

# CONFRONTATION ANATOMO-CLINIQUE

## Dyspnée progressive chez un homme de 58 ans

T. WEBER (1)(2), R. BROUX (1), F. DAMAS (3), L. DE LEVAL (4), J. BONIVER (5), G. HERMANS (6)

**RÉSUMÉ :** La fibrose pulmonaire idiopathique et les fibroses pulmonaires associées aux maladies systémiques sont les pneumopathies interstitielles les plus fréquentes. Elles évoluent lentement et irrémédiablement vers l'insuffisance respiratoire terminale. Elles peuvent également se compliquer d'une insuffisance respiratoire aiguë sévère et l'admission en réanimation peut se discuter. Malgré la ventilation mécanique invasive, les traitements antibiotiques et immunosuppresseurs, l'issue est presque toujours fatale. Le cas de ce patient permet d'illustrer l'évolution rapidement péjorative d'une fibrose pulmonaire idiopathique (UIP) et d'en discuter les principales causes.

### HISTOIRE CLINIQUE

A.H. âgé de 58 ans, consulte pour majoration progressive d'une dyspnée d'effort (stade II) depuis 1 an. Il se plaint également d'une discrète toux sèche à la respiration profonde.

Le frère du patient est décédé récemment à l'âge de 60 ans d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante liée à une fibrose pulmonaire après deux ans d'évolution. Sa radiographie thoracique montrait une atteinte interstitielle diffuse prédominant dans les régions sous-pleurales. Le bilan biologique montrait des anticorps anti-DNA et un facteur rhumatoïde positifs. La bronchofibroscopie et le lavage bronchoalvéolaire n'étaient pas contributifs. Il n'y avait pas eu de biopsie chirurgicale. Un traitement par corticostéroïdes n'avait eu aucune efficacité.

C'est dans ce contexte familial que le patient subit une radiographie thoracique qui montre une atteinte interstitielle prédominant aux bases (Figure 1) et superposable à celle de son frère. A l'examen clinique, le patient est eupnéique au repos avec des paramètres hémodynamiques corrects et une coloration normale. Il pèse 80 kg et mesure 175 cm. On note un hippocratisme digital d'apparition récente. Les tons cardiaques sont purs. On ausculte des crépitations en fin d'inspiration (type « velcro ») sur un travers de main aux deux bases pulmonaires. La saturation artérielle en oxygène au repos et à l'air ambiant est de 94 %.

Le patient est enseignant et toujours en activité. Il a fumé 1 paquet de cigarettes par jour

### ANATOMO-CLINICAL CONFRONTATION : IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

**SUMMARY :** Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary fibrosis associated with systemic diseases are the most frequent diffuse interstitial pulmonary diseases. They slowly but irrevocably progress towards terminal respiratory failure. They can also be complicated by severe acute respiratory failure and admission in the intensive care unit can be discussed. Despite invasive mechanical ventilation, anti-infectious and immunosuppressive treatments, the disease carries a high mortality rate. We report and discuss the case of a patient with idiopathic pulmonary fibrosis (UIP) who underwent rapid clinical deterioration.

**KEYWORDS :** *Pulmonary fibrosis - Interstitial pneumopathy - Respiratory failure - Mechanical ventilation - Intensive care - Mortality*



Fig. 1. Radiographie pulmonaire.

pendant 15 ans et a arrêté il y a 23 ans. L'anamnèse ne révèle pas d'antécédents pulmonaires avant l'histoire actuelle, pas d'allergies, d'infections ou d'exposition chronique à un toxique, pas de rhumatisme inflammatoire, pas de reflux gastro-oesophagien symptomatique, ni de prise régulière de médicaments. Un bilan cardiologique récent (avec échographie cardiaque) ne montrait pas d'hypertension artérielle pulmonaire.

Le bilan fonctionnel respiratoire montre un syndrome restrictif pur déjà marqué avec une capacité vitale à 70 % de la normale et une capacité pulmonaire totale à 63 % de la normale. Le rapport VEMS/CV est normal et le KCO également à 89 %. Le scanner thoracique montre des opacités diffuses en verre dépoli et un aspect de fibrose sous-pleurale périphérique diffuse bilatérale prédominant dans les régions basales avec évolution kystique de type « rayons de miel ». L'aspect évoque une fibrose pulmo-

(1) Médecin spécialiste, Service de Pneumologie, CHR Citadelle, Liège (2) Médecin spécialiste, Service des Soins Intensifs ; CHR Citadelle, Liège (3) Chargé de cours, Service d'Anesthésie-Réanimation, C.H.R. Citadelle, Liège ; (4) Chercheur qualifié du F.N.R.S., (5) Professeur ordinaire, (6) Consultant, Département d'Anatomie Pathologique, C.H.U. Sart-Tilman, Liège.

naire idiopathique (Usual Interstitial Pneumonia, UIP) sans en être pathognomonique.

