

Roels Elodie, Bolen Géraldine, Clercx Cécile



# Suspicion de fibrose pulmonaire idiopathique chez un West Highland White Terrier

## Rapport de cas

En médecine humaine, la fibrose pulmonaire idiopathique (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis) est une maladie fibrotique progressive du poumon dont l'étiologie reste à ce jour inconnue et la pathogénèse mal comprise. Son pronostic est sombre et aucun traitement à l'heure actuelle n'a été capable d'induire une rémission voir un arrêt de la progression de la maladie. L'initiation et le développement de cette pathologie semblent faire suite à une interaction entre certains facteurs environnementaux et une prédisposition génétique sous-jacente, tous deux encore mal élucidés à l'heure actuelle<sup>1</sup>. En médecine vétérinaire, une pathologie similaire affecte l'espèce canine et plus particulièrement le West Highland White Terrier (WHWT), bien que d'autres races de terrier telles que le Cairn Terrier, le Bull Terrier et le Staffordshire Bull Terrier semblent également être touchées<sup>2-8</sup>.

### SIGNALEMENT ET ANAMNÈSE

Juul, WHWT mâle castré de 10 ans et de 14.4 kg (Figure 1), présenté pour toux forte quinteuse productive, syncopes sans cyanose observée, intolérance à l'effort et tachypnée évoluant depuis 3 mois avec nette amélioration de la toux et disparition des syncopes sous corticothérapie (0.7mg/kg SID). Suite à la mise en place de la corticothérapie, Juul a commencé à présenter de la polyphagie, de la polyurie/polydipsie ainsi qu'une prise de poids importante.

### EXAMEN CLINIQUE

Juul présentait une polypnée sévère associée à une dyspnée restrictive expiratoire. A l'auscultation thoracique, des crépitements inspiratoires forts

étaient audibles de manière diffuse dans les champs pulmonaires droit et gauche. Les muqueuses étaient congestives. Une distension abdominale importante secondaire à une organomégalie était présente. Le score corporel était de 8/9. Le reste de l'examen général était dans les normes.

### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Un bilan sanguin (Tableau 1) a révélé une thrombocytose et une leucocytose neutrophilique ainsi qu'une élévation des phosphatases alcalines et du cholestérol ; anomalies probablement secondaires à l'administration de corticoïdes. Des radiographies thoraciques (Figure 2) ont mis en évidence un pattern pulmonaire broncho-interstitiel sévère généralisé associé à une diminution du volume pulmonaire et à une perte de la



**Figure 1** : Juul, WHWT mâle castré de 10 ans et de 14.4kg.

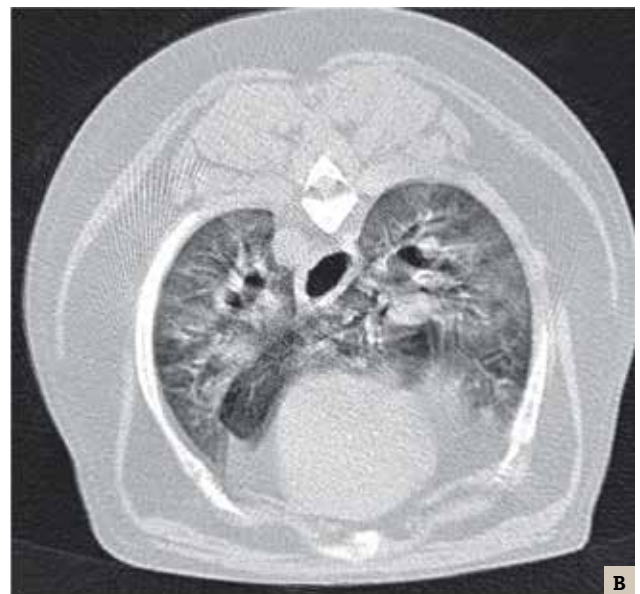
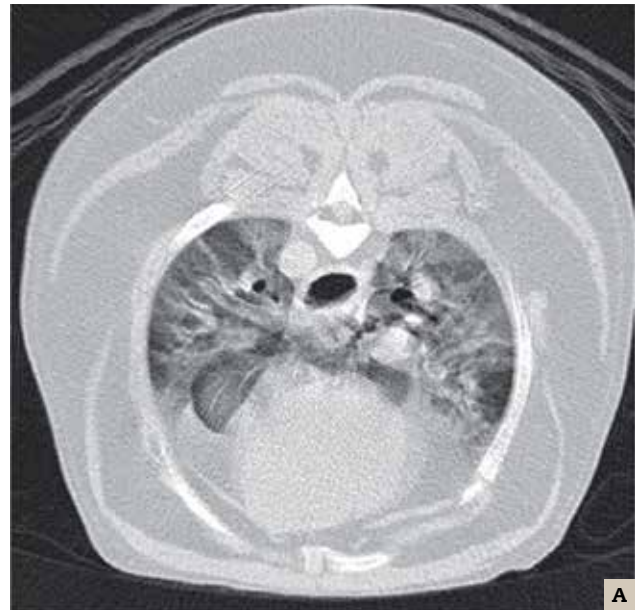


