

COMMUNICATION

Fibrose pulmonaire idiopathique : progrès étiologiques, diagnostiques, et thérapeutiques

MOTS-CLÉS : FIBROSE PULMONAIRE. TABAGISME. EMPHYSÈME PULMONAIRE. MUTATIONS. DIAGNOSTIC PRÉCOCE. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX.

Idiopathic pulmonary fibrosis : advances in etiology, diagnosis and treatment

KEY-WORDS : PULMONARY FIBROSIS. SMOKING. PULMONARY EMPHYSEMA. MUTATIONS. EARLY DIAGNOSIS. DRUG THERAPY.

Jean-François CORDIER *

L'auteur déclare avoir perçu des honoraires d'Intermune et Boehringer pour participation comme orateur à des symposiums et réunions scientifiques nationaux et internationaux.

RÉSUMÉ

La fibrose pulmonaire idiopathique débute après 60 ans, avec une prédominance masculine, par une dyspnée d'effort progressive. La médiane de survie des patients est de l'ordre de 3 ans après le diagnostic. Apparue au milieu du siècle dernier, la maladie est liée au tabagisme. Des mutations des gènes des protéines du surfactant et du complexe télomérase peuvent, rarement, en être la cause. Des critères diagnostiques internationaux fondés sur l'histopathologie et la tomodensitométrie permettent d'établir un diagnostic certain, probable, ou possible. Des traitements récents (pirfénidone, nintedanib) ont fait la preuve d'un bénéfice. Ces progrès thérapeutiques rendent nécessaire un diagnostic plus précoce de la maladie, fondé notamment sur la présence de râles crépitants de type Velcro à l'auscultation, ou d'opacités interstitielles en tomodensitométrie lors du dépistage du cancer bronchique.

SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis usually develops after 60 years of age, especially in men, leading to progressive exercise dyspnea. Median survival is about 3 years after diagnosis.

* Centre de référence des maladies pulmonaires rares, Service de Pneumologie, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Louis Pradel, Université Lyon 1, UMR754, 69677 Lyon (Bron), Cedex ; email : jean-francois.cordier@chu-lyon.fr

Tirés à part : Professeur Jean-François CORDIER, même adresse

Article reçu le 20 juin 2014, accepté le 20 octobre 2014

This disease emerged in the middle of the last century and is linked to smoking. Mutations of genes encoding surfactant proteins and the telomerase complex may occasionally be present. International diagnostic criteria based on histopathology and computed tomography (CT) define the diagnosis as definite, probable or possible. Recent treatments (pirfenidone and nintedanib) have proven beneficial. Therapeutic advances warrant earlier diagnosis, based on Velcro crackles on pulmonary auscultation or interstitial opacities on CT screening for lung cancer.

INTRODUCTION

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Maladie fibro-proliférative irréversible, limitée aux poumons, elle survient en général après 60 ans, avec une prédominance masculine.

Son incidence est en augmentation, sans que l'on sache ce qui revient respectivement à une augmentation réelle d'incidence et à une amélioration du diagnostic. Sa prévalence a été estimée en Europe entre 1,25 et 23,4 cas/100 000 personnes [1].

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES ET FIBROGÈNESE

Une maladie liée au tabagisme et à l'âge

La FPI est une maladie relativement récente [2]. Les pneumonies chroniques, décrites par Jean-Martin Charcot [3] et William Osler [4] à la fin du siècle dernier ne correspondaient aucunement à la FPI, mais résultaient de l'évolution chronique d'une pneumonie aiguë. Les cliniciens et anatomopathologistes du début du xx^e siècle [5] auraient sans aucun doute décrit les lésions pulmonaires en rayon de miel caractéristiques de la FPI s'ils l'avaient rencontrée à l'autopsie, dont la pratique était alors très fréquente.

En fait, ce n'est qu'à partir des années 1950 que furent décrites des pneumopathies interstitielles au sein desquelles la fibrose pulmonaire idiopathique, dont le substratum histopathologique est la *pneumopathie interstitielle commune (PIC)*, fut progressivement individualisée [6].