Le bilan biologique est peu parlant.

Le sang complet, les tests hépatiques, la fonction rénale, l'ionogramme et les tests thyroïdiens sont sans particularités. La vitesse de sédimentation et la CRP sont normales. Le facteur rhumatoïde est négatif. Le taux d' $\alpha$ 1-antitrypsine est à la limite inférieure de la normale. Le taux d'angiotensine convertase est normal. Les anticorps anti-DNA, ENA, anti-nucléaires et les ANCA sont négatifs. Les taux d'IgG, d'IgA et d'IgM sont normaux. La fibroscopie bronchique est normale. Le lavage bronchoalvéolaire montre 80 % de macrophages, 4 % de lymphocytes, 6 % de neutrophiles, 1 % d'éosinophiles. Le rapport T4/T8 est de 2,54. Les prélèvements bactériologiques classiques et la recherche de BK sont négatifs. L'analyse cytologique montre une légère surcharge graisseuse au niveau macrophagique. Le patient bénéficie également d'une épreuve d'effort cardio-pulmonaire (ergospirométrie). Il réalise un effort maximum de 125 watts atteignant ainsi 90 % de la fréquence cardiaque théorique maximale. La VO<sub>2</sub>max. est de 17.5 ml O<sub>2</sub>/kg/min, soit 62 % de la valeur prédite. On observe une désaturation significative en fin d'effort.

Vu les antécédents collatéraux et l'importance de l'atteinte fonctionnelle, on réalise une biopsie chirurgicale (Figure 2). On y observe une atteinte parenchymateuse hétérogène. Certaines zones, en particulier sous-pleurales, présentent des remaniements architecturaux importants : on note des foyers prolifératifs fibroblastiques interstitiels, associés à un léger infiltrat inflammatoire et une fibrose plus dense par endroits, avec transformation kystique des espaces

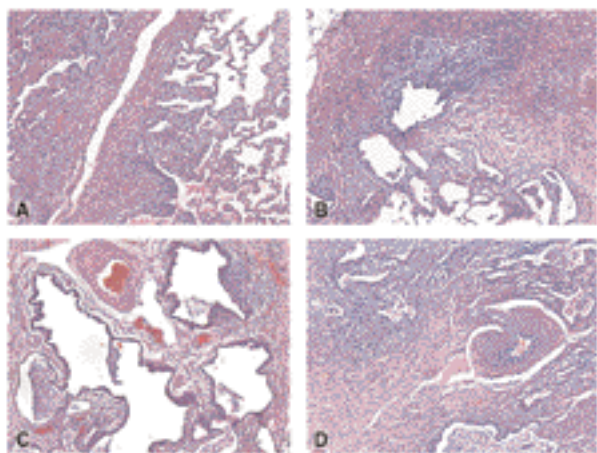


Fig. 2. Biopsie pulmonaire chirurgicale : fibrose pulmonaire de distribution hétérogène (A), nappes fibreuses diffuses (B), transformation kystique des espaces aériques (C), épaississements vasculaires et hyperplasie épithéliale (D) (hématoxyline-éosine, grossissements originaux x 100).

aériques. On observe également une hyperplasie de l'épithélium pneumocytaire, par endroits atypique, et des altérations marquées des parois artériolaires. L'aspect histologique est celui d'une pneumonie interstitielle fibrosante et mutilante qui est typique des fibroses pulmonaires idiopathiques (Usual Interstitial Pneumonia, UIP). L'intensité des lésions vasculaires évoque en outre la possibilité d'une maladie systémique de type sclérodémie.

En raison de ce dernier élément, on complète le bilan à la recherche de signes de sclérodémie. La capillaroscopie est négative. Une gastroscopie montre une oesophagite de grade I (confirmée à la biopsie) évoquant un reflux pathologique avec ébauche de hernie hiatale et béance cardiaque modérée. Le radio-cinéma de l'œsophage montre des troubles de contractilité au niveau des deux tiers inférieurs de l'œsophage avec épisodes de reflux gastro-œsophagien massifs et répétés, mais la manométrie œsophagienne ne montre pas de dyskinésie œsophagienne significative.

En conclusion de cette exploration, le patient présente un tableau clinique et anatomo-pathologique très évocateur d'une fibrose pulmonaire idiopathique (usual interstitial pneumonia, UIP). Il a également un reflux gastro-œsophagien marqué, mais sans éléments extrapulmonaire ou biologique signant une collagénose associée.