**Figure 2 :** Radiographies thoraciques obtenues au moment du diagnostic (A) et après 4 mois de suivi (B). Pattern pulmonaire broncho-interstitiel généralisé sévère, cardiomégalie droite et flaccidité de la membrane trachéale dorsale sans changement significatif entre les deux clichés.



**Figure 3 :** Image bronchoscopique obtenue au moment du diagnostic montrant un épaississement de la muqueuse bronchique et une déformation du cartilage bronchique (bronchomalacie).

visualisation des vaisseaux pulmonaires. Une cardiomégalie droite ainsi qu'une redondance de la membrane trachéale dorsale ont également été observées. Une échocardiographie, réalisée dans le but d'éliminer une cardiopathie et d'investiguer les conséquences de l'atteinte pulmonaire sur le cœur droit, a révélé une hypertension artérielle pulmonaire légère estimée à 37mmHg (référence : < 20) ainsi qu'une hypertrophie cardiaque droite. Une analyse des gaz sanguins artériels et un test de marche en 6 minutes ont été effectués dans le but d'évaluer la fonction cardio-respiratoire. Une hypoxémie sévère (64 mmHg ; références : 85-100), une légère hypercapnie (48 mmHg ; références : 35-45) et une élévation gradient alvéolo-artériel (23mmHg ; référence : < 15) ont été mesurés ainsi qu'une



**Figure 4 :** Scanner thoracique (fenêtre pulmonaire) obtenu après sédation au moment du diagnostic (A) et après 4 mois de suivi (B) montrant une atteinte généralisée du parenchyme pulmonaire (opacités en verre dépoli, densifications péribronchovasculaires et bandes parenchymateuses) avec légères aggravations des lésions entre les deux acquisitions.

diminution de la distance marchée en 6 minutes (358 mètres ; références : 420-550)<sup>9</sup>. Une endoscopie des voies respiratoires a mis en évidence un collapsus trachéal de grade I sur toute la longueur de la trachée ainsi qu'une bronchomalacie sévère avec une muqueuse bronchique hyperhémiee et polypoïde (Figure 3). Un lavage bronchoalvéolaire a été réalisé. Une légère augmentation du taux cellulaire total a été mesurée (600 cellules/ $\mu$ l ; références : < 500)<sup>10</sup> avec un comptage différentiel dans les normes : 85% de macrophages, 12% de neutrophiles et 3% de lymphocytes (Figure 4). A la cytologie, aucun agent pathogène n'a été observé. Un scanner thoracique a été réalisé dans le but d'orienter davantage le diagnostic. De nombreuses bandes parenchymateuses, densifications péribronchovasculaires et opacités en verre dépoli réparties dans l'ensemble du champ pulmonaire ont été observées (Figure 5). Enfin, afin d'exclure une origine parasitaire, une analyse de selles

a été réalisée (méthode de Baermann) et s'est avérée négative.