Le tabagisme est un facteur de risque majeur de la FPI [7]. L'épidémie de tabagisme, qui avait débuté à la fin du xix^e siècle, s'est développée rapidement pendant la première guerre mondiale, au cours de laquelle des cigarettes furent fournies gratuitement aux soldats. Le tabagisme entraîna le développement du cancer du poumon (auparavant rare), comme le prouva une enquête de mortalité des médecins britanniques en 1954 [8], et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [9] constituant maintenant un problème de santé publique majeur au plan mondial. La FPI peut être considérée aujourd'hui comme la 3^e maladie respiratoire liée au tabagisme.

Le vieillissement est un facteur de développement de la FPI [10]. L'âge médian des patients atteints est de 65-70 ans. Devant une pneumopathie interstitielle idiopathique, un âge supérieur à 70 ans est prédictif de FPI, alors que ce diagnostic est très improbable avant 50 ans [2]. Il est surprenant que la plupart des études expérimentales de fibrose pulmonaire (par bléomycine intra-trachéale) aient été conduites chez des rongeurs de 6-12 semaines, soit l'équivalent d'humains de 10-12 ans [11]. Une étude comparative chez des souris jeunes (8-12 semaines) et âgées (52-54 semaines) a montré que les souris mâles âgées développaient une fibrose plus grave, avec une mortalité plus élevée, que les souris femelles âgées, et que les souris jeunes mâles développaient plus de fibrose que les souris femelles quel que soit leur âge, suggérant ainsi que l'âge plus élevé et le sexe mâle favorisent la fibrose dans ce modèle animal [12].

Reflux gastro-œsophagien et fibrose pulmonaire

Le rôle pathogène du reflux gastro-œsophagien dans la FPI, suspecté depuis une quinzaine d'années [13], semble maintenant démontré. Ce reflux est souvent silencieux, sans signes francs de brûlures gastriques ou de régurgitation [14, 15].

Une prévalence de hernie hiatale de près de 40 % en tomodynamométrie a été mise en évidence au cours de la FPI [16] (plus élevée qu'au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive ou de l'asthme).

Chez les patients avec reflux, l'exposition acide de l'œsophage proximal est plus élevée que chez les sujets sans fibrose [14]. La présence de pepsine et de sels biliaires dans le liquide de lavage alvéolaire, qui signe la micro-inhalation de liquide gastrique, a été observée chez une majorité de patients avec FPI [15], et lors des exacerbations de la maladie [17].

Le rôle du reflux gastro-œsophagien dans le développement de la FPI a été conforté par l'analyse des patients atteints de FPI asymétrique [18] : la fréquence du reflux gastro-œsophagien (62 %) et des exacerbations aiguës de la FPI (47 %) chez ces patients s'est avérée supérieure à celle des patients avec FPI symétrique (fréquences respectives de 31 et 17 %). De plus, la presque totalité des patients avec FPI asymétrique avaient l'habitude de s'endormir du côté où prédominait la fibrose.

La prise d'un traitement anti-reflux (inhibiteur de la pompe à protons, ou bloqueur du récepteur H₂ de l'histamine) a entraîné une moindre diminution de la capacité vitale pulmonaire à 30 semaines, et moins d'exacerbations de la FPI, par rapport aux patients n'ayant pas reçu ce traitement [19].

Des mesures telles qu'éviter de dormir à plat, limiter le volume des repas avant le coucher, éviter certains aliments et l'alcool sont conseillées. La chirurgie anti-reflux (fundoplicature de Nissen) chez des patients avec FPI en attente de transplantation pulmonaire s'est avérée sûre, et a permis une stabilisation des besoins en oxygène [20].

Pneumopathie interstitielle commune d'origine génétique

Des pneumopathies interstitielles familiales ont conduit à la découverte de mutations des gènes des protéines du surfactant alvéolaire pulmonaire (le plus souvent chez l'enfant), et des gènes du complexe de la télomérase (chez l'adulte).

Les mutations des gènes des protéines du surfactant portent principalement sur celui de la protéine C (*SFTPC*), moins fréquemment sur celui de la protéine B (*SFTPB*). Ces mutations, qui s'accompagnent le plus souvent de pneumopathies interstitielles néo-natales sévères, peuvent aussi être associées (*SFTPC*) à des PIC chez l'adulte [21, 22].

