

# LES FIBROSES PULMONAIRES IDIOPATHIQUES : nouvelle classification histopathologique et aspects cliniques

P. BLAISE (1), R. LOUIS (2), P. BARTSCH (3)

**RÉSUMÉ :** Les fibroses pulmonaires idiopathiques (FPI) sont des maladies de l'interstitium pulmonaire d'étiologie inconnue. Elles sont classées en quatre entités sur base de critères anatomopathologiques : l'UIP, la DIP, l'AIP et la NSIP. Cette classification tire son intérêt de l'orientation thérapeutique et pronostique qu'elle permet. Le diagnostic nécessite, outre l'anamnèse et les examens clinique et paracliniques courants (radio de thorax et EFR), un lavage bronchoalvéolaire (LBA), une TDM haute résolution et idéalement une biopsie pulmonaire chirurgicale. Les patients sont traités par immunosuppresseurs, au premier rang desquels on trouve les corticoïdes. Cependant dans l'UIP, seule une greffe pulmonaire a un impact significatif sur la survie.

## INTRODUCTION

Les fibroses pulmonaires idiopathiques (FPI) sont généralement définies comme des maladies inflammatoires progressives, fibrosantes du parenchyme pulmonaire d'étiologie inconnue. Cette définition n'est pas acceptée de façon unanime, le clinicien, le radiologue et l'anatomopathologiste ayant des points de vue et des structures de référence différents (1).

Les FPI, aussi appelées alvéolites fibrosantes cryptogénétiques, représentent le type le plus courant de pneumopathie interstitielle (25 à 30 % des cas) (2). Elles sont caractérisées par de la dyspnée d'effort, souvent accompagnée de toux, de râles crépitants aux deux bases en fin d'inspiration, des infiltrats interstitiels bilatéraux à la radiographie de thorax, un syndrome restrictif aux EFR et des anomalies des échanges gazeux. Les FPI surviennent en l'absence d'exposition occupationnelle ou environnementale significative et en dehors d'autres pathologies spécifiques y compris les connectivites (1).

## CLASSIFICATION

Les FPI ont été classées pour la première fois en 1975 par Liebow en cinq formes distinctes (tableau I) (3). Suite à l'évolution des connaissances, une nouvelle classification a été proposée par Katzenstein en 1998 (4), classification qui est à l'heure actuelle la référence, par son implication clinique notamment dans l'évolution et le pronostic (tableau I). Cette classification est fondée sur une analyse histopathologique détaillée. Quatre entités sont décrites.

(1) Etudiant 3<sup>e</sup> doctorat.

(2) Chef de Clinique adjoint, (3) Chargé de Cours, Université de Liège, Service de Pneumologie.

## IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

**SUMMARY :** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) comprises different interstitial lung diseases of unknown origin. They are classified into four groups based on pathologic criteria : UIP, DIP, AIP and NSIP. This classification helps in terms of prognosis and treatment. In addition to history, physical examination and common investigations (chest X ray, pulmonary function testing), a bronchoalveolar lavage (BAL), a high-resolution CT scan and ideally a open-lung biopsy are needed to establish a precise diagnosis. The patients are usually treated by immunosuppressive agents, and mainly by corticoids. However, in UIP, lung transplantation is the only way to improve survival. **KEYWORDS :** Idiopathic pulmonary fibrosis - Current classification - Diagnosis - Treatment - Prognosis

TABLEAU I. CLASSIFICATIONS ORIGINALE ET ACTUELLE DES FPI.

Classification originale de Liebow	Classification actuelle de Katzenstein	Remarques
UIP	UIP	Formes maintenues de la classification originale
DIP	DIP	Nouvelles entités
	AIP	
	NSIP	
LIP (Lymphoid Interstitial Pneumonia)		Formes importantes de pneumopathies interstitielles mais dont l'étiologie est souvent retrouvée (désordre lympho prolifératif, exposition à des toxiques ...).
GIP (Giant Cell Interstitial Pneumonia)		
BOOP (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia)		Exclue car l'anomalie s'observe plus au niveau intraluminal qu'interstitiel.