En fonction du diagnostic, de l'atteinte fonctionnelle et de la similitude avec le cas de son frère dont l'évolution a été rapidement fatale malgré un essai de traitement par corticoïdes, un avis est demandé dans un centre de transplantation pulmonaire. Malgré la corticorésistance rencontrée chez le frère et la notion de diagnostic probable d'UIP généralement réfractaire à la corticothérapie, il est convenu de tenter un traitement classique associant une corticothérapie à doses immunosuppressives avec évaluation proposée à 3 mois. Le traitement initial comprend 1 mg/kg/j de méthylprednisolone par voie orale pendant 1 mois puis 0,75 mg/kg/j pendant 1 mois et enfin 0,5 mg/kg/j pendant 1 mois avec adjonction à ce stade d'azathioprine à 1 puis 2 mg/kg/jour par voie orale. Il reçoit également une couverture par pantoprazole 40 mg/j pendant 1 mois, puis 20 mg/jour par la suite. On propose un régime limité en NaCl et en hydrates de carbone et des suppléments de potassium et de magnésium.

Une première évaluation en consultation après 6 semaines de traitement montre une dyspnée stable, mais une fonte musculaire importante malgré des exercices physiques d'entretien réguliers avec perte pondérale de 7 kg. La radio-

graphie thoracique est stable. La biologie est banale.

Trois mois plus tard, le patient est admis aux urgences pour insuffisance respiratoire aiguë. Quatre jours avant l'admission, il a développé des signes cliniques d'infection des voies respiratoires supérieures. L'infection s'est rapidement étendue aux voies respiratoires inférieures avec toux et expectorations purulentes. Le médecin traitant a réalisé un prélèvement d'expectorations puis l'a traité empiriquement, comme cela avait été convenu, par association orale d'amoxicilline et d'acide clavulanique. La culture d'expectoration a mis en évidence du *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline.

A l'admission, le patient est dyspnéique au repos et la SpO<sub>2</sub> à l'air ambiant est de 85 %. Il n'a plus de fièvre, la pression artérielle est de 120/80 mm Hg et la fréquence cardiaque est de 102/min. L'auscultation cardiaque ne révèle pas de souffle et l'auscultation pulmonaire montre des crépitations de type « velcro » au niveau des deux bases sur deux travers de mains. La biologie sanguine décèle un syndrome inflammatoire (CRP : 33,2 mg/dl, fibrinogène : 6,9 g/dl). La radiographie thoracique montre un syndrome interstitiel sans foyer individualisé.

Le patient est transféré en pneumologie, mais son état clinique se dégrade rapidement et il doit être admis le lendemain aux soins intensifs car l'insuffisance respiratoire s'est encore aggravée et on note des phases de désaturation importante. Vu le pronostic sombre associé à la ventilation invasive chez les patients souffrant d'UIP, il est d'abord traité par ventilation non invasive (VNI) en espérant que le traitement antibiotique permettra de juguler l'infection et de passer cette phase critique. Malheureusement, après 5 jours de VNI, il doit être intubé et ventilé avec de hautes concentrations d'O<sub>2</sub>. Il est placé sous 20 ppm de NO, inhalé ce qui permet de réduire la FiO<sub>2</sub> de 100 % à 60 %.

On réalise un lavage bronchoalvéolaire qui montre 180 globules blancs par mm<sup>3</sup> et une neutrophilie à 82 %. Il y a moins d'1 % de neutrophiles infectés. En retenant néanmoins l'hypothèse d'une infection, mais en n'excluant pas une poussée de fibrose pulmonaire, on réduit le traitement immunosuppresseur tout en élargissant le spectre antibiotique. Comme l'hypoxémie est très sévère, on réalise une échographie cardiaque par voie transoesophagienne à la recherche d'un shunt intracardiaque. L'examen ne met pas en évidence de shunt, mais plutôt une dilatation des cavités droites et un complément d'exploration par échographie transthoracique indique une hypertension artérielle pulmonaire

significative (PAP systolique à 64 mm Hg) qui n'était pas présente avant la dégradation. Il est bien entendu difficile de démontrer la présence d'une maladie thromboembolique, car l'instabilité du patient empêche tout transport et, notamment, la réalisation d'un angioscan pulmonaire.

Malheureusement, le patient ne va pas s'améliorer et va rester dépendant de hautes concentrations d'oxygène et de NO. Après 4 semaines de traitement et en l'absence d'évolution et de perspectives d'amélioration, on décide de pratiquer en accord avec la famille une limitation de traitement; le patient décède.