## DIAGNOSTIC

La présentation clinique et les résultats des examens complémentaires, en particulier les images obtenues au scanner du thorax, ont permis, par exclusion, d'orienter le diagnostic vers une suspicion de fibrose pulmonaire idiopathique canine (cIPF) avec collapsus trachéal, bronchomalacie et hypertension artérielle pulmonaire légère secondaire. La seule manière de pouvoir confirmer ce diagnostic aurait été de réaliser un examen histopathologique d'un échantillon de tissu pulmonaire prélevé par biopsie. Cependant, cette procédure n'a pas été réalisée étant donné les contraintes anesthésiques et chirurgicales associées et étant donné qu'aucun traitement curatif de la fibrose pulmonaire n'existe à ce jour.

## PRONOSTIC

Le pronostic de la fibrose pulmonaire idiopathique est encore mal établi en médecine vétérinaire. Une récente étude rapporte une survie médiane de 27 mois. Cependant, l'espérance de vie associée à cette maladie semble être très variable d'un cas à l'autre et peut aller de 2 mois à plus de 4 ans<sup>11</sup>.

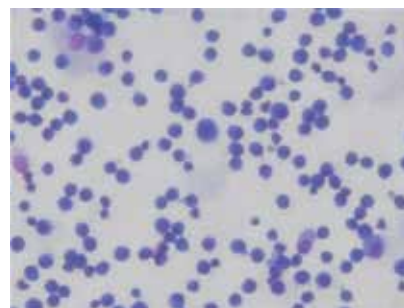
## TRAITEMENTS

A l'heure actuelle en médecine humaine, malgré la multitude de recherches menées sur le sujet, aucun traitement anti-fibrotique n'a été capable d'améliorer significativement et durablement la survie ou la qualité de vie des patients<sup>12, 13</sup>. Selon quelques études, l'utilisation de la N-acétylcystéine semblerait ralentir la progression de la fibrose pulmonaire par son action anti-oxydante sans engendrer d'effets secondaires notables<sup>14</sup>. Juul a donc été placé sous N-acétylcystéine à la dose de 15mg/kg BID sur cette base. Dans le but de continuer à traiter symptomatiquement la toux mais également dans le but de limiter les effets secondaires engendrés par l'administration de corticoïdes, la corticothérapie per os que recevait Juul a progressivement été diminuée et remplacée par des aérosols de fluticasone. De manière arbitraire, Juul a également été placé sous théophylline à la dose de 10mg/kg BID dans l'espoir d'améliorer la ventilation et la perfusion pulmonaire. Dans le but d'améliorer la symptomatologie induite par l'hypertension artérielle pulmonaire, un

	D	D + 3 mois	D + 6 mois	Unités	Références
<b>Hématologie</b>					
Hématocrite	53	58	60	%	37 - 55
Globules blancs	29.00	13.30	13.47	109/L	6.00 - 15.00
Neutrophiles	27.90	11.10	10.53	109/L	3.00 - 11.40
Plaquettes	675.00	878.00	378.00	109/L	200.00 - 500.00
<b>Biochimie</b>					
Protéines totales	73.00		71.00	g/L	52.00 - 62.00
Albuminémie	38.04			g/L	27.00 - 32.00
Urée	6.80		21.77	mmol/L	1.66 - 18.21
Créatinine	76.16		55.69	$\mu$ mol/L	< 133
Sodium	152		147	mmol/L	140 - 155
Potassium	5.6		5.3	mmol/L	3.6 - 5.6
ALT	39.30		25.00	UI/L	5.00 - 62.00
PAL	834.00		243.00	UI/L	27.00 - 74.00
Bilirubine	2.68			mg/L	1.00 - 6.00
Cholestérol	10.69			mmol/L	< 7.8

Abréviations : ALT = alanines amino-transférases, PAL = phosphatases alcalines

**Tableau 1** : Evolution des paramètres hématologiques et biochimiques obtenus au moment du diagnostic et après 3 et 6 mois de suivi.



