 1090-4.
- 5 - BENZADON G.
Davantage de fibroses pulmonaires chez les métallurgistes.
Quot. Du Med, n°6639, 7 fév. 2000, p 38.
- 6 - BERNADAC P., HENNEQUIN L., WINANTS D.
Les fibroses pulmonaires, apport de l'imagerie.
Med. Et Hyg., 1991, 49^e année, n° 1875, p 527-36.
- 7 - BITTERMAN PB., CRYSTAL RG.
Is there a fibrotic gene ?
Chest, 1980, 78 (4), p 549-50.
- 8 - CANTIN AM., BOILEAU R., BEGIN R.
Increased procollagen III aminoterminal peptide related antigens and fibroblast growth signal in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.
Am. Rev. Respir. Dis, 1988, 137 (3), p 572-8.
- 9 - CANTIN AM., HUBBARD RC., CRYSTAL RG.
Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis.
Am. Rev. Respir. Dis., 1989, 139, p 370-2.
- 10 - CAPRON F.
Diagnostic histopathologique des pneumopathies interstitielles fibrosantes.
Rev. Prat., 1991, 41 (14), p 127-4.

- 11 - CHAPMAN JR., CHARLES PJ., VENABLESPJN.
Definition and clinical relevance of antibodies to nuclear ribonucleoprotein and other nuclear antigens in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis.
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 130, p 439-43.
- 12 - CHERNIACK RM., CRYSTAL RG., KALICA AR.
Current concepts in idiopathic pulmonary fibrosis : a road map for the future.
Am. Rev. Respir. Dis., 1991, 143, p 680-3.
- 13 - CHESTER EM., FLEMING GM., MONTENEGRO M.
Effect of steroid therapy on gas exchange abnormalities in patients with diffuse interstitial lung disease.
Chest, 1976, 69 (2) suppl. p. 269-71.
- 14 - CORDIER JF.
Fibroses pulmonaires.
Méd. et sciences, 1994, 10 (12) p 1223-33.
- 15 - CORDIER JF.
Le vaste chantier des maladies interstitielles pulmonaires.
Quot. du Méd., 5 mars 1999, n° 6584, p 6.
- 16 - CORDIER JF.
Pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes. Pour la pratique.
Rev. Prat., 1991, 41 (14), p 1278-80.
- 17 - CORDIER JF., LOIRE R.
Pneumopathies infiltratives diffuses et fibrose.
Rev. Prat., 1991, 41 (14), p 1243-6.
- 18 - COTTIN V., DONSBECK AV., REVEL D et al.
Non-specific interstitial pneumonia : individualization of a clinicopathologic entity in a serie of 12 patients.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., oct 1998, 158 (4), p. 1286-93.
- 19 - CRYSTAL RG., FULMIER JD., ROBERTS WC.
Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biochemical aspects.
Ann. Intern. Med., 1976, 85 (6), p 769-88.
- 20 - CRYSTAL RG., GADEK JE., FERRANS VJ.
Interstitial lung disease : current concepts of pathogenesis, staging and therapy.
Ann. J. Med., 1981, 70, p 542-68.
- 21 - DANIELE RP., ELIAS JA., EPSTEIN PE et al.
Bronchoalveolar lavage : role in the pathogenesis, diagnosis and management of interstitial lung disease.
Ann. Intern. Med., 1985, 102 (1), p 93-108.

- 22 - DOUGLAS WN., RUY JH., SWENSEN ST.
Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., oct 1998, 158 (1) p 220-5.
- 23 - DREISEN RB., SCHWARTZ MI., THEOPHILOPOULOS AN.
Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonia.
New England J. Med., 1978, 298 (7), p 353-7.
- 24 - DU BOIS RM.
Interferon gamma 1b for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis
New England J. Med., Oct 1999, 391 (17), p 1302-4.
- 25 - ENTZIAN P., SCHLAAK M., SEITZER U.
Anti-inflammatory and antifibrotic properties of colchicine : implantations for idiopathic pulmonary fibrosis.
Lung., 1997, 175 (1), p 41-51.
- 26 - GELB AF, DREISEN RB., EPSTEIN JD.
Immune complexes ; Gallium lung scans and LBA in idiopathic interstitial pneumonitis fibrosis. A structure function clinical study.
Chest, 1983, 84 (2), p 148-53.
- 27 - GOLSTEIN RH., FINE A.
Potential therapeutic initiatives for interstitial pulmonary fibrosis.
Chest, 1995, 108 (3), p 848-55.
- 28 - GRENIER PH., BRAUNER M., CLUZEL PH.
L'apport de l'imagerie au diagnostic des pneumopathies interstitielles fibrosantes.
Rev Prat., 1991, 41 (14), p 1260-6.
- 29 - GRIMAUD JA.
Les fibroses : de la recherche aux perspectives thérapeutiques.
Méd et sciences., 1994, 10 (12), p 1219-21.
- 30 - GURUJEYALAKSHMI G., HOLLINGER MA, GIRI SN.
Pirfenidone inhibits PDGF isoforms in bleomycin hamster model of lung fibrosis at the translational level.
Am. J. Physiol., fev. 1999, 276 (2), p 311-8.
- 31 - HALLGREN R., BJERMER L., LUNDGREN R et al.
The eosinophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis.
Am Rev. Respir. Dis, 1989, 139, p 373-7.
- 32 - HASLAM PL., TURTON CNG, HEARD B.
Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis : comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features.
Thorax, 1980, 35 (1), p 9-18.

- 33 - HASLAM PL., TURTON CNG, LUKOSZEK A.
Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relationships to therapy.
Thorax, 1980, 35 (5), p 328-9.
- 34 - HOJO S., FUJITA J., YAMADORI I et al.
Heterogenous point mutations of the P53 gene in pulmonary fibrosis.
Eur. Respir. J., dec 1998, 12 (6), p 1404-8.
- 35 - HUNNINGHAKE GW. GADEK JE., LAWLEY TJ., CRYSTAL RG.
Mechanism of neutrophil accumulation in the lungs of patients with idiopathic fibrosis.
J. Clin. Invest., 1981, 68 (1), p 259-69.
- 36 - HUNNINGHAKE GW., KALICA AR.
Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995, 151 (3), p 915-8.
- 37 - IYER SN., GURUJEYALAKSMMI G., GIRI SN.
Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis.
J. Pharmacol. Exp. Ther., avril 1999, 289 (1) p 211-8.
- 38 - JONHSON MA., KWAN S., SNELL NJC.
Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis.
Thorax, 1989, 44, 280-8.
- 39 - KATZENSTEIN
Idiopathic pulmonary fibrosis : clinical relevance of pathologic classification.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 157, p 1301-15.
- 40 - KIM TS., LEE KS., CHUNG MP et al.
Non specific interstitial pneumonia with fibrosis : high resolution CT and pathologic findings
Am. J. Roentgenol, 1998, 171 (6), p1645-50.
- 41 - KING TE Jr.
Diagnostic advances in idiopathic pulmonary fibrosis.
Chest, 1991, 100 (1) p 238-41.
- 42 - KOLB M., KIRSCHNER J., RIEDEL W et al.
Cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic pulmonary fibrosis.
Eur. Respir. J., 1998, 12 (6), p 1409-14.
- 43 - LABRUNE S., HUCHON G.
Traitement des pneumopathies interstitielles fibrosantes.
Rev. Prat. 1991, 41 (14) p. 1275-7.
- 44 - LAMMI L. RYMANEN L. LAKARI et al.
Type III and type I procollagen markers in fibrosing alveobitis.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., Mars 1999, 159 (3), p 818-23.

- 45 - LAWRENCE EC., MARTIN RR. BLAESE RM.
Increase bronchoalveolar lavage IgG-secreting cells in interstitial lung diseases.
New Eng. J. Med., 1980, 302 (21), p 1186-8.
- 46 - LEE JS., IM JG., AHM JM.
Fibrosing alveolitis : pronostic implication of ground glass attenuation at high resolution CT.
Radiology, 1992, 184 (2), p 451-4.
- 47 - LEMAIRE V., JEANNOU J., GOUPILLE P.
Pulmonary fibrosis, a cause of elevated CA 19-9.
Rev. Med. Interne, 1998, 19 (12) p 942-4.
- 48 - LEMJABBAR H., GOSSER P., LECHAPT-ZALCMAN et col.
Overexpression of olveolar macrophage gelatinase B in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : effect of steroid and immunosuppressive treatment.
Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol., mai 1999, 20 (5), p 903-13.
- 49 - LINE BR., FULMER JD., REYNOLDS HY.
Gallium 67 citrate scanning in the staging of idiopathic pulmonary fibrosis : correlation with physiologic and morphologic features and LBA.
Am. Rev. Resp. Dis., 1978, 118, p 355-65.
- 50 - LOK SS., SMITH E., DORAN MM et al.
Idiopathic pulmonary fibrosis and cyclosporine : a lesson from single lung transplantation.
Chest, 1998, 114 (5), p 1478-81.
- 51 - MAPEL DN., COULTAS DB.
Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present and future.
Chest, 1996, 110 (4), p 1058-67.
- 52 - MARTINET Y., ROM WN., GROTENDORST GR.
Exaggerated spontaneous release of platelet derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis.
New Eng. J. Med., 1987, 317 (4), p 202-9.
- 53 - MATSUI R., GOLDSTEIN RH., BRODY JS. et al.
Type I collagen formation in rat type III alveolar cells immortalised by viral gene products.
Thorax, 1994, 49, p 201-6.
- 54 - MEIER-SYDOW J., RUST M., KRONENBERGER H.
Survive of patient with idiopathic pulmonary fibrosis following treatment with azathioprine, D-penicilamine or prednisone.
Chest, 1980, 98 (2), 18 Supp.
- 55 - MENARD O., VAILLANT P., MARTINET Y.
La fibrogénèse pulmonaire.
Méd. Et Hyg., 1993, 51^e année, n° 1975, p 958-66.