## L'UIP (Usual Interstitial Pneumonia)

Elle se caractérise sur le plan anatomopathologique par son aspect hétérogène. Celui-ci se marque, d'une part, dans la distribution des lésions (des zones de tissu sain alternant avec des zones fibrotiques et des zones inflammatoires) et, d'autre part, dans le "timing" lésionnel. Des foyers récemment lésés (composés principalement d'agrégats de myofibroblastes et de fibroblastes en prolifération) font régulièrement leur apparition, puis laissent place à des foyers de fibrose relativement acellulaire qui s'accumulent au cours du temps et modifient profondément l'architecture de base (fig. 1). Cette hétérogénéité spatio-temporelle est la conséquence d'une agression qui atteint différentes parties du parenchyme pulmonaire à des moments différents (tableau II).

L'accumulation intra-alvéolaire de macrophages est fréquente mais non spécifique et sans relation avec le stade de la maladie.

Ces différentes caractéristiques histologiques ne sont pas spécifiques de l'UIP : on peut les

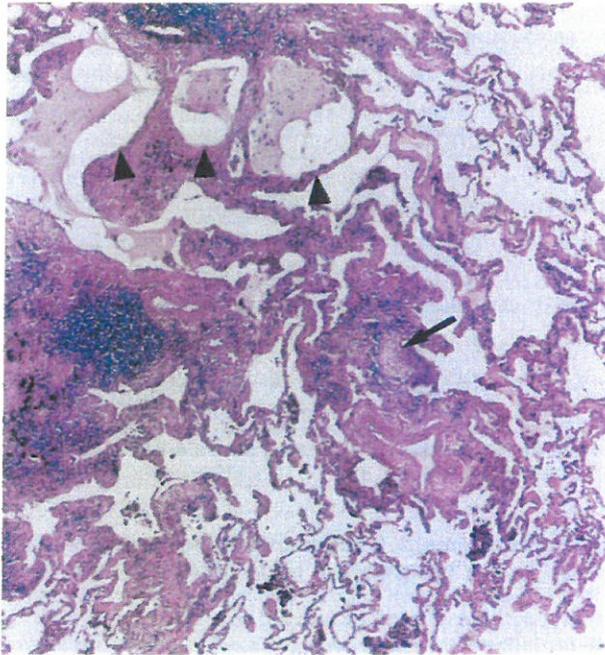


Fig. 1. Aspect microscopique (x48) hétérogène caractéristique de l'UIP, avec la présence de dépôt dense de collagène (à gauche), de septa alvéolaires normaux (en bas et à droite), de septa raréfiés et épaissis (flèches supérieures) et de foyers de prolifération fibroblastique (flèche centrale). Tiré de Katzenstein A-LA, Myers JL (4).

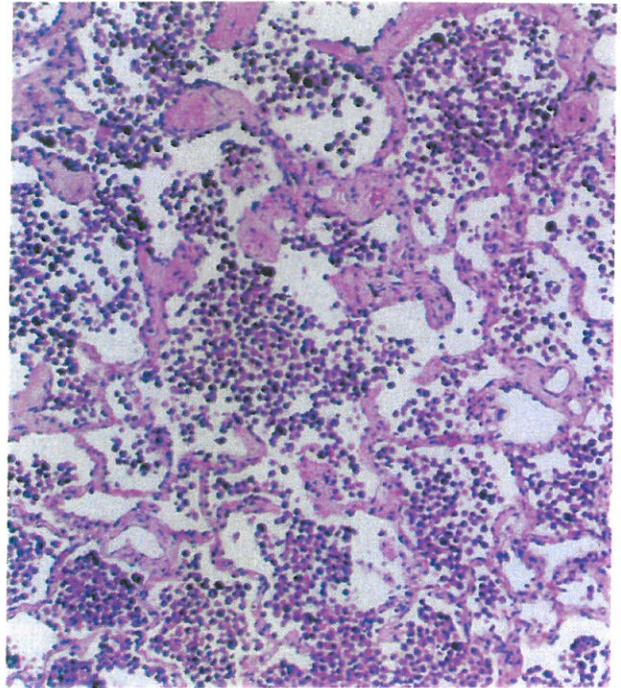


Fig. 2. Coupe histologique (x120) d'une DIP : explications dans le texte. Tiré de Katzenstein A-LA, Myers JL (4).

TABLEAU II. PATHOGENÈSE ET DÉCOURS CLINIQUE COMPARATIF DE L'UIP ET DE L'AIP.