**Figure 5** : Examen cytologique du liquide de lavage bronchoalvéolaire montrant une population cellulaire macrophagique prédominante.

traitement à base de sildénafil à la dose de 1mg/kg BID a également été initié<sup>15</sup>. Enfin, il a été conseillé aux propriétaires de veiller au régime alimentaire du chien afin de lui faire perdre du poids ; l'obésité jouant un rôle négatif sur la fonction cardio-pulmonaire<sup>16, 17</sup>.

### SUIVI

Juul est actuellement suivi tous les 3 mois à la faculté de médecine vétérinaire de Liège. Depuis l'adaptation du traitement, Juul est plus actif qu'avant mais présente encore de l'intolérance à l'effort et une toux productive occasionnelle. Quelques syncopes d'une durée de 10 à 15 secondes ont encore été observées et apparaissent uniquement suite à un énervement important du chien. Le passage de la corticothérapie per os à la corticothérapie par aérosols a permis de diminuer fortement les symptômes cliniques de polyphagie et de polyurie/polydipsie ainsi que de normaliser les anomalies hématologiques et biochimiques induites par les corticoïdes (Tableau 1). Au bilan hématologique, une augmentation progressive de l'hématocrite a été observée et est probablement la conséquence de l'hypoxie chronique (Tableau 1). Au test de marche en 6 minutes, une amélioration de la distance marchée a été mesurée : 388 mètres après 3 mois et 424 mètres après 6 mois. A l'examen échocardiographique et aux radiographies thoraciques (Figure 2), aucun changement significatif n'a été observé après respectivement 6 et 4 mois de suivi. Au scanner du thorax une légère aggravation des lésions pulmonaires a cependant été observée après 4 mois de suivi (Figure 4).

### DISCUSSION

Le but de ce rapport de cas était d'exposer de manière détaillée les caractéristiques cliniques et diagnostiques d'un cas suspect de fibrose pulmonaire idiopathique. Le signalement, l'anamnèse et les résultats de l'examen clinique observés sur ce cas sont compatibles avec ceux reportés dans la littérature<sup>2, 4, 8</sup>. Les crépitements inspiratoires forts

audibles à l'auscultation pulmonaire sont une caractéristique majeure de cette pathologie et sont décrits à la fois chez le chien et chez l'homme<sup>1, 8</sup>. Sur les radiographies thoraciques, un pattern broncho-interstitiel s'observe classiquement chez les patients atteint de cIPF comme il l'a été observé sur ce cas. Des densifications alvéolaires peuvent également être présentes dans certains cas<sup>8</sup>. A l'échocardiographie, une hypertension artérielle pulmonaire est fréquemment rencontrée chez les WHWT atteints de cIPF et peut apparaître chez plus de 40% des individus malades<sup>18</sup>. L'analyse des gaz sanguins artériels est un paramètre de fonction pulmonaire très utile lors de suspicion de fibrose pulmonaire. En effet, la mise en évidence d'une hypoxémie et d'une élévation du gradient alvéolo-artériel permet d'orienter le diagnostic et de suspecter une diminution des gaz à hauteur du parenchyme pulmonaire<sup>19</sup>. En médecine humaine, le test de marche en 6 minutes est un test pratique fréquemment utilisé afin d'estimer la tolérance à l'exercice chez les patients atteints de pathologies cardiaques ou respiratoires. Pour les patients atteints d'IPF, ce test permet également d'obtenir une idée du pronostic ; une diminution de plus de 50 mètres de la distance marchée en comparaison à la distance parcourue 24 semaines auparavant augmenterait de 4 fois le risque de décès dans l'année qui suit<sup>20</sup>. En médecine vétérinaire, une récente étude a montré que la distance parcourue en 6 minutes était significativement diminuée chez les WHWT atteint de cIPF et que ce paramètre pouvait servir à évaluer de manière non-invasive la fonction pulmonaire<sup>9</sup>. L'augmentation de la distance marchée observée sur ce cas pourrait donc être le reflet de la réponse au traitement ou simplement être liée à une variabilité intrinsèque du test. A l'endoscopie des voies respiratoires, un collapsus trachéal de grade I associé à une bronchomalacie ont été observés sur ce cas. Cependant, dans la littérature, les observations endoscopiques varient d'un cas à l'autre, certains présentant de la bronchomalacie et d'autres de la bronchiectasie<sup>8</sup>. A l'analyse du liquide de lavage bronchoalvéolaire, une augmentation du taux cellulaire total est fréquemment observée chez les chiens atteints de cIPF. Cependant, les résultats du comptage différentiel sont