- 56 - MOOLMAN JA., BARDIN PG., ROSSOW DJ et al.
Cyclosporine as a treatment for interstitial lung disease of unknown etiology.
Thorax, 1991, 46, p 592-5.
- 57 - MULLER NL., MILLER RR., WEBB WR.
Fibrosing alveolitis : CT pathologic correlations.
Radiology, 1986, 160, p 585-8.
- 58 - NGUYEN V.
Fibrose pulmonaire idiopathique : nette amélioration sous interféron gamma 1b.
Quot. Du Méd., 21 oct 1999, n° 6574, p 14.
- 59 - NIDEN AH., MISHKIN FS.
67 gallium citrate lung scans in interstitial lung disease.
Chest, 1976, 69 (2), p 269-6.
- 60 - NISHIMURA K., KITAICHI M., IZUMI T.
Usual interstitial pneumonia ; histologic correlation with high resolution CT.
Radiology, 1992, 182 (2), p 337-342.
- 61 - O'DONNELL, KEGH B., CANTIN A et al.
Pharmacologic suppression of the neutrophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis.
Ann. Rev. Resp. Dis., 1987, 136, p 288-92.
- 62 - DANOS RJ., MORTENSON RL., NICOLI SA et al.
Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : causes and assesment.
Am. J. Med., 1990, 88 (4), p 396-404.
- 63 - PARDO A., SELMAN M. RAMIREZ R et al.
Production of collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases by fibroblasts derived from normal and fibrotic human lungs.
Chest, 1992, 102, p 1085-9.
- 64 - PETERS SG., MC DOUGALL J., DOUGLAS WN.
Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis.
Chest, 1993, 103 (1), p 101-4.
- 65 - PETERSON MV., MONICK M., HUNNINGHAKE GW.
Pronostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis.
Chest, 1987, 92 (1), p 51-7.
- 66 - RAGHU G.
Idiopathic pulmonary fibrosis : a rational clinical approach.
Chest, 1987, 92 (1), p 148-54.
- 67 - RAGHU G., DEPASO WJ., CAIN K.
Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : prospective double-blind randomized placebo controlled clinical trial.
Am. Rev. Respi. Dis., 1991, 144, p 291-6.

- 68 - RAGHU G., JOHSON WC., LOCKHART D et al.
Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifrotic agent, pirfenidone : results of a prospective open label phase II study.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., avril 1999, 159 (4), p 1061-9.
- 69 - RENNARD SI., BITTERMAN PB., OZAKIT.
Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages in vitro. The basis of a possible therapeutic approach to the fibrotic disorders.
Am. Rev. Respi. Dis., 1988, 137, p 181-5.
- 70 - RICE AB., MOOMAN CR., MORGAN DL et al.
Specific inhibitors of platelet derived growth factor or epidermal growth factor receptor tyrosine kinase reduce pulmonary fibrosis in rats.
Am. J. Pathol, juillet 1999, 155 (1), p 213-21.
- 71- RUDD RM., HASLMAN PL., TURNER-WARWICK M.
Cryptogenic fibrosing alveolitis : relationship of pulmonary physiology and LBA response of treatment and prognosis.
Am. Rev. Respi. Dis., 1981, 124, p 1-8.
- 72 - SCHWARTZ DA., HELMERS RA., GALVIN JR.
Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994, 149 (2), p 450-4.
- 73 - SCHWARTZ DA., MERCHANT RK., HELMERS RA.
The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.
Am. Rev. Respi. Dis., 1991, 144, p 504-6.
- 74 - SCHWARTZ DA., VAN FOSSEN DS., DAVIS CS.
Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994, 149 (2), p 444-9.
- 75 - SELMAN M., CARRILLO G., SALAS J. et al
Colchicine, D penicillamine and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : a controlled clinical trial.
Chest, 1998, 114 (2), p 507-12.
- 76 - SMITH RE., STRIETER RM., PHANSH et a.
TNF and IL -6 mediate MIP-1 alpha expression in bleomycin induced lung injury.
J. Leukoc. Biol., 1998, 64 (4), p 528-36.
- 77 - STAPLES CA., MULLER NL., VEDAL S;
Usual interstitial pneumonia : correlation of CT with clinical, fonctionnal and radiologic findings.
Radiology, 1987, 162 (2) p 377-81.
- 78 - STEWART JP., EGAN JJ., ROSS AJ., et al.
The detection of Epstein Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., Avril 1999, 159 (4), p 1336-41.

- 79 - TERRIF BA., KWAN SY., CHANG-YEUNG MM et al.
Fibrosing alveolitis : chest radiography and CT as predictors of clinical and functional impairment at follow up in 26 patients.
Radiology, 1992, 184, p 445-9.
- 80 - TOBIN RW., POPE CE., PELLEGRINI CA et al.
Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158 (6), p 1804-8.
- 81 - TORRY DJ., RICHARDS CD., PODOR TJ et al.
Anchorage independant colony growth of pulmonary fibroblasts derived from fibrotic human lung tissues.
J. Clin. Invest., 1994, 93, p 1525-32.
- 82 - TUKIAINEN P., TASKINEN E., HOLSTI P.
Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis.
Thorax, 1983, 38, p 349-55.
- 83 - TUNG KT., WELLES AU., RUBENS MB.
Accury of the typical CT appearances of fibrosis alveolitis.
Thorax, 1993, 48, p 334-8.
- 84 - TURNER-WARWICK M.
Interstitial lung disease of unknown etiology.
Chest, 1991, 100 (1), p 232-3.
- 85 - TURNER-WARWICK M., BURROWS B., JOHNSON A.
Cryptogenic fibrosing alveolitis : clinical features and their influence on survival.
Thorax, 1980, 35 (3), p 171-80.
- 86 - TURNER-WARWICK M., BURROWS B., JOHNSON A.
Cryptogenic fibrosing alveolitis : response to corticosteroid treatment and its effect on survival.
Thorax, 1980, 35 (8), p 593-9.
- 87 - TURNER-WARWICK M., HASLAM PL.
The value of serial LBA in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis.
Am. Rev. Respi. Dis., 1987, 135, p 26-34.
- 88 - TURNER-WARWICK M., LEBOWITZ M., BURROWS B. et al.
Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer.
Thorax, 1980, 35 (7), p 496-9.
- 89 - UH ST., INOUE Y., KING TE. et al.
Morphometric analysis of insulin like growth factor 1 localization in lung tissues of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158 (4), p 1626-35.

- 90 - UHAL BD., GIDEA C., BARGOUT E et al.
Captopril inhibits apoptosis in human lung epithelial cells : a potential antifibrotic mechanism.
Am. J. Physiol, 1998, 275 (5), p 1013-7.
- 91 - UNDURRAGA A., MENESES M., SABBAGH et al.
Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with colchicine.
Rev. Med. Chil, 1998, 126 (11), p 1345-53.
- 92 - VAILLANT P., MARTINET Y.
Biopathologie des alvéolites fibrosantes.
Rev. Prat., 1991, 41 (14), p 1247-52.
- 93 - VAILLANT P., MARTINET Y.
Le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.
Med. Et Hyg., 1991, 49è année, n°1873, p 537-41.
- 94 - VAILLANT P., MARTINET Y.
Mécanisme de la fibrose pulmonaire.
Rev. Prat., 1991, 41 (19), p 1812-20.
- 95 - VALEYRE D.
Diagnostic des pneumopathies infiltratives diffuses fibrosantes.
Rev. Prat., 1991, 41 (14), p 1253-9.
- 96 - VAN CORTEGEM K. WALLAERT B, MARQUETTE CH.
Determinants of response of immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis.
Eur. Respir. J., 1994, 7 (11), p 1950-6.
- 97 - VERNET H., BOUSQUET C., VERGNES C et al.
Apport de la tomographie haute résolution volumique (TDM HRV) dans l'exploration des pneumopathies infiltratives diffuses.
Rev. Mal. Respir., avril 1999, 16 (2), p 188-97.
- 98 - WALL PC., GEANSLER EA., CARRINGTON CB et al.
Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases.
Am. Rev. Respi. Dis., 1981, 123, p 280-5.
- 99 - WALLAERT B.
Intérêt du LBA dans le diagnostic et la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes.
Rev. Prat., 1991, 41 (4), p 1267-70.
- 100 - WALLAERT B., RAMON P. TONNEL AB.
Le LBA ; intérêt et limites en pratique et en recherche pneumologique.
Panorama du Méd., pneumologie, 1986, p 93-5.
- 101 - WARD PA.
Overview of the process of cellular injury in interstitial lung disease.
Chest, 1991, 100 (1), p 230-1.