## DISCUSSION

Le cas de ce patient est un exemple de fibrose pulmonaire idiopathique (UIP pour les Anglo-Saxons, Usual Interstitial Pneumonia) (pneumopathie interstitielle « usuelle ») caractérisée ici par une évolution clinique très rapidement progressive et péjorative. Il permet d'illustrer deux notions importantes en matière de pneumopathie interstitielle diffuse. D'une part, l'importance d'un diagnostic anatomo-pathologique précis au départ qui permet de définir un pronostic et de choisir l'approche thérapeutique recommandée à l'heure actuelle (1, 2). D'autre part, on retrouve la notion du pronostic extrêmement sévère du patient souffrant d'UIP qui doit être admis aux soins intensifs en insuffisance respiratoire aiguë.

La fibrose pulmonaire idiopathique (UIP) est la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Les pneumopathies interstitielles au sens large sont des entités anatomo-cliniques caractérisées cliniquement par un syndrome restrictif avec infiltrats radiologiques diffus et bilatéraux et histologiquement par une inflammation survenant uniquement ou préférentiellement dans l'interstitium pulmonaire. L'évolution peut se faire vers une fibrose pulmonaire diffuse. On rencontre des formes aiguës et des formes chroniques. Les étiologies sont multiples et très variées. Elles sont définies dans seulement 30 % des cas. Dans les autres cas, l'étiologie ne peut pas être déterminée et on parle alors de formes idiopathiques. Il s'agit donc d'une pathologie très complexe et mal expliquée, pour laquelle de nombreuses appellations et classifications ont été utilisées dans la littérature. La classification internationale actuelle (1), qui découle de celle établie initialement par Liebov (1969), reconnaît sept formes de pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques définies par des aspects histologiques particuliers associés à une présentation clinique



et/ou radiologique plus ou moins caractéristiques (Tableau I). L'UIP se distingue des autres formes de pneumopathie interstitielle idiopathique par son type d'évolution et son mauvais pronostic (2). La survie médiane après le diagnostic est d'environ 4 à 6 ans. Il est donc d'importance primordiale que le diagnostic soit posé de façon appropriée et certaine. Typiquement, l'UIP affecte des adultes entre 40 et 60 ans. Les premiers symptômes sont une dyspnée d'apparition progressive et au début d'évolution insidieuse. Certains patients présentent un hipocratisme digital. Les anomalies radiologiques sont bilatérales et symétriques, prédominant aux bases pulmonaires et dans les régions sous-pleurales. Il s'agit d'opacités linéaires, parfois accompagnées d'opacités en verre dépoli et d'une dégénérescence kystique dite «en rayon de miel», généralement mieux visualisée sur les clichés tomodynamométriques en haute résolution que sur les radiographies standards. Cette présentation clinique et radiologique, évocatrice de l'UIP, n'en est pas spécifique. L'examen anatomo-pathologique d'une biopsie pulmonaire chirurgicale est, dans la plupart des cas, indispensable au diagnostic, non seulement pour mettre en évidence les critères histologiques caractéristiques de l'UIP mais aussi pour exclure une pathologie spécifique pouvant se manifester cliniquement et/ou radiologiquement de manière similaire à l'UIP, par exemple une pneumoconiose (asbestose), une sarcoïdose, une histiocy-

tose de Langerhans, une alvéolite allergique, une maladie systémique ou même un processus néoplasique.

L'hypothèse qui a prévalu pendant longtemps concernant la pathogénie des fibroses pulmonaires idiopathiques est celle d'un processus inflammatoire chronique à l'origine d'altérations du parenchyme pulmonaire et d'une fibrose secondaire. Or, dans les modèles expérimentaux animaux de fibrose pulmonaire, l'inflammation n'est pas un élément dominant des lésions et, du point de vue clinique, les médications anti-inflammatoires sont généralement d'un intérêt limité. L'hypothèse pathogénique proposée plus récemment postule que l'altération initiale serait un dommage épithélial alvéolaire, et qu'au cours du processus de réparation se produirait une activation fibroblastique à l'origine de l'élargissement interstitiel, puis de la fibrose par synthèse de matrice extracellulaire (9).

La fibrose pulmonaire idiopathique (UIP) évolue donc lentement mais irrémédiablement vers l'insuffisance respiratoire terminale. L'évolution peut également se compliquer d'une insuffisance respiratoire aiguë dont l'étiologie n'est pas toujours évidente. Malgré la ventilation mécanique, le malade décède le plus souvent en dépit des traitements immunosuppresseurs et antibiotiques (3, 4, 5, 6, 7). La prise en charge en réanimation et le rôle de la ventilation mécanique dans le traitement des décom-

TABLEAU I – EXTRAIT ET ADAPTÉ À PARTIR DE LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES (D'APRÈS AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY INTERNATIONAL. MULTIDISCIPLINARY CONSENSUS CLASSIFICATION OF THE IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS. AM J RESPI CRIT CARE MED 2002 ;165 (2) : 277-304.)