Les télomères, qui sont constitués de séquences répétitives d'acide désoxyribonucléique situées aux extrémités des chromosomes, protègent ces derniers de raccourcissements itératifs lors des divisions cellulaires. Le complexe enzymatique de la télomérase (*telomerase reverse transcriptase*, *TERT*, et *telomerase RNA*, *TR*) génère et protège les télomères. Des mutations de *TERT* et *TR* ont été mises en évidence chez 8 à 15 % des patients atteints de FPI familiale. Des mutations de télomérase sont présentes aussi dans la dyskératose congénitale (qui comporte une hyperpigmentation, une leucoplasie orale, une dystrophie des ongles), qui peut s'associer à une insuffisance médullaire sévère, une cirrhose du foie, un vieillissement prématuré (dont témoigne le blanchiment précoce des cheveux), et à une fibrose pulmonaire (à type de PIC, dans la majorité des cas, associée à une mutation de *TERT*) [23].

Outre les mutations ci-dessus, des polymorphismes du nucléotide rs 35705950 du promoteur du gène de la mucine 5B (*MUC5B*) sont associés à la PIC [24, 25, 26].

Fibrogenèse

La physiopathologie complexe [7] de la fibrogenèse ne sera pas développée ici en détails. En bref, le stade initial de la maladie se caractérise par des micro-agressions répétitives (fumée de cigarettes, virus) sur les pneumocytes de type I et II de l'épithélium alvéolaire. Des anomalies génétiques ou épigénétiques, un raccourcissement anormal des télomères favorisé par le vieillissement, une altération de la capacité de régénération cellulaire peuvent contribuer à cette phase initiale de la maladie [27, 7].

Après l'apoptose des cellules épithéliales alvéolaires, une augmentation de la perméabilité vasculaire pour le fibrinogène et la fibronectine entraîne la formation, par des myofibroblastes, d'une matrice conjonctive extra-cellulaire provisoire. Alors que, dans le processus normal de réparation des plaies, les myofibroblastes s'éliminent par apoptose avec un retour du tissu à la normale [28], dans la FPI, sous l'action de facteurs de croissance et de chimiokines, les fibroblastes pulmonaires (et ceux issus de la moelle osseuse) migrent vers les sites de micro-agression, se différenciant en myofibroblastes. Ces derniers, regroupés et produisant localement des dépôts de collagène, constituent les « foyers fibroblastiques » caractéristiques de

la FPI [28, 7]. Les espaces de parenchyme pulmonaire sain disparaissent progressivement, au profit d'une fibrose collagène extensive et mutilante.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET DIAGNOSTIC PRÉCOCE

Manifestations cliniques

La dyspnée d'effort, progressivement croissante, et une toux, non productive, sont les symptômes principaux de la maladie.

L'auscultation révèle des râles crépitants fins caractéristiques, prédominant aux bases pulmonaires [29], appelés râles Velcro car ils reproduisent le bruit caractéristique de bandes Velcro que l'on disjoint (par exemple sur le brassard à tension ou les chaussures de sport). Ces râles Velcro sont présents aussi au cours des autres pneumopathies interstitielles (notamment celles associées à la sclérodermie et à la polyarthrite rhumatoïde, ou l'asbestose).

Un hippocratisme digital est présent dans 40 à 75 % des cas [30].

Critères diagnostiques

Des recommandations internationales récentes [31] ont défini des critères diagnostiques de la FPI, qui sont fondés sur les caractéristiques cliniques, histopathologiques, et tomodensitométriques de la maladie. Le diagnostic bénéficie d'une concertation pluridisciplinaire réunissant cliniciens, anatomo-pathologistes, et radiologues. Ces recommandations internationales ont été traduites et adaptées par un groupe d'experts français [32]. La plupart des pneumologues français n'exerçant pas dans le Centre de référence national ou un Centre de compétences régional adressent leurs patients pour avis spécialisé dans ces centres, ou dans un centre universitaire [33].