- 102 - WATTERS LC., KING TE., CHERNIACK RM.
Bronchoalveolar lavage fluid neutrophils increase after corticosteroid therapy in smokers with idiopathic pulmonary fibrosis.
Am. Rev. Respi. Dis., 1986, 133, p 104-9.
- 103 - WATTERS LC., SCHWARTZ MI., CHERNIACK RM.
Idiopathic pulmonary fibrosis. Pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy.
Am. Rev. Respi. Dis., 1987, 135, p 696-704.
- 104 - WELLS AU., HANSELL DM., RUBENS MB.
The predictive value of appearances on thin section computed tomography in fibrosing alveolitis.
Am. Rev. Respi. Dis., 1993, 148, p 1076-82.
- 105 - WINTERBAUER RH.
The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis.
Chest, 1991, 100 (1), p 233-5.
- 106 - XAUBET A. AGUSTI C., LUBURICH et al.
Pulmonary function test and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158 (2), p 431-6.
- 107 - ZHAO HN., LU CJ., YU RJ et al.
An increase in hyaluran by lung fibroblasts : a biomarker for intensity and activity of interstitial pulmonary fibrosis.
Respiratology, juin 1999, 4 (2), p 131-8.
- 108 - ZIELONKA TM., WALAJTYS-RODE E., CHAZAN R.
Extracellular components of bronchoalveolar lavage fluid as a marker of interstitial pulmonary disease activity.
Przegl Lek (Pologne), 1998, 55 (11), p 581-5.
- 109 - ZIESCHE R., HOFBAUER E. WITMMANNK et al.
A preliminary study of long term treatment with interferon gamma 1b and low dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.
The New. Eng. J.of Med, oct. 1999, 341 (17) p 1264-69.

BIBLIOGRAPHIE D'OUVRAGES

- A** AUBIER M., FOURNIER M., PARIENTE R.
Pneumologie. La fibrose interstitielle diffuse primitive par TAZI A.
KAMBOUCHNER M, BATTESTI JP
Flammarion, Paris, Médecine-sciences, 1996, Ch 85, p 893-8.
- B** BIDINGER-ROCKENBACH P.
La fibrose pulmonaire idiopathique familiale.
Thèse de doctorat en médecine générale soutenue à Nancy le 3 mai 1999.
- C** FISHMAN AP.
Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3^e édition.
Idiopathic pulmonary fibrosis par LYNCH JP, TOEWS GB.
Mac Graw Hill Companies, New York, 1998, Vol I, Section 13, Ch. 70, p 1069-83.
- D** FISHMAN AP.
Fishman's pulmonary diseases and disorders 3^e édition.
Interstitial lung disease : a clinical overview and general approach par RAGHU G.
Mac Graw Hill Companies, New York, 1998, Vol I, Section 13, Ch. 68, p 1037-55;
- E** FRASER, MULLER, COLMAN, PARE.
Diagnosis of diseases of the Chest, 4^e édition.
Interstitial pneumonitis and fibrosis
WB Saunders Company, Philadelphie, 1999, Vol. III, Ch. 42, p. 1584-621.
- E'** FRASER, MULLER, COLMAN, PARE.
Diagnosis of diseases of the chest, 4^e édition Transplantation.
WB Saunders Company, Philadelphie, 1999, Vol. III, Ch. 45, p. 1698-726.
- F** FRASER, PARE, GENEREUX.
Diagnosis of diseases of the Chest, 3^e édition.
Pulmonary disease of unknown origin : fibrosis alveolitis
WB Saunders Company, Philadelphie, 1991, Vol IX, Ch 17, p 2647-72.
- G** GODART PH., BOUSQUET J., MICHEL FB.
Maladies respiratoires.
FID du poumon par MARTINET Y.
Masson, Paris, 1993, Ch 9, p 401-6.
- H** GODART PH., BOUSQUET J., MICHEL FB.
Maladies respiratoires.
Transplantations pulmonaires par PARIENTE, MAL, DUCHATELLE.
Masson, Paris, 1993, Ch 19, p 799-812.

- I** LENFANT C.
Lung Cell. Biology
Fibroblasts in lung disease par ABSHER M.
Donald Massaro, collection Lung Biology in Health and Disease, 1989, Vol 41, Ch 8,
p 417-27.
- J** LENFANT C.
Lung Cell. Biology
Diffuse interstitial fibrosis par PHAN SH.
Donald Massaro, collection Lung Biology in Health and Disease, 1989, Vol 41, Ch 19,
p 907-52.
- K** PARKES WR.
Occupational lung disorders 3^e édition.
An approach to the differential diagnosis of asbestosis and non-occupational diffuse
interstitial pulmonary disease par PARKER WR.
Butterworth-Heinemann, Oxford, 1994, Ch 15, p 505-33.
- L** ROITT Y.
Immunologie.
La réponse immunitaire spécifique : mécanismes effecteurs.
Pradel; Paris; 1990, Ch 7, p 101-113.
- M** ROUJEAU J.
Anatomo-pathologie respiratoire.
Dystrophie de la paroi alvéolaire : fibroses interstitielles.
Expansion scientifique, Paris, 1976, Partie IV, p 123-32.
- N** ROUJEAU J.
Les fibroses interstitielles diffuses.
Expansion scientifique française, 1975, monographie du collège de médecine des
hôpitaux de Paris, 76 pages.
- O** STRAUSZ J.
Pulmonary endoscopy and biopsy techniques.
Biopsies and bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases par SCHULTE W,
COSTABEL U.
European respiratory society journals, Sheffield, 1998, european respiratory
monograph, Vol 3, monograph 9, p 171-80.

BIBLIOGRAPHIE CONGRES

- I** COUDERC LJ.
Fibrose pulmonaire idiopathique.
Congrès de l'Am. Tho. Soc. Miami Beach. 17-20 mai 1992.
Synthèses pneumologiques. Partie IV : actualités en pathologie pulmonaire, Ch 7 :
maladies chroniques diffuses du poumon, p 116.
Collection scientifique Vectarion.
- II** DELAVAL P.
Actualités sur les pathologies interstitielles pulmonaires.
Congrès de l'Am. Tho. Soc., Anaheim, 1991.
Synthèses pneumologiques ; partie VII : pathologie interstitielle, p 111-2.
Collection scientifique Vectarion.
- III** LAUQUE D.
Pathologie pulmonaire interstitielle.
Congrès de l'Am. Tho. Soc., San Diego, 23-28 avril 1999.
Actualités en pathologie respiratoire, maladies pulmonaires diffuses ; p 92-6.
Collection scientifique Vectarion.
- IV** POLU JM.
Fibrose pulmonaire primitive : fibroses pulmonaires.
Congrès de l'Am. Tho. Soc., Boston, 24-30 mai 1990.
Synthèses pneumologiques ; partie I : pathologie pulmonaire, Ch 7.
Maladies chroniques diffuses du poumon ; p 85-9.
Collection scientifique Vectarion.
- V** VALEYRE D
Explorations paracliniques en cas de maladies intestitielles diffuses : LBA.
Congrès de l'Am. Tho. Soc., Boston, 24-30 mai 1990.
Synthèses pneumologiques ; partie I, Ch 7, p 81-2.
Collection scientifique Vectarion.
- VI** VALEYRE D.
Explorations paracliniques en cas de maladies intestitielles diffuses :
tomodensitométrie thoracique.
Congrès de l'Am. Tho. Soc., Boston, 24-30 mai 1990.
Synthèses pneumologiques ; partie I, Ch 7, p 83.
Collection scientifique Vectarion.
- VII** VALEYRE D.
Fibrose pulmonaire primitive : approche diagnostic.
Congrès de l'Am. Tho. Soc., Boston, 24-30 mai 1990.
Synthèses pneumologiques ; partie I, Ch 7, p 89-90.
Collection scientifique Vectarion.

- VIII** VALEYRE D.
Fibrose pulmonaire primitive : approche pronostic.
Congrès de l'Am. Tho. Soc., Boston, 24-30 mai 1990.
Synthèses pneumologiques ; partie I, Ch 7, p 91.
Collection scientifique Vectarion.
- IX** VALEYRE D.
Fibrose pulmonaire primitive : approche thérapeutique.
Congrès de l'Am. Tho. Soc., Boston, 24-30 mai 1990.
Synthèses pneumologiques ; partie I, Ch 7, p 91.
Collection scientifique Vectarion.
- X** VALEYRE D.
Fibrose pulmonaire primitive : approche physiopathologique.
Congrès de l'Am. Tho. Soc., Boston, 24-30 mai 1990.
Synthèses pneumologiques ; partie I, Ch 7, p 93-4.
Collection scientifique Vectarion.
- XI** WALLAERT B., LAMBLIN C.
La fibrose pulmonaire idiopathique. P 10-19.
Journées de pneumologie Pierre Bourgeois, 26-27 novembre 1999.
Edition Holiday Inn. Paris.