généralement non-spécifiques. Chez l'homme, une augmentation du taux cellulaire total est également observée en cas d'IPF et est principalement liée à une augmentation des neutrophiles<sup>1</sup>. Enfin, les images obtenues au scanner du thorax sur ce cas sont relativement typiques et correspondent avec celles décrites dans la littérature<sup>3</sup>.

L'histopathologie d'un échantillon de tissu pulmonaire est le seul examen complémentaire qui permet de confirmer avec certitude le diagnostic de fibrose pulmonaire. Cependant, étant donné les contraintes chirurgicales et anesthésiques associées à une biopsie pulmonaire, cet examen est rarement réalisé en ante-mortem. Une récente étude a comparé les caractéristiques histopathologiques observées chez le chien à celles observées chez l'homme et il semble de la fibrose pulmonaire canine soit légèrement différente de l'IPF humain d'un point de vue histologique. En effet, chez le chien, la cIPF se caractérise par une fibrose mature et diffuse associée à la présence de zones de fibrose plus prononcées en région sub-pleurale et péri-bronchique alors que chez l'homme la fibrose est davantage hétérogène et se caractérise par la présence de foyers fibroblastiques composés de collagène, de fibroblastes et de myofibroblastes<sup>1, 21</sup>.

Les contraintes rencontrées dans l'élaboration du diagnostic de la fibrose pulmonaire et l'absence actuelle de traitement efficace, ont poussé les chercheurs à la fois en médecine humaine et en médecine vétérinaire, à comprendre davantage la pathogénèse de l'IPF dans le but de mettre en évidence les molécules potentiellement impliquées dans l'initiation et/ou la progression de cette maladie ; ces molécules pouvant servir de cibles thérapeutiques et/ou de biomarqueurs diagnostiques ou pronostiques. En médecine vétérinaire, plusieurs études ont déjà été accomplies dans ce sens et ont fourni des résultats encourageants.<sup>22-26</sup> Pour cette raison, d'autres études sont actuellement en cours à la faculté de médecine vétérinaire de Liège et d'Helsinki. Ces études s'intéressent aux molécules pro-fibrotiques pouvant potentiellement être impliquées dans la maladie ainsi qu'à la composante génétique sous-jacente de la cIPF. Pour pouvoir mener



à bien ces études, une collaboration avec les praticiens vétérinaires des différents pays européens a été initiée et est essentielle afin de recruter le maximum de cas. En effet, pour les études génétiques, le recrutement d'un grand nombre de WHWT atteints de la maladie et de WHWT âgés indemne de fibrose est nécessaire pour pouvoir mettre en évidence les mutations potentiellement impliquées. Pour cette raison, un large programme de recherche est en cours à la faculté de médecine vétérinaire de Liège depuis quelques années. Dans le cadre de ce projet, les examens complémentaires nécessaires à l'élaboration du diagnostic et au suivi des chiens suspects de cIPF sont offerts aux propriétaires de ces animaux. De même, pour les WHWT âgés de