Seule la biopsie par vidéo-chirurgie permet de disposer d'un matériel suffisant pour le diagnostic histopathologique. Elle comporte toutefois un risque excessif chez les patients âgés, au stade d'insuffisance respiratoire, ou ayant des co-morbidités graves. Des techniques de cryobiopsie par voie endoscopique sont en cours d'évaluation.

Les lésions anatomopathologiques de la FPI prédominent aux bases pulmonaires, réalisant, à un stade déjà avancé, un aspect caractéristique dit en « rayon de miel ». Caractéristiques également, les lésions histopathologiques de la FPI définissent le tableau de PIC qui comporte : une fibrose avec distorsion architecturale du parenchyme, avec ou sans rayon de miel, de distribution sous-pleurale et paraseptale prédominante ; une fibrose disséminée (laissant des espaces de parenchyme sain) ; la présence de foyers fibroblastiques ; et l'absence de signes (comme la présence de granulomes) suggérant un autre diagnostic. Ce tableau histopathologique de PIC n'est toutefois pas spécifique de la FPI : il peut en effet s'observer aussi au cours de connectivites (et en particulier de la polyarthrite rhumatoïde, plus rarement de la sclérodermie), et de pneumopathies d'hypersensibilité chroniques [34].

TABLEAU — Diagnostic anatomo-pathologique et tomодensitométrique de la fibrose pulmonaire idiopathique

	BIOPSIE PULMONAIRE CHIRURGICALE			
TOMODENSITOMETRIE	PIC	PIC probable	PIC possible	Fibrose inclassable
PIC	FPI	FPI	FPI	FPI
PIC possible	FPI	FPI	<i>RCP</i>	<i>RCP</i>
Non compatible avec PIC	<i>RCP</i>	Non FPI	Non FPI	Non FPI

PIC : pneumopathie interstitielle commune (histopathologique et/ou tomодensitométrique)

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique

RCP : nécessité de réunion de concertation pluri-disciplinaire pour statuer sur le diagnostic

Les anomalies parenchymateuses tomодensitométriques contribuant au diagnostic de pneumopathie interstitielle commune comportent : des opacités de prédominance sous-pleurale et basale (réticulations ou aspect en rayon de miel, avec ou sans bronchectasies de traction) (figure), et l'absence de signes incompatibles avec une pneumopathie interstitielle commune (tels qu'une prédominance à la partie supérieure et moyenne des poumons, ou des opacités étendues en verre dépoli). Les lésions en rayon de miel témoignent d'une maladie déjà évoluée.

La combinaison des critères histopathologiques et tomодensitométriques de PIC permet un diagnostic de FPI qualifiée de certaine, probable, ou possible (tableau). En l'absence de biopsie pulmonaire, seul un tableau tomодensitométrique de PIC certaine permet de porter avec certitude le diagnostic.

Phénotypes évolutifs et cliniques

L'évolutivité de la FPI varie d'un patient à l'autre. Chez la plupart d'entre eux, la progression de la maladie est lente et insidieuse, ce qui conduit à un diagnostic souvent trop tardif avec une fonction respiratoire déjà très altérée. Une forme de FPI d'évolution accélérée, d'un seul tenant, peut s'observer, principalement chez des fumeurs.

Les exacerbations aiguës de la FPI, qui surviennent dans 5 à 20 % des cas, sont caractérisées par la survenue brutale d'une détérioration rapidement progressive (en l'absence d'infection, de thromboembolie, de défaillance cardiaque). Le pronostic de ces exacerbations est particulièrement grave, avec une mortalité supérieure à 90 % à 6 mois. La FPI peut se révéler par une exacerbation.