ANNEXES

Tableau n° 1

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 8 | — 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> — réplication 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 |

Tableau n° 2

Cytokines impliquées dans le mécanisme de la FPI

(d'après 55)

| <i>Cytokines actives sur les cellules mésenchymateuses</i> | | | |
|--|--|---|--|
| <i>Cytokine</i> | <i>Structure</i> | <i>Sources</i> | <i>Activités biologiques</i> |
| Epidermal growth factor (EGF) | Polypeptide (6 kDa) – 53 AA Même récepteur que le TGF- α | Macrophages, monocytes... | Facteur de croissance Facteur chimiotactique |
| Fibroblast growth factor (FGF) | Monomère (15 kDa) | Cellules endothéliales (FGF basique) | Facteur mitogène de type «compétence» |
| Fibronectine | Homodimère (440 kDa) | Macrophages Cellules mésenchymateuses... | Facteur chimiotactique Facteur d'adhérence |
| Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) | Monomère sérique (7,6 kDa) tissulaire (25 kDa) | Macrophages Fibroblastes | Facteur mitogène de type «progression» |
| Interleukine-1 (IL-1) | Monomère (17,5 kDa) | Macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales... | Amplification de l'action du PDGF, du TNF- α |
| Platelet-derived growth factor (PDGF) | Hétérodimère de deux chaînes A et B (31 kDa) PDGF-AA, -AB, -BB | Plaquettes, cellules endothéliales, macrophages, cellules musculaires lisses | Facteur chimiotactique Facteur mitogène de type «compétence» |
| Transforming growth factor- α (TGF- α) | Monomère (27 kDa) | Plaquettes, macrophages... <i>endo</i> | Facteur de croissance de type EGF |
| Transforming growth factor- β (TGF- β) | Homodimère (27 kDa) | Ubiquitaire | Facteur chimiotactique Inhibe la prolifération des cellules mésenchymateuses Stimule la production de collagène et de fibronectine |
| Tumor necrosis factor- α (TNF- α) | Multimère de 2 à 5 sous-unités (17 kDa) | Macrophages, monocytes... | Facteur de croissance de type EGF |
| <i>Cytokines actives sur les cellules inflammatoires</i> | | | |
| Interleukine-8 (IL-8) | Monomère (8 kDa) | Monocytes, macrophages, cellules endothéliales | Facteur chimiotactique pour les PNN |
| Monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1) | Monomère (8,7 kDa) | Monocytes, cellules endothéliales, cellules épithéliales alvéolaires, cellules musculaires lisses | Facteur chimiotactique pour les monocytes |

Tableau n° 3

(d'après 1999)

CYTOLOGIE DU LBA

| | Nombre de cellules 10./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 |

Tableau n° 4

(d'après O)

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 % |

Tableau n° 5

(d'après III)

CRITERES CLINIQUES DE DIAGNOSTIC DES FPI

| | |
|------------------|--|
| Critères majeurs | <ul style="list-style-type: none">. 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 | <ul style="list-style-type: none">. âge > 50 ans. début clinique très progressif depuis plus de 3 mois. râles crépitants |

Tableau n° 6

(d'après 17)

Etiologies des pneumopathies infiltratives diffuses de l'adulte

PNEUMOPATHIES INFECTIEUSES

dues à :

- bactéries : mycobactéries, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetii*, *Nocardia asteroides*
- virus : Cytomégalovirus, 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

Tableau n° 7

(d'après D)

DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE DIFFERENTIEL

| | | |
|-------------------|----------------------------------|---|
| Zones | supérieure | Sarcoïdose, béryllose, granulome éosinophile, silicose |
| | inférieure et moyenne | Lymphangite, carcinomateuse, pneumopathie éosinophile sub-aigue, FPI, |
| Adénopathies | Bilatérales symétriques hilaires | Sarcoïdose, lymphome, LLC |
| | Coquilles d'oeufs | Sarcoïdose, silicose |
| Infiltrats | Oedème en négatif | Pneumopathie éosinophile chronique |
| | Migrants | Churg. et Strauss, aspergillose, BOOP |
| Plèvre | Plaques lobes inférieurs | Asbestose |
| | Epaississement diffus | PAR, LED, pneumopathie médicamenteuse, lymphangite carcinomateuse, lymphangéoléliomyomatose |
| Volume pulmonaire | Volume en augmentation | lymphangioléliomyomatose, histiocytose X, pneumopathie d'hypersensibilité, sclérose tubéreuse, sarcoïdose |
| | Volume en diminution | FPI, collagénose, asbestose |

- LLC leucémie lymphoïde chronique
- PAR polyarthrite rhumatoïde
- LED lupus érythémateux diffus

Tableau n° 8

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

(d'après 99)

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

Tableau n° 9

Indications possibles des différentes formes de transplantations pulmonaires

(d'après H)

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

Tableau n° 10

Complications précoces des greffes pulmonaires

(d'après H)

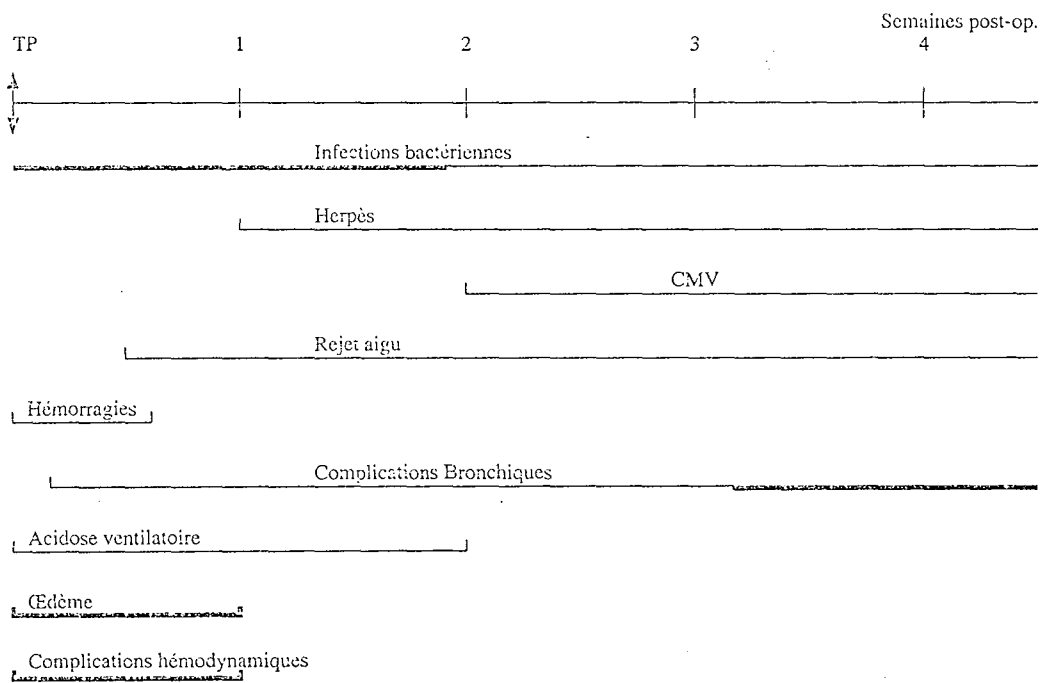
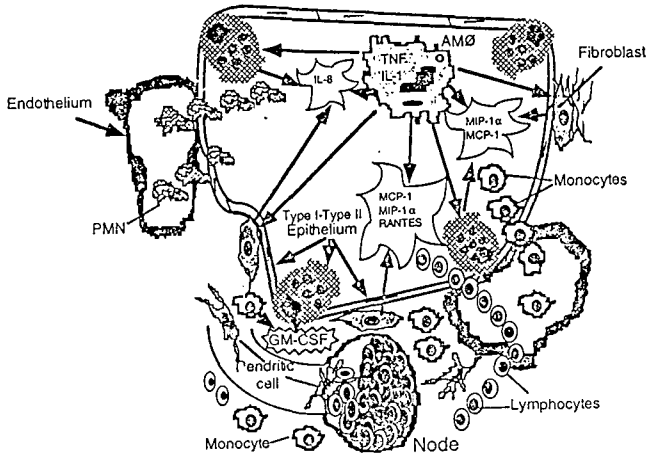


FIGURE N° 1

Pathogénie de la FPI (d'après C)

Immune Response

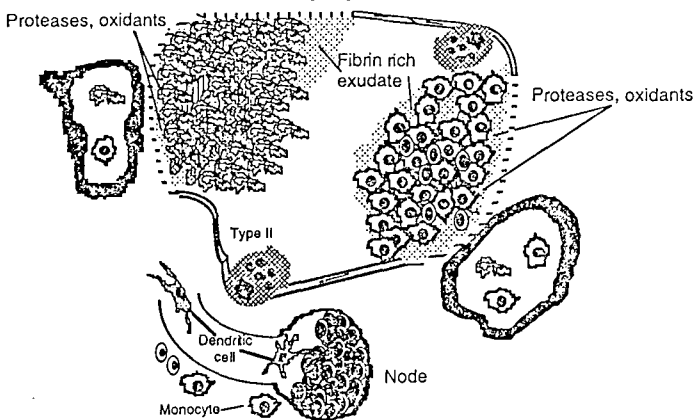


A

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

Injury

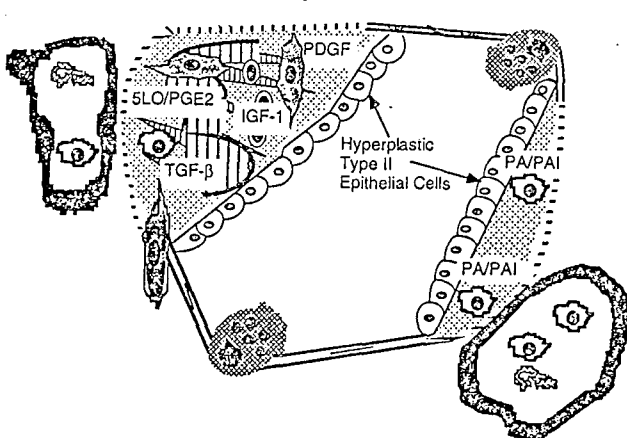


B

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

Repair/Reepithelialization



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.