plus de 9 ans, un dépistage annuel par scanner thoracique sous sédation est proposé à titre gracieux ainsi qu'un bilan de santé complet pré-anesthésique. Pour plus d'informations sur ce projet, un site web est disponible à l'adresse suivante : [http://www.cvu.ulg.ac.be/cms/c\\_460478/fr/etudes-cliniques/-clinical-studies](http://www.cvu.ulg.ac.be/cms/c_460478/fr/etudes-cliniques/-clinical-studies) et les adresses mails des vétérinaires à contacter sont les suivantes : [cclercx@ulg.ac.be](mailto:cclercx@ulg.ac.be) et [eroels@ulg.ac.be](mailto:eroels@ulg.ac.be).

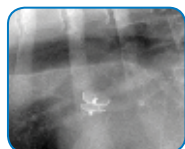
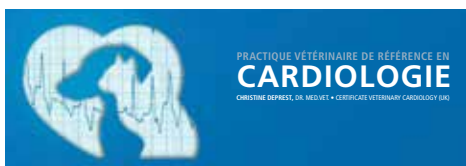
## CONCLUSION

Le WHWT est la principale race affectée par la fibrose pulmonaire idiopathique canine. Le diagnostic de cette maladie est difficile à obtenir. Il se base sur les images

obtenues au scanner du thorax ainsi que sur l'exclusion d'une maladie cardiaque ou d'une autre maladie respiratoire chronique via la réalisation de radiographies thoraciques, d'une échocardiographie et d'une endoscopie respiratoire avec lavage bronchoalvéolaire. Aucun traitement anti-fibrotique efficace n'existe à l'heure actuelle. Le traitement consiste donc à atténuer la symptomatologie et à traiter les conditions médicales comorbides telles que l'hypertension artérielle pulmonaire. De nombreuses recherches sont actuellement en cours afin de mieux comprendre cette maladie et d'espérer pouvoir un jour la traiter. Les résultats de ces recherches bénéficieront à la fois à la médecine vétérinaire et à la médecine humaine.