UIP	AIP
Agressions microscopiques multiples se produisant sur plusieurs années	Agression massive à un seul moment
↓	↓
prolifération fibroblastique focale	prolifération fibroblastique diffuse
↓	↓
dépôt de collagène	l'issue dépend de l'extension de l'agression
↓	↓
décours clinique progressif	↓
↓	↓
décès	récupération      décès

observer dans des fibroses pulmonaires d'étiologie connue telles que l'asbestose, les fibroses radio-induites, les connectivites et dans les réactions médicamenteuses (busulfan, chlorambucil...) (1).

*La DIP (Desquamative Interstitial Pneumonia)*

La caractéristique histologique de la DIP est la présence d'un nombre accru de macrophages dans l'ensemble des espaces aériens alvéolaires. Cette maladie tire d'ailleurs son nom de ces cellules considérées initialement comme desquamées des septa alvéolaires. Contrairement à ce que l'on observe dans l'UIP, le dépôt de collagène est minime et ne perturbe pas l'architecture de base (fig. 2).

*L'AIP (Acute Interstitial Pneumonia)*

L'AIP, mieux connue sous le terme de syndrome d'Hamman-Rich, doit être considérée comme une UIP où le parenchyme pulmonaire est agressé dans son ensemble et au même moment (tableau II). L'aspect du parenchyme est ainsi homogène, même si avec le temps il passe par différents stades, d'abord d'inflammation, puis de fibrose récente, très cellulaire et finalement de fibrose paucicellulaire (sclérose) (fig. 3). D'autres manifestations de l'agression pulmonaire accompagnent fréquemment les caractéristiques histologiques propres à l'AIP, comme des restes de membranes hyalines et de petits thrombi artériels.

*La NSIP (Non Specific Interstitial Pneumonia)*

Elle se caractérise sur le plan histologique par un degré variable d'inflammation et de fibrose.

Dans 50 % des cas, les lésions consistent essentiellement en un infiltrat inflammatoire chronique prédominant au niveau des septa. Dans ces circonstances, la fibrose est peu marquée ou absente (fig. 4).

Dans 40 % des cas, il existe une répartition homogène entre les cellules inflammatoires et la fibrose, cela au sein même de chaque foyer lésionnel. Les modifications apparaissent dès lors relativement uniformes d'un endroit à l'autre du parenchyme pulmonaire, ce qui la distingue de l'UIP.

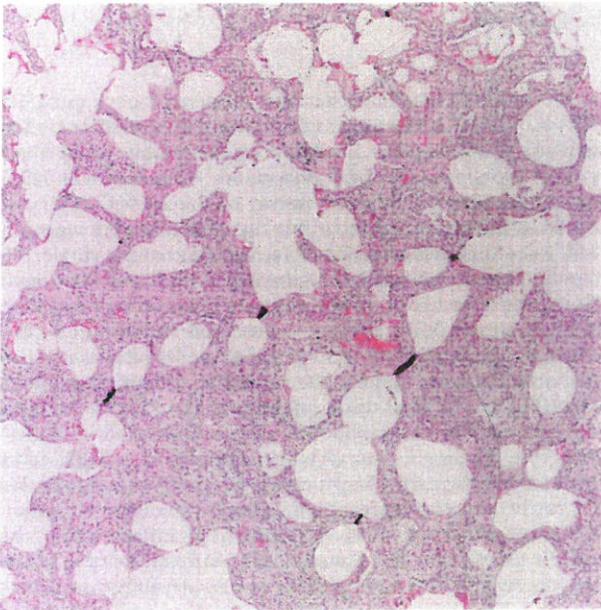


Fig. 3. AIP au stade inflammatoire : l'aspect est uniforme avec un épaississement septal par infiltration de cellules mononucléées. Tiré de Katzenstein A-LA, Myers JL (4).