FIGURE N° 2

Image radiologique d'une FPI au stade desquamatif (DIP)



FIGURE N° 3

Image radiologique d'une FPI avancée avec rayon de miel

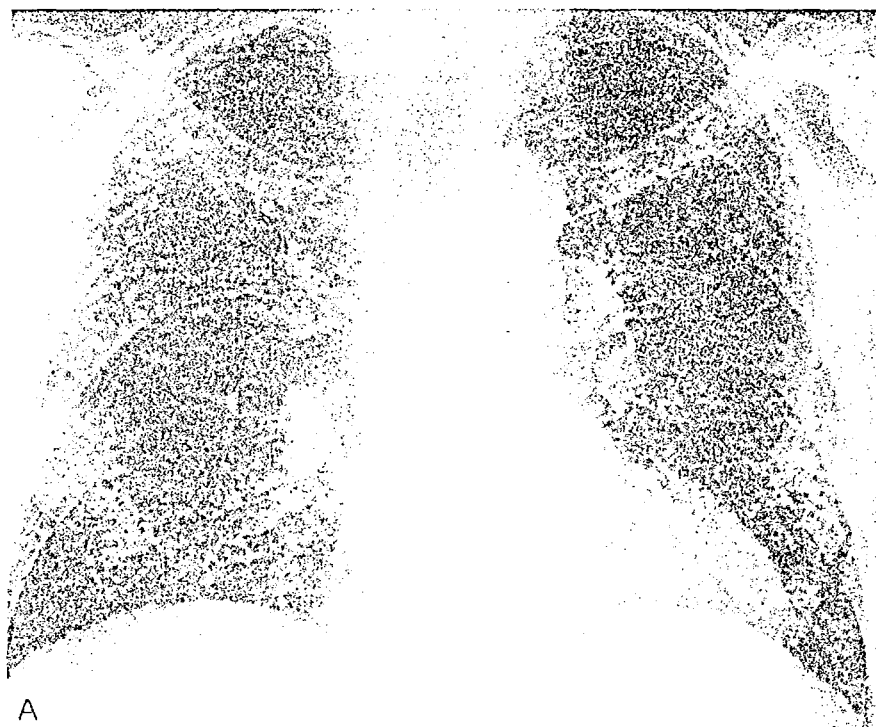
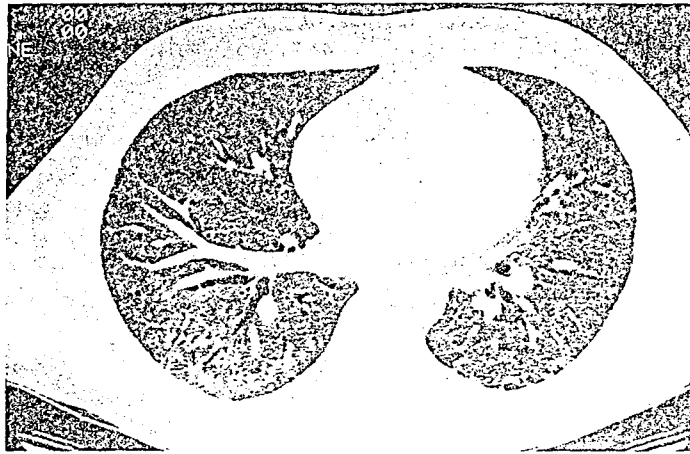


FIGURE N° 4

Aspects scannographiques de la FPI

a) Verre dépoli



b) Rayon de miel



FIGURE N° 5

Aspect TDM d'une DIP

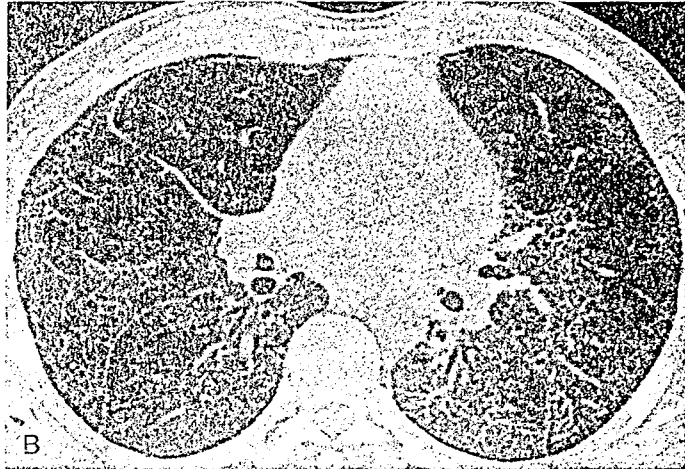


FIGURE N° 6

Aspect TDM d'une UIP

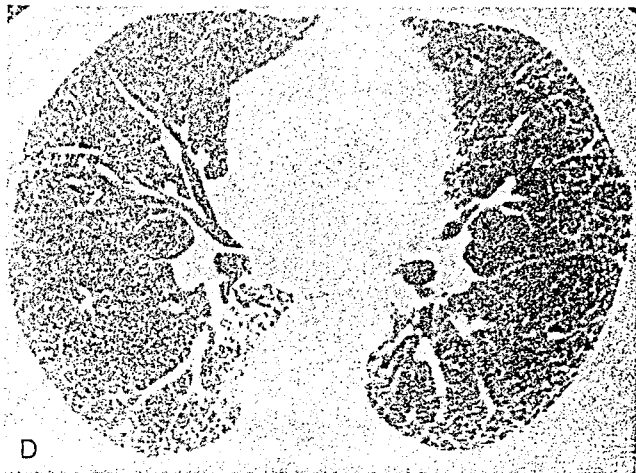
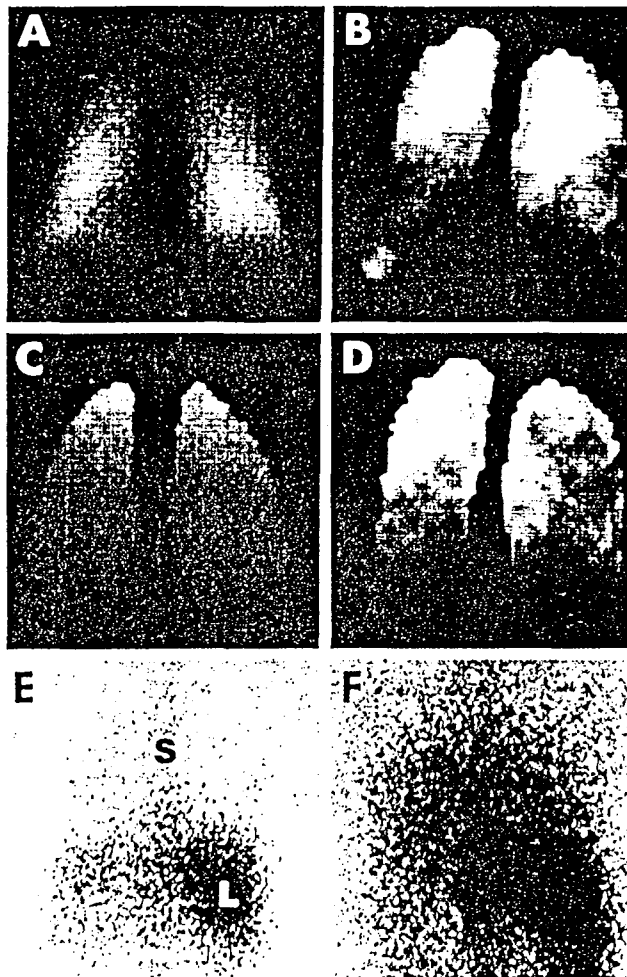


FIGURE N° 7

Scintigraphies dans la FPI

(d'après 19)



A - Ventilation normale

B - Ventilation dans la FPI : bases peu ventilées

C - Ratio ventilation / perfusion normale

D - Ratio ventilation / perfusion dans la FPI

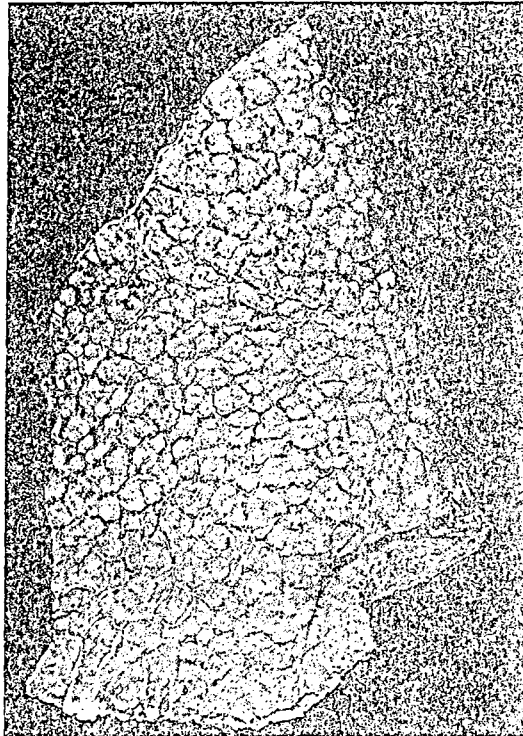
E - Scintigraphie au Ga⁶⁷ : gallium capté par rate et moelle

F - Scintigraphie au Ga⁶⁷ dans la FPI : prédominance basilaire pulmonaire du traceur

FIGURE N° 8

Surface d'un poumon atteint de FPI

(d'après E)



(d'après 20)

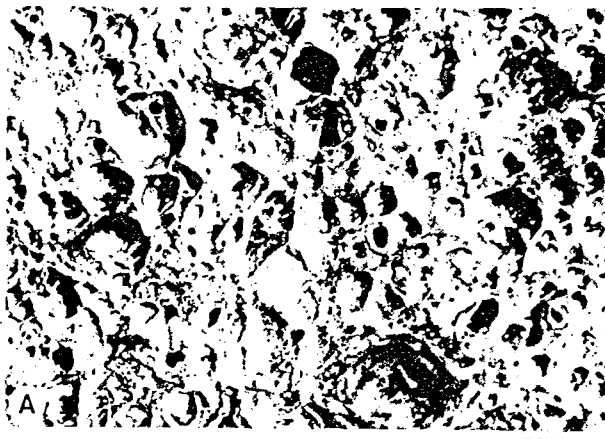


FIGURE N° 9

Aspect macroscopique d'une coupe de poumon
atteint de FPI au stade précoce

(d'après F)