### Bibliographie :

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
2. Corcoran BM, Cobb M, Martin MW, et al. Chronic pulmonary disease in West Highland white terriers. *Vet Rec* 1999;144:611-616.
3. Johnson VS, Corcoran BM, Wotton PR, et al. Thoracic high-resolution computed tomographic findings in dogs with canine idiopathic pulmonary fibrosis. *J Small Anim Pract* 2005;46:381-388.
4. Corcoran BM, King LG, Schwarz T, et al. Further characterisation of the clinical features of chronic pulmonary disease in West Highland white terriers. *Vet Rec* 2011;168:355.
5. Lobetti RG, Milner R, Lane E. Chronic idiopathic pulmonary fibrosis in five dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001;37:119-127.
6. Webb JA, Armstrong J. Chronic idiopathic pulmonary fibrosis in a West Highland white terrier. *Can Vet J* 2002;43:703-705.
7. Norris AJ, Naydan DK, Wilson DW. Interstitial lung disease in West Highland White Terriers. *Vet Pathol* 2005;42:35-41.
8. Heikkilä HP, Lappalainen AK, Day MJ, et al. Clinical, bronchoscopic, histopathologic, diagnostic imaging, and arterial oxygenation findings in West Highland White Terriers with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Vet Intern Med* 2011;25:433-439.
9. Lilja-Maula LIO, Laurila HP, Lappalainen AK, et al. 6-Minute walk test in West Highland White Terriers with idiopathic pulmonary fibrosis and clinical features during disease progression. *Proceedings 23rd Annual ECVIM-CA Congress 2013; Liverpool, UK, September 12-14.*
10. Nelson RW, Couto CG. *Small Animal Internal Medicine*. Mosby Elsevier 2009;1466p.
11. Laurila HP, Lilja-Maula LIO, Lappalainen AK, et al. Survival and prognostic factors in West Highland White Terriers with idiopathic pulmonary fibrosis. *Proceedings 23rd Annual ECVIM-CA Congress 2013; Liverpool, UK, September 12-14.*
12. Loomis-King H, Flaherty KR, Moore BB. Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:1-9.
13. Cerri S, Spagnolo P, Luppi F, et al. Management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Chest Med* 2012;33:85-94.
14. Adamali HI, Maher TM. Current and novel drug therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:261-272.
15. Brown AJ, Davison E, Sleeper MM. Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *J Vet Intern Med* 2010;24:850-854.
16. Manens J, Bolognin M, Bernaerts F, et al. Effects of obesity on lung function and airway reactivity in healthy dogs. *Vet J* 2012;193:217-221.
17. Manens J, Ricci R, Damoiseaux C, et al. Effect of Body Weight Loss on Cardiopulmonary Function assessed by 6-Minute Walk Test and Arterial Blood Gas Analysis in Obese Dogs. *JVIM* 2013; sous presse.
18. Schober KE, Baade H. Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic pulmonary disease. *J Vet Intern Med* 2006;20:912-920.
19. Irizarry R, Reiss A. Arterial and venous blood gases: indications, interpretations, and clinical applications. *Compend Contin Educ Vet* 2009;31:E1-7; quiz E7.
20. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1231-1237.
21. Syrjä P, Heikkilä HP, Lilja-Maula L, et al. The Histopathology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in West Highland White Terriers Shares Features of Both Non-specific Interstitial Pneumonia and Usual Interstitial Pneumonia in Man. *J Comp Pathol* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2013.03.006>.
22. Krafft E, Lybaert P, Roels E, et al. Transforming Growth Factor Beta 1 Activation, Storage And Signaling Pathways In Canine Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One* 2013; submitted.
23. Krafft E, Laurila HP, Peters IR, et al. Analysis of gene expression in canine idiopathic pulmonary fibrosis. *The Veterinary Journal* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.018>.
24. Krafft E, Heikkilä HP, Jespers P, et al. Serum and bronchoalveolar lavage fluid endothelin-1 concentrations as diagnostic biomarkers of canine idiopathic pulmonary fibrosis. *J Vet Intern Med* 2011;25:990-996.
25. Heikkilä HP, Krafft E, Jespers P, et al. Procollagen type III amino terminal propeptide concentrations in dogs with idiopathic pulmonary fibrosis compared with chronic bronchitis and eosinophilic bronchopneumopathy. *Vet J* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.07.023>.
26. Roels E, Krafft E, Laurila HP, et al. Is The CXC-Chemokine CXCL8 Involved In The Breed Predisposition Of West Highland White Terrier To Canine Idiopathic Pulmonary Fibrosis ? *Proceedings 23rd Annual ECVIM-CA Congress 2013; Liverpool, UK, September 12-14.*



## Traitement cardiologique complet pour chiens et chats qui font l'objet d'un envoi.

ECG • MONITORAGE D'HOLTER • RADIOGRAPHIE DIGITALE • ÉCHOCARDIOGRAPHIE • INTERPRÉTATION DES ECG ET RX TRANSMIS • EXAMENS CARDIOLOGIQUES COMPLETS POUR CHIENS ET CHATS • STIMULATEUR CARDIAQUE • TRAITEMENT CHIRURGICAL ET INTERVENTIONNEL POUR DUCTUS BOTALLI, DILATATION DU BALLON, STENOSE PULMONAIRE • FORMATION ...



dap Deprest  
Ruselede

Rendez-vous au 051/ 68 98 93

Verlovestraat 4, BE - 8755 Ruselede • +32 (0) 51 68 98 93  
[www.dap.deprest.be](http://www.dap.deprest.be) • [info@dapdeprest.be](mailto:info@dapdeprest.be)  
Situé au centre de la Flandre, à proximité de la sortie Aalter (E40). Parking spacieux.