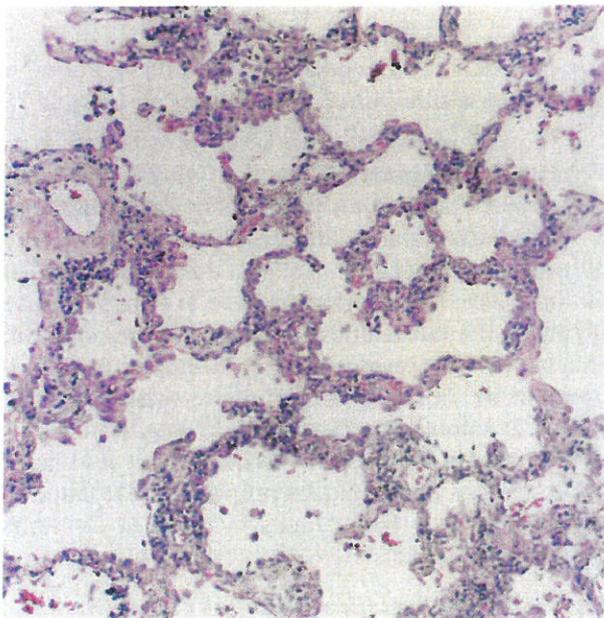


Fig. 4. Exemple d'une NSIP où l'infiltrat inflammatoire chronique prédomine. Tiré de Katzenstein A-LA, Myers JL (4).

Dans les 10 % restants, la fibrose, inactive, est prédominante et le processus inflammatoire peu marqué. Le dépôt de collagène peut être diffus ou localisé, mais dans cette éventualité, l'absence de prolifération fibroblastique et l'uniformité des lésions permettent d'exclure une UIP.

## CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

### L'anamnèse

Les trois entités chroniques (UIP, DIP et NSIP) débutent de façon insidieuse, par le déve-

loppement d'une dyspnée d'effort d'aggravation progressive et d'une toux sèche. Certains patients se plaignent également de fatigue, de fièvre et d'amaigrissement (4). Cinq % des cas diagnostiqués sont asymptomatiques (5).

L'AIP quant à elle, se manifeste dans tous les cas par une dyspnée d'aggravation rapide la rangeant dans le cadre des ARDS. Cette dyspnée est fréquemment précédée d'un syndrome grip-pal, et s'accompagne volontiers de fièvre (4).

Les caractéristiques épidémiologiques principales sont reprises au tableau III (4, 6, 7).

Outre le fait de relever les différents symptômes, l'anamnèse permet par la suite d'éliminer certaines étiologies une fois le diagnostic de pneumopathie interstitielle posé : exposition à certains agents occupationnels, médicaments, maladies familiales et/ou systémiques (1).

TABEAU III. CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES FPI.

Caractéristiques	UIP	DIP	AIP	NSIP
Age moyen (ans)	57	42	49	49
Cas observés chez l'enfant	Non	Rarement	Rarement	Occasionnel
Sex ratio (M/F)	2/1	2/1	1/1	1/1,4
Contribution relative aux FPI	> 60 %	< 10 %	< 5 %	20 %
Incidence globale des FPI : 3/100.000 habitants/an				
Prévalence globale des FPI : 20-30/100.000 habitants/an				

### L'examen clinique

Celui-ci révèle généralement un murmure vésiculaire rude avec parfois des craquements inspiratoires aux deux bases traduisant un certain degré d'exsudation intra-alvéolaire. Dans les formes chroniques, l'hippocratisme digital est présent une fois sur deux. Les signes d'insuffisance cardiaque droite (suite à l'HTA pulmonaire secondaire) et la cyanose sont tardifs.

L'examen permet également d'exclure certaines étiologies potentiellement patentes comme certaines connectivites.

### La radiographie standard

La radiographie de thorax montre le plus souvent un infiltrat interstitiel linéaire ou réticulaire prédominant aux bases, et s'accroissant parallèlement à la progression de la maladie. Une opacité de fond (*ground glass*) signe la présence d'un exsudat alvéolaire que l'on observe dans les maladies précoces.

### Les épreuves fonctionnelles respiratoires

Les EFR confirment l'atteinte de l'interstitium par la mise en évidence d'un bloc alvéolo-capillaire (diminution de la DLCO et en particulier du rapport DLCO/VA encore appelé coefficient de diffusion) et d'un syndrome res-

trictif (diminution de tous les volumes pulmonaires et indice de Tiffeneau normal).

A ce stade, le diagnostic suspecté par l'anamnèse et les examens ci-dessus doit être confirmé par d'autres investigations.

#### *La tomodensitométrie thoracique à haute résolution*

Celle-ci non seulement confirmera le diagnostic de FPI mais donnera aussi une orientation quant au type d'entité anatomopathologique. Dans l'UIP, la TDM-HR montre des densités linéaires irrégulières et des images en nid d'abeille (épaississement important des septa par la fibrose), prédominant dans les régions basales et sous-pleurales (fig. 5). Quand ces modifications sont présentes dans un contexte clinique cohérent, le diagnostic d'UIP est posé de façon correcte dans 85 à 90 % des cas.