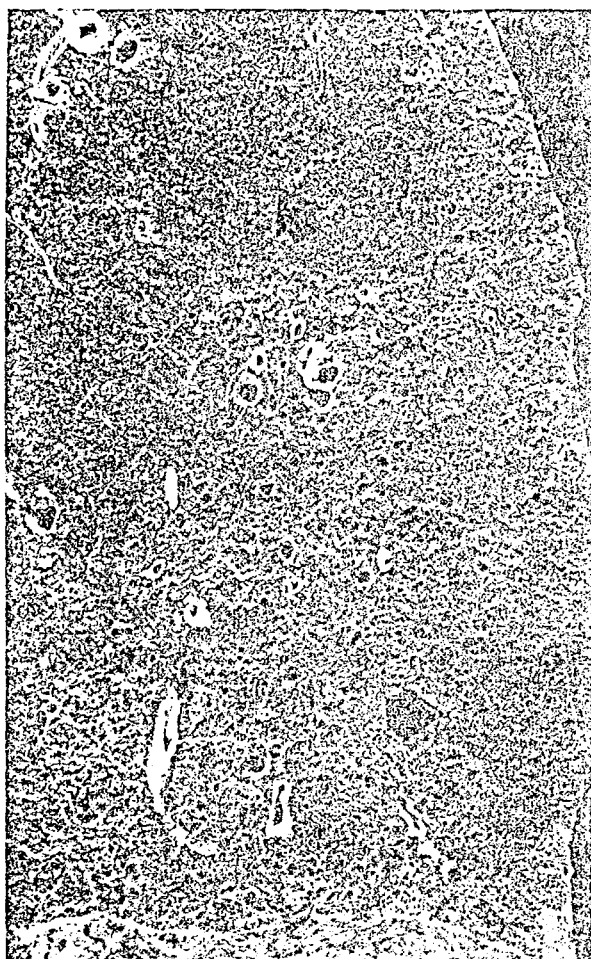


FIGURE N° 10

**Aspect macroscopique d'une coupe de poumon
atteint de FPI au stade tardif**

(d'après F)

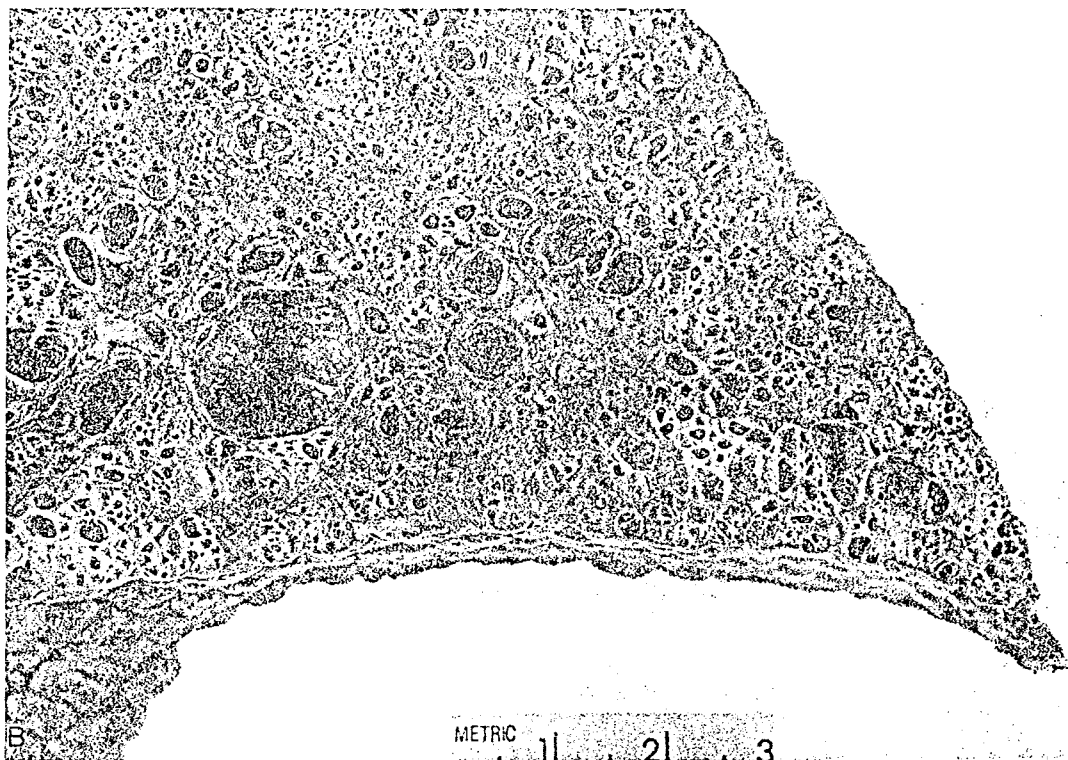
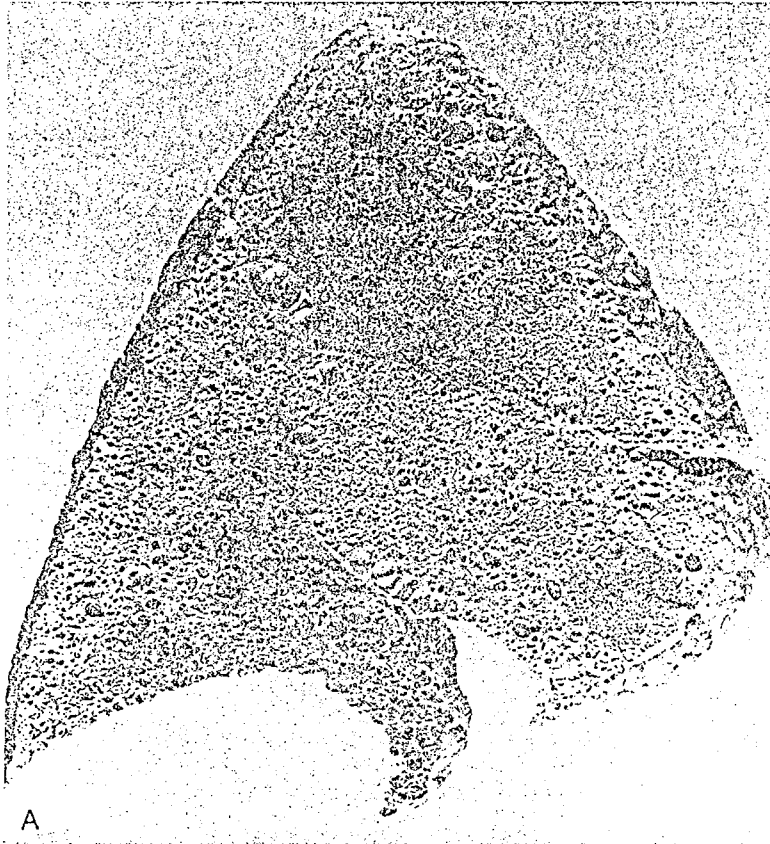
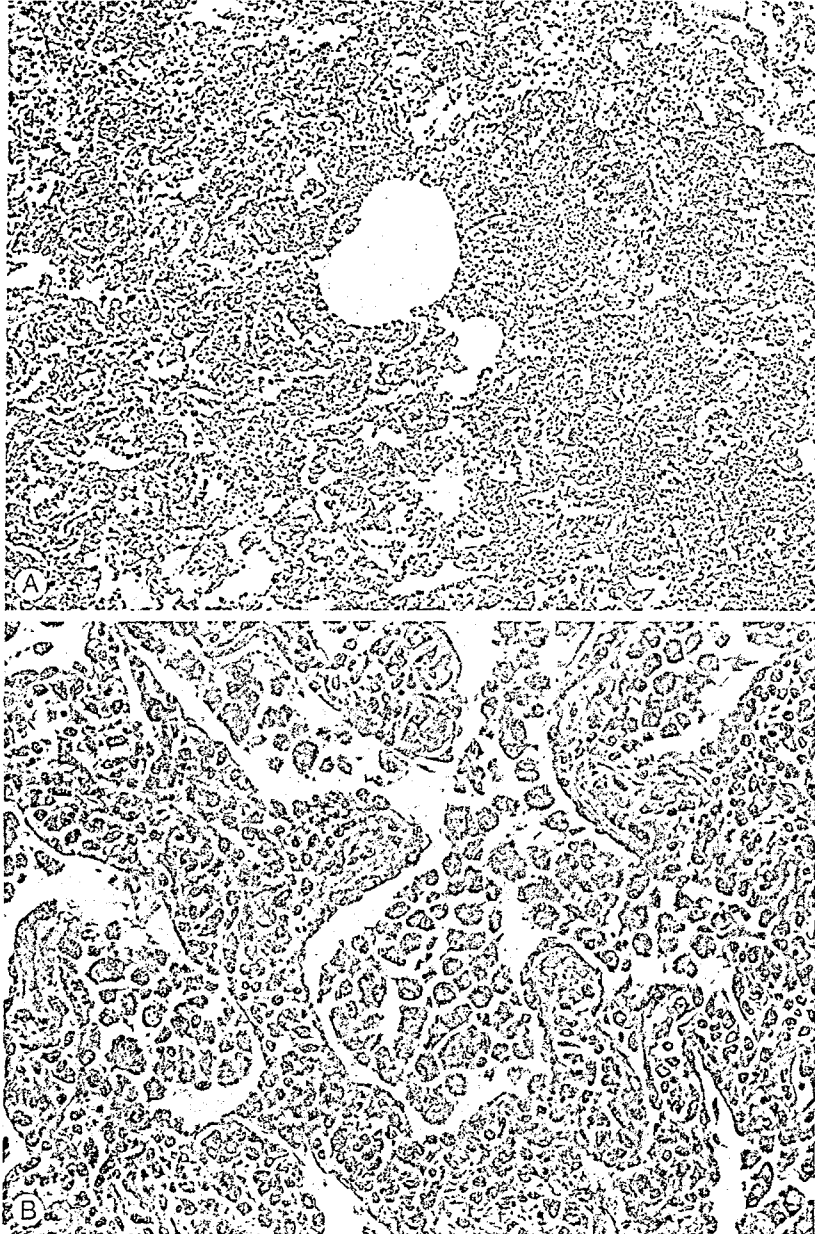