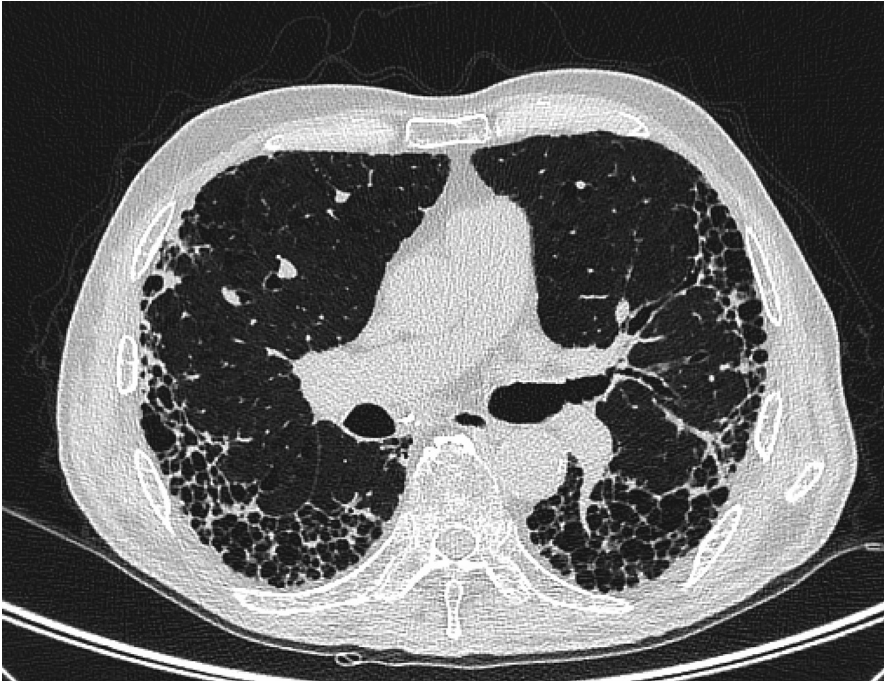


FIGURE. — Aspect tomodensitométrique en rayon de miel

Diagnostic précoce de la fibrose pulmonaire idiopathique

Les études ci-dessous, qui ont montré un bénéfice du traitement de la FPI avec la pirfénidone et le nintedanib [35], ont été réalisées chez des patients atteints d'une forme légère ou modérée de la maladie, a priori plus accessible au traitement. Malheureusement, une proportion importante de patients ont déjà, lors du diagnostic, une fonction respiratoire plus détériorée que celle retenue pour l'indication d'un traitement de pirfénidone. Le diagnostic précoce de la FPI devient donc une nécessité pour que le patient puisse bénéficier du traitement.

Les deux seuls moyens, actuels et réalistes, d'un diagnostic plus précoce de la FPI sont le dépistage par l'auscultation pulmonaire (qui révèle les râles crépitants fins de type Velcro) [36], et le dépistage tomodensitométrique accessoire au cours du dépistage du cancer bronchique [37].

La terminologie de râles Velcro, caractéristiques de la FPI [38] s'applique, à des râles crépitants fins, inspiratoires, de durée brève (5 ms), de fréquence élevée (650 Hz), diffus, prédominant aux bases pulmonaires [29]. Les râles Velcro sont un signe précoce de pneumopathie interstitielle, comme cela a été montré au cours de l'asbestose [39] et de la polyarthrite rhumatoïde [40]. L'auscultation pulmonaire systématique, par le médecin praticien, des bases pulmonaires chez le sujet de plus

de 60 ans, en particulier fumeur, pourrait permettre un diagnostic plus précoce de la FPI.

Plusieurs études de dépistage tomodensitométrique à faible dose du cancer bronchique ont rapporté la présence accessoire d'opacités interstitielles pulmonaires. Ainsi, une étude américaine, qui a porté sur 884 participants, a mis en évidence des opacités interstitielles non fibreuses chez environ 6 % des sujets, et fibreuses chez 2 % (qui ont progressé chez 37 % des sujets à 2 ans) notamment à type de pneumopathie interstitielle commune [41].

S'il est peu probable que des dépistages systématiques de FPI par tomodensitométrie soient entrepris à court terme, il est souhaitable que, dans le cadre du dépistage du cancer bronchique, la présence d'opacités interstitielles soit systématiquement recherchée et fasse l'objet d'un suivi évolutif pour conduire éventuellement à une biopsie pulmonaire en cas de progression [37].

SYNDROME D'EMPHYSÈME ET FIBROSE PULMONAIRE COMBINÉS

L'emphysème pulmonaire, lié lui aussi au tabagisme, peut s'associer à la FPI. Cette association a fait l'objet, au cours des dernières années, d'études qui ont permis d'individualiser le syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaire combinés prédominant respectivement dans les sommets et les bases [42, 43].