Quant aux patients atteints de DIP, AIP ou NSIP, les modifications principales consistent en opacités diffuses sous forme de condensations ou d'images en verre dépoli (*ground glass pattern*). Elles reflètent un degré plus ou moins important d'inflammation interstitielle ou intra-alvéolaire (fig. 3). Ces caractéristiques scanographiques sont peu spécifiques. Par conséquent, à l'inverse de l'UIP, des biopsies pulmonaires doivent être réalisées pour distinguer ces différentes entités entre elles (1).

#### *La bronchoscopie*

Les biopsies transbronchiques ne fournissent pas des fragments pulmonaires de taille suffisante pour distinguer les différentes formes de FPI (4). Par contre, elles peuvent exclure des

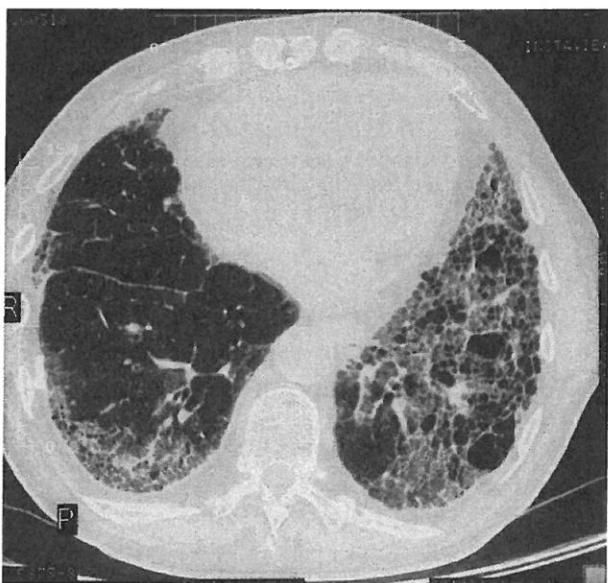


Fig. 5. TDM : dégénérescence fibrokystique du parenchyme pulmonaire donnant naissance à une image en nid d'abeille dans le cadre d'une UIP.

pathologies dont le diagnostic peut être fait sur des petits fragments pulmonaires comme une sarcoïdose, une alvéolite allergique extrinsèque (AAE), une lymphangite carcinomateuse ou un lymphome. Cet intérêt n'est pas négligeable chez les patients qui refusent une biopsie chirurgicale ou chez qui le risque opératoire est trop élevé, notamment à cause d'une fonction respiratoire trop altérée.

L'analyse cytologique du lavage bronchoalvéolaire permet d'orienter le diagnostic (8). Dans l'UIP, la cellularité globale est peu augmentée, mais la proportion des neutrophiles et des éosinophiles est accrue. Dans la NSIP par contre, on observe une élévation marquée de la cellularité totale, en bonne partie liée à une augmentation nette de la lymphocytose alvéolaire dont le rapport CD4/CD8 est abaissé. Tout comme dans l'UIP, il y a aussi un accroissement de la proportion de neutrophiles et d'éosinophiles. De plus, la probabilité de réponse au traitement varie en fonction de la composition cellulaire du lavage bronchoalvéolaire (9) (vide infra).

#### *La biopsie chirurgicale*

Celle-ci s'effectue de plus en plus par thoracoscopie aux dépens de la thoracotomie pour des raisons évidentes. Elle donne un diagnostic de certitude : la classification est basée sur des critères anatomopathologiques comme la nature, la distribution et l'intensité de l'inflammation et de la fibrose, critères qui ne sauraient être appréciés que sur une biopsie de bon volume (4). Cependant, différentes études montrent que les cliniciens se contentent, dans la plupart des cas, de la TDM ou de la bronchoscopie pour poser leur diagnostic. En effet, en moyenne seul un diagnostic de FPI sur dix a bénéficié d'une biopsie chirurgicale (5).