FIGURE N° 11

Coupe histologique de DIP

(d'après E)

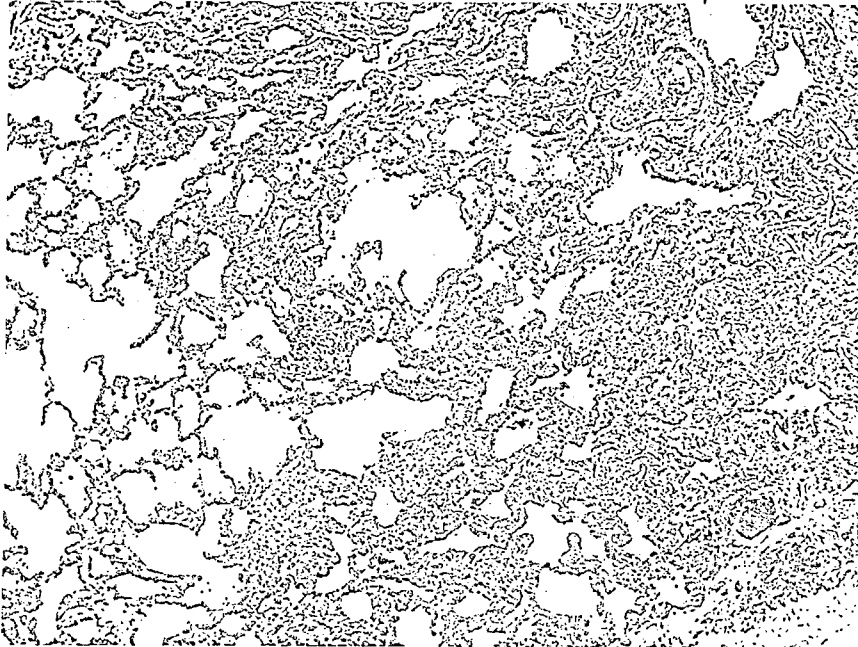


- Maladie uniforme
- Epaissement interstitiel par cellules inflammatoires et tissu fibreux
- Nombreux macrophages dans les espaces alvéolaires

FIGURE N° 12

Coupe histologique d'UIP

(d'après E)

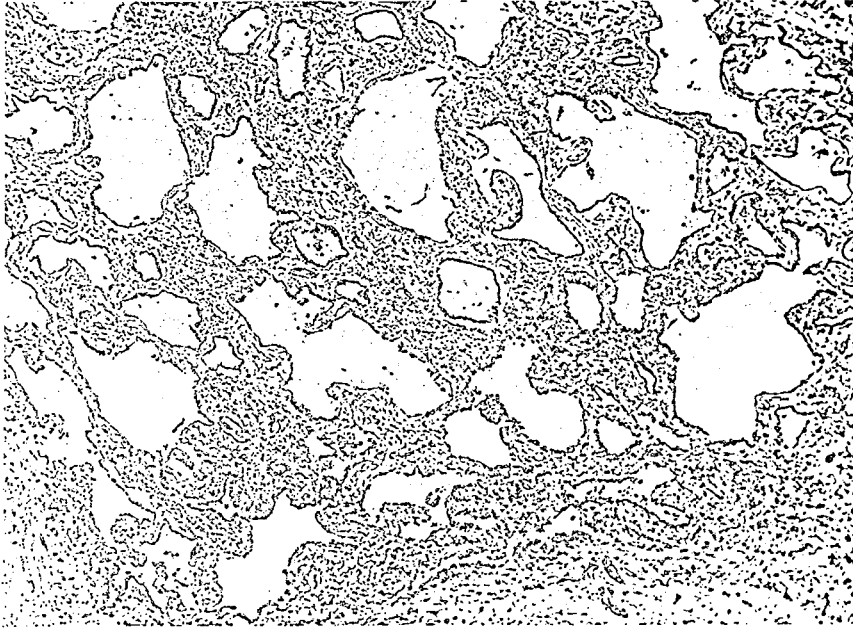


Epaissement interstitiel de sévérité variable inhomogène

FIGURE N° 13

Aspect histologique du rayon de miel

(d'après E)



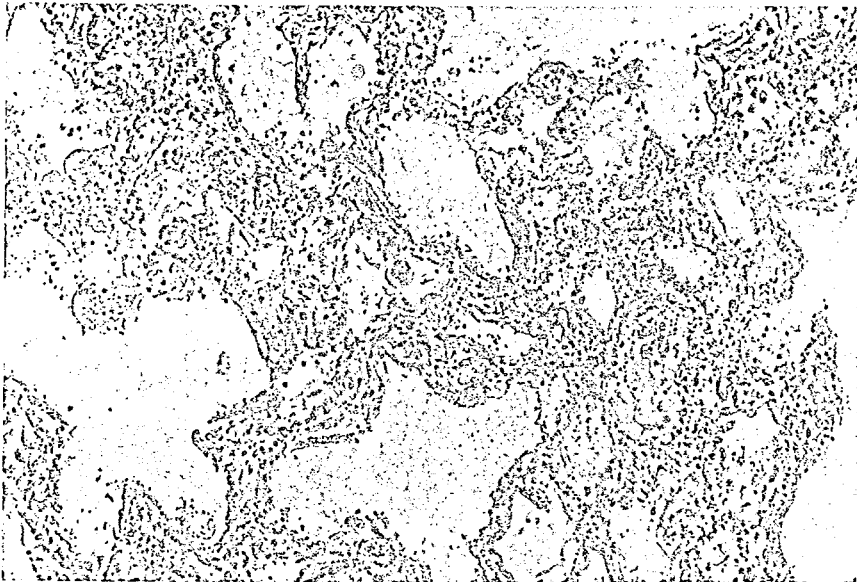
- Espaces aériens kystisés
- Revêtement de type bronchiolaire

FIGURE N° 14

Aspect histologique dans la « pneumonie interstitielle aïgue »

(d'après E)

Hamman-Rich

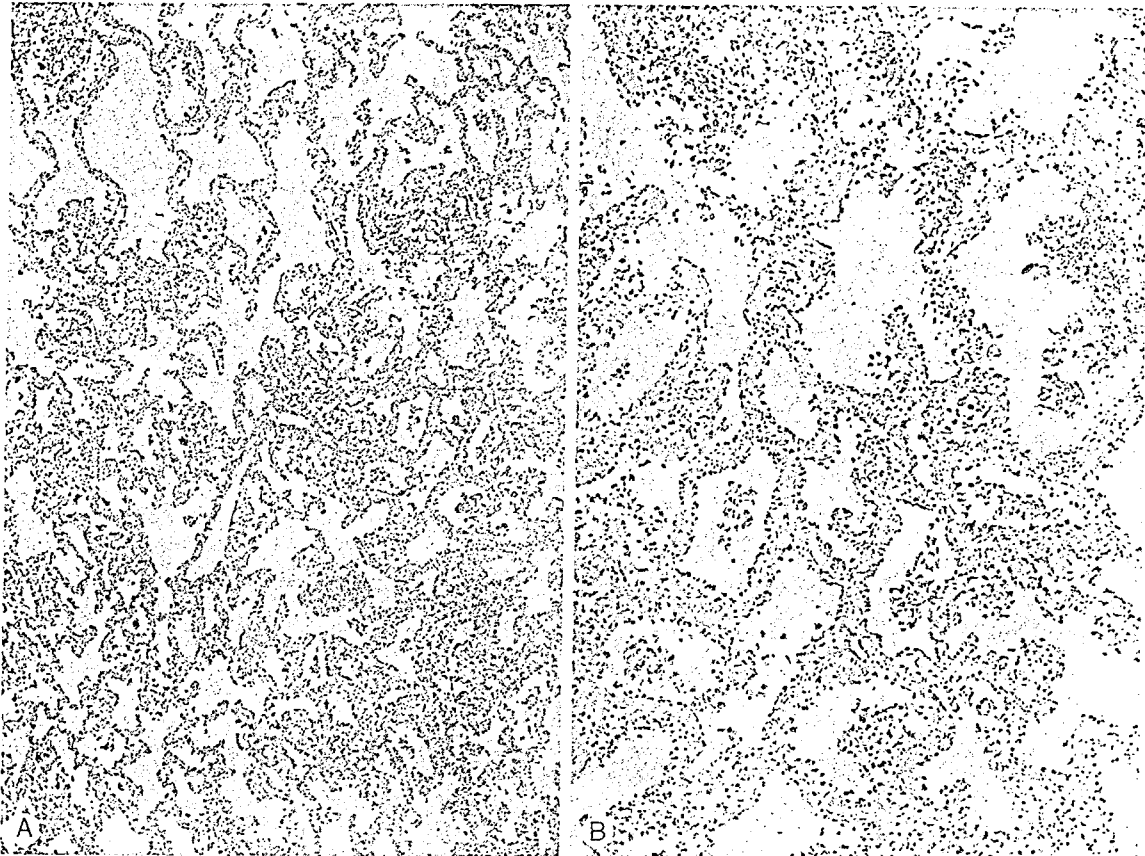


- Exsudat dans les espaces alvéolaires et membranes hyalines
- Epaissement interstitiel modéré