<i>Pattern histopathologique</i>	<i>Diagnostic clinique</i>	<i>Radiographie</i>
UIP Usual Interstitial Pneumonia	IPF (Idiopathic Pulmonary Fibrosis) Fibrose pulmonaire idiopathique	Fibrose en «rayons de miel» basale
NSIP Non Specific Interstitial Pneumonia	NSIP (Non Specific Interstitial Pneumonia) Pneumonie interstitielle non spécifique	Opacités en «verre dépoli» et réticulaires
DIP Desquamative Interstitial Pneumonia	DIP (Desquamative Interstitial Pneumonia) Pneumonie interstitielle desquamative	Opacités en «verre dépoli»
LIP Lymphoid Interstitial Pneumonia	LIP (Lymphoid Interstitial Pneumonia) Pneumonie interstitielle lymphoïde	Opacités réticulaires et nodules
OP Organizing Pneumonia	COP (Cryptogenic Organizing Pneumonia) Pneumonie cryptogénétique en voie d'organisation	Consolidations bilatérales en nappes
RB Respiratory Bronchiolitis	RB-ILD (Respiratory Bronchiolitis-associated Interstitial Lung Disease) Bronchiolite respiratoire associée à une maladie interstitielle pulmonaire	Epaississement des parois bronchiques Opacités en «verre dépoli»
DAD Diffuse Alveolar Damage	AIP (Acute Interstitial Pneumonia) Pneumonie interstitielle aiguë	Opacités en «verre dépoli» progressives et diffuses

pensations respiratoires aiguës des patients souffrant d'UIP n'ont été que récemment décrits (6). La cause de la décompensation respiratoire aiguë n'est souvent pas clairement identifiée (8). La cause la plus fréquente (39 %) est la progression de l'atteinte interstitielle qui peut être brutale. Les infections à germes communautaires ou à virus communs peuvent également être responsables de l'insuffisance respiratoire aiguë. L'association de la fibrose et des traitements immunosuppresseurs augmente le risque d'infection pulmonaire. Du fait de leur mobilité réduite, les patients souffrent également de maladies thromboemboliques pulmonaires qui restent difficiles à diagnostiquer. L'insuffisance cardiaque est responsable du décès de 25 % des patients et peut entraîner des décompensations aiguës. Les pneumothorax et les pneumomédiastins sont relativement rares. Enfin, une myopathie aiguë secondaire à la prise de stéroïdes peut entraîner une décompensation respiratoire.

Dans ce cas, on a d'abord considéré qu'il s'agissait d'une infection broncho-pulmonaire. Mais, malgré un traitement antibiotique ciblé puis à spectre plus élargi et la réduction du traitement immunosuppresseur, il n'y a pas eu d'amélioration. De même, la tentative de ventilation non invasive (VNI) s'est soldée par un échec. On a démontré que même si la VNI permet rarement d'éviter l'intubation et le décès, il y a un bénéfice dans les cas où la décompensation respiratoire est déclenchée par un processus rapidement réversible. Vu la mortalité très élevée associée à l'admission en soins intensifs d'une UIP en insuffisance respiratoire aiguë, il convient de fixer des objectifs thérapeutiques raisonnables.

## RÉFÉRENCES

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International. Multidisciplinary Consensus.— Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **165**, 277-304.
2. American Thoracic Society.— Idiopathic Pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment, International consensus statement, American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **161**, 646-664.
3. Stern JB, Mal H, Groussard O, et al.— Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest*, 2001, **120**, 213-219.
4. Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P.— Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med*, 2001, **27** ; 1868-1874.
5. Blivet S, Philit F, Sab JM, et al.— Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest*, 2001, **120**, 209-212.
6. Nava S, Rubini F.— Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*, 1999, **54**, 390-395.
7. Saydan G, Islam A, Afessa B, et al.— Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **166**, 839-842.
8. Panos RJ, Mortenson RL, Nicolli SA, et al.— Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : causes and assessment. *Am J Med*, 1990, **88**, 396-404.
9. Selman M, King TE, Pardo A.— Idiopathic pulmonary fibrosis : prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*, 2001, **134**, 136-151.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Thierry Weber, services des soins intensifs et de pneumologie, CHR de la Citadelle, Boulevard du XII<sup>e</sup> de ligne, 4000 Liège