## TRAITEMENT ET PRONOSTIC

La corticothérapie constitue le traitement étiologique généralement utilisé dans les FPI. Il n'y a pas de consensus quant au dosage et à la durée du traitement, même si dans les séries les plus récentes (1), la dose de 1 à 2 mg/kg/j de prednisone est le plus souvent utilisée. La réponse à ce traitement est très variable d'un patient à l'autre et peut être appréciée par l'étude de l'imagerie thoracique, des EFR et du LBA, réalisés tous les 2-3 mois. Plusieurs facteurs sont associés à une plus grande probabilité de réponse à la corticothérapie : une entité histologique autre que l'UIP (65 % de réponse dans les DIP contre 11,5 % dans l'UIP, tableau IV), un LBA riche en lym-

TABLEAU IV. DONNÉES PRONOSTIQUES DES FPI (4, 10).

	UIP	DIP	AIP	NSIP
Mortalité	68 %	27 %	62 %	11 %
Survie médiane des patients décédés de FPI	5 à 6 ans	12 ans	1 à 2 mois	17 mois
Réponse aux corticoïdes	Faible	Bonne	faible	Bonne
Possibilité de récupération complète	Non	Oui	Oui	Oui

phocytes et pauvre en éosinophiles (9), un jeune âge, une maladie d'apparition récente et peu sévère (selon le degré de dyspnée, les EFR et la radiographie de thorax) (1).

Il est recommandé d'ajouter d'autres agents immunosuppresseurs comme l'azathioprine (3 mg/kg/j) ou la cyclophosphamide (100 mg/j) chez les patients ne répondant pas de façon évidente aux corticoïdes. En outre, chez certains patients âgés (par exemple, en cas d'UIP, de contre-indication aux corticoïdes ...), la colchicine, ayant relativement peu d'effets secondaires, peut être préférée à la prednisone. La posologie recommandée dans cette indication est de 0,5 mg, une à deux fois par jour.

La greffe pulmonaire est actuellement le meilleur traitement (73 % de survie à un an pour l'ensemble des FPI) mais ne s'adresse qu'aux personnes jeunes et exemptes d'autre pathologie (notamment sans altération cardiaque avancée). Le manque de donneurs est aussi un facteur limitant ce traitement.

Malgré les différents traitements mis à notre disposition, le pronostic des FPI reste sombre (tableau IV) avec une survie médiane estimée à 3 à 6 ans pour l'ensemble des patients. Les décès résultent principalement de défaillance respiratoire et de décompensation cardiaque droite, plus rarement d'embolie pulmonaire, d'infection respiratoire ou de cancer pulmonaire dont l'incidence est augmentée chez ces patients (11). La décision de traiter telle ou telle personne atteinte reste difficile à prendre : la morbidité et la mortalité attribuables aux traitements immunosuppresseurs étant substantielles par rapport à leur bénéfice aléatoire. Cette décision devra être pondérée en fonction de l'âge du patient, la sévérité des symptômes, la vitesse de progression de la maladie, le type histologique et les effets secondaires du traitement.

## CONCLUSION

Les fibroses pulmonaires idiopathiques sont des affections pour lesquelles l'histopathologie est particulièrement importante, non seulement pour le diagnostic précis de la maladie, mais surtout pour l'évaluation du pronostic, et de la

réponse au traitement. Quoi qu'il en soit, nous devons pour l'instant nous contenter de stabiliser les patients, l'absence de détérioration clinique étant actuellement un but thérapeutique acceptable pour cette affection de sombre pronostic.

## RÉFÉRENCES

- Ryu JH, Colby TV, Hartman TE.— Idiopathic pulmonary fibrosis : current concepts. *Mayo Clin Proc*, 1998, **73**, 1085-1101.
- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al.— The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, **150**, 967-972.
- Liebow AA.— Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res*, 1975, **8**, 1-31.
- Katzenstein A-LA, Myers JL.— Idiopathic pulmonary fibrosis : clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, **157**, 1301-1315.
- Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, et al.— British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis : current presentation and initial management. *Thorax*, 1997, **52**, 38-44.
- Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al.— Prognostic significance of histopathological subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, **157**, 199-203.
- Egan JJ, Hasleton PS.— Cryptogenic fibrosing alveolitis, diagnosis and treatment. *Hosp Med*, 1998, **59**, 364-368.
- Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al.— Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis : comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J*, 1998, **12**, 1010-1019.
- Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, et al.— Idiopathic pulmonary fibrosis : pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis*, 1987, **135**, 696-704.
- Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al.— Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med*, 1978, **298**, 801-809.
- Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al.— Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*, 1980, **35**, 496-499.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. P. Bartsch, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.