FIGURE N° 15

Histologie de la PI NS

(d'après E)

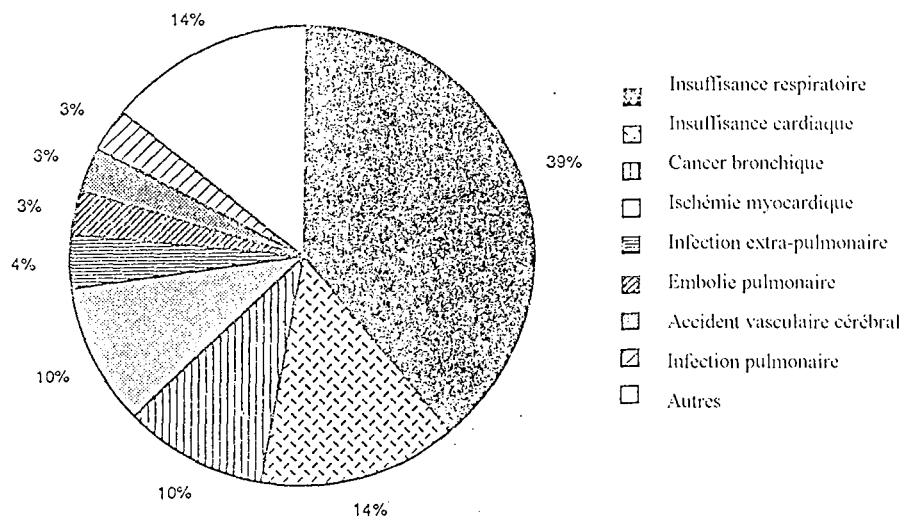


- Aspect uniforme
- Epaissement de l'interstitium alvéolaire par du collagène avec quelques cellules inflammatoires
- Quelques macrophages dans les espaces aériens

FIGURE N° 16

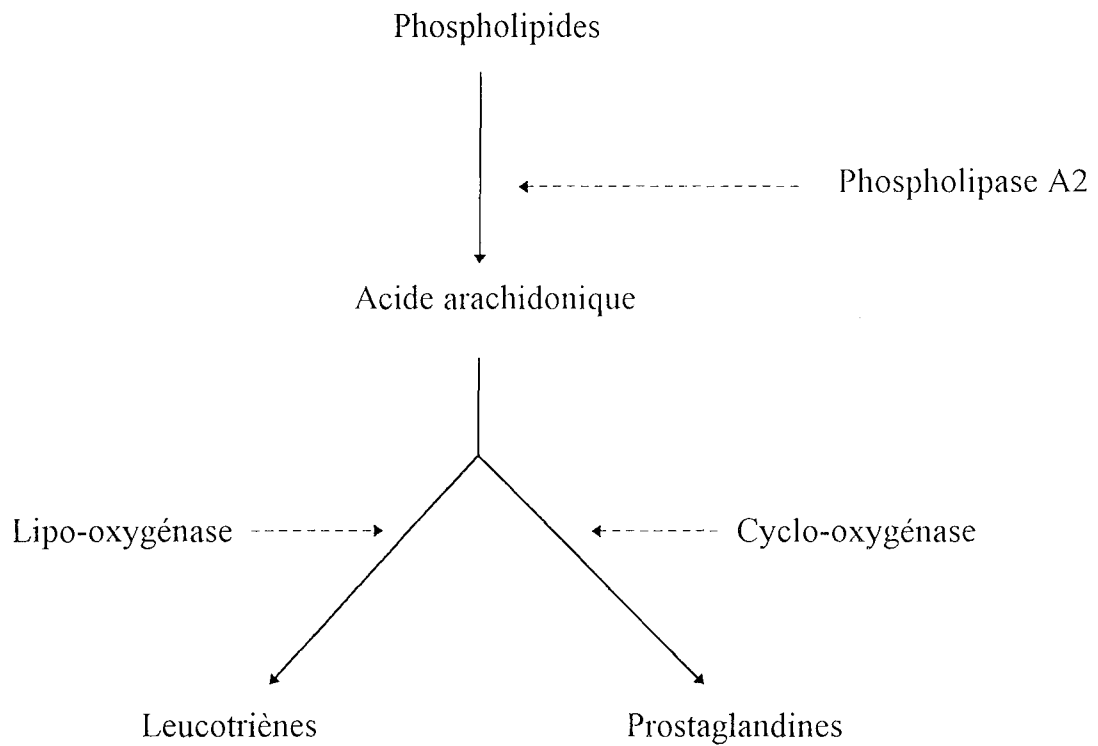
Répartition des causes de décès chez les patients atteints de FPI

(d'après 62)



SCHEMA N° 7

Métabolisme de l'acide arachidonique



ABREVIATIONS UTILISEES DANS LE TEXTE

| | |
|-----------------------|--|
| ADN | acide désoxyribonucléique |
| AINS | anti-inflammatoire non stéroïdien |
| ARN m | acide ribonucléique messenger |
| AVC | accident vasculaire cérébral |
| BK | bacille de Koch, tuberculose |
| BTB | biopsie transbronchique |
| CEC | circulation extra-corporelle |
| CO | monoxyde de carbone |
| CPC | coeur pulmonaire chronique |
| CPT | capacité pulmonaire totale |
| CV | capacité vitale |
| DIP | pneumonie interstitielle desquamative |
| Dlco | capacité de diffusion du CO |
| ECA | enzyme de conversion de l'angiotensine |
| ECG | électrocardiogramme |
| EFR | exploration fonctionnelle respiratoire |
| EGF | épidermal growth factor |
| FGF | fibroblast growth factor |
| FID | fibrose interstitielle diffuse |
| FPI | fibrose pulmonaire idiopathique |
| GDS | gaz du sang |
| GM-CSF | granulocyte macrophage -colony stimulating factor |
| HIV | virus du sida |
| HLA | human leucocyte antigen, antigène d'histocompatibilité |
| HTAP | hypertension artérielle pulmonaire |
| ICC | immuns complexes circulants |
| IEC | inhibiteur de l'enzyme de conversion |
| Ig | immunoglobuline |
| IGF | insulin growth factor |
| IL | interleukine |
| IVD | insuffisance ventriculaire droite |
| LBA | lavage broncho-alvéolaire |
| LDH | lactico-déshydrogénase |
| MCP | macrophage chimiotactic protein |
| MDGF | macrophage derived growth factor |
| MEC | matrice extra-cellulaire |
| NF | numération formule sanguine |
| PAF | platelet activating factor |
| PA ₀₂ | pression alvéolaire en O ₂ |
| Pa ₀₂ | pression artérielle en O ₂ |
| P(A-a) O ₂ | gradient alvéolo-capillaire |
| PDGF | platelet derived growth factor |
| PG | prostaglandines |
| PIDF | pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante |



| | |
|--------|--|
| PINS | pneumopathie interstitielle non spécifique |
| PNN | polynucléaires neutrophiles |
| P/V | courbe pression/volume |
| RGO | reflux gastro-oesophagien |
| RT | radiographie thoracique |
| SDRA | syndrome de détresse respiratoire aiguë |
| TDM | tomodensitométrie, scanner |
| TDM HR | tomodensitométrie haute résolution |
| TGF | transforming growth factor |
| TNF | tumor necrosing factor |
| UIP | usual interstitial pneumonia |
| VA | voies aériennes |
| VEMS | volume expiratoire maximal en 1 seconde |
| V/P | rapport ventilation / perfusion |
| VS | vitesse de sédimentation |

VU

NANCY, le **3 MAI 2000**

Le Président de Thèse

Professeur **D. ANTHOINE**

NANCY, le **10 MAI 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **12 MAI 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

- Dans cet ouvrage, l'auteur se propose de faire le point sur les données actuelles concernant la fibrose pulmonaire idiopathique.
- Pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante, son étiologie est encore inconnue mais l'auteur examine les mécanismes physiopathologiques immunologiques et inflammatoires à l'origine de celle-ci.
- Puis après un rappel de la clinique et des examens complémentaires utiles dans la démarche diagnostique, l'auteur s'attarde sur l'histologie bien souvent seule capable d'établir avec certitude le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique. Il insiste notamment sur les différentes classifications anatomo-pathologiques.
- Sont ensuite énumérées les complications qui peuvent grever l'évolution naturelle de la fibrose pulmonaire vers l'insuffisance respiratoire.
- Enfin, l'auteur passe en revue les traitements actuellement proposés dans cette pathologie dont l'éventail s'étale des corticoïdes et immunosuppresseurs à la transplantation pulmonaire. Pour terminer, l'auteur résume les diverses voies de recherche thérapeutique qui pourraient être à l'origine d'une meilleure compréhension de la pathogénie et de meilleurs résultats thérapeutiques en ce qui concerne cette maladie qui demeure inexplicée et de mauvais pronostic.

TITRE EN ANGLAIS

Idiopathic pulmonary fibrosis : current concepts

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE - ANNÉE 2000

La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse idiopathique : données actuelles

MOTS CLEFS :

Alvéolite - fibrose pulmonaire idiopathique - pneumologie - pneumopathie interstitielle

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 - VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