Pratiquement tous les patients sont fumeurs, et en grande majorité de sexe masculin. Le symptôme majeur est la dyspnée d'effort, avec des râles crépitants à l'auscultation. Du fait des conséquences opposées de l'emphysème (qui entraîne une distension du parenchyme) et de la fibrose (qui entraîne une restriction du parenchyme), la spirométrie (capacité vitale, rapport de Tiffeneau) est peu altérée, contrastant avec un abaissement majeur du transfert du CO et de la saturation en oxygène à l'effort. Une hypertension pulmonaire, présente chez la moitié des patients, représente un facteur pronostique péjoratif [44].

Le syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaire combinés peut survenir isolément, ou au cours de connectivites, principalement de la polyarthrite rhumatoïde, et de la sclérodémie systémique [45].

Un cancer bronchique peut se développer au cours du syndrome. Les investigations à visée diagnostique du cancer sont alors plus difficiles du fait de l'altération fonctionnelle respiratoire rapidement sévère. Le type histopathologique épidermoïde est le plus fréquent (alors que, dans la population générale, c'est l'adénocarcinome) [46].

TRAITEMENT

Longtemps, la transplantation pulmonaire a été le seul traitement d'efficacité démontrée de la FPI. La corticothérapie et les immunosuppresseurs (azathioprine,

et cyclophosphamide notamment) n'ont pas fait la preuve d'un bénéfice, ni d'ailleurs l'interféron- γ , les inhibiteurs de l'endothéline-1, les anti-TNF- α , l'imatinib, l'acétylcystéine, etc. Les traitements symptomatiques (oxygénothérapie, réhabilitation), la vaccination (anti-grippale et anti-pneumococcique) étaient les seules options proposées aux patients [47]. Le taux de survie à 3 ans, de l'ordre de 50 %, est plus faible que celui de nombre de cancers.

Deux médicaments ont récemment démontré un bénéfice objectif, quoique modeste, dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

La pirfénidone est un anti-fibrosant, dont les mécanismes d'action restent mal définis (au moins en partie liés à une inhibition de l'expression du *transforming growth factor* β 1). Ce médicament a été commercialisé en France (*Esbriet*) sur les résultats d'études de phase 3 (randomisées, en double aveugle, contre placebo) en 2012. Une nouvelle étude a confirmé les précédentes, montrant de plus une diminution du déclin de la capacité vitale forcée et de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, ainsi qu'une diminution de la mortalité [48].

Le nintedanib est un inhibiteur intracellulaire dirigé contre de multiples tyrosine kinases. Deux études de phase 3 (randomisées, en double aveugle, contre placebo) ont montré une diminution du déclin de la capacité vitale forcée [49].

Les principaux effets secondaires observés avec ces médicaments ont été des troubles digestifs, et des manifestations cutanées avec la pirfénidone.

Même si les résultats de ces traitements restent encore modestes, ils représentent, enfin, un espoir pour des patients démunis jusqu'alors de traitement.

CONCLUSION

La FPI a bénéficié, au cours des toutes dernières années, de progrès significatifs : la reconnaissance de son association au tabagisme et au reflux gastro-oesophagien ; l'individualisation du syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaire combinés ; la possibilité d'un diagnostic plus précoce (râles crépitants à l'auscultation pulmonaire, dépistage tomodensitométrique accessoire) ; et enfin d'un ralentissement significatif du déclin de la fonction respiratoire avec de nouveaux médicaments.

RÉFÉRENCES

- [1] Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21(126):355-61.
- [2] Cordier JF, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *Eur Respir J* 2013;42(4):916-23.
- [3] Charcot JM. De la pneumonie chronique. Paris: Adrien Delahaye ; 1860.

- [4] Osler W. The principles and practice of medicine. New York: D Appleton and Company ; 1892.
- [5] Letulle M. Le poumon. Paris: Maloine ; 1924.
- [6] Liebow AA. New concepts and entities in pulmonary disease. In: Liebow AA, Smith DE, editors. The lung. Baltimore: The Williams and Wilkins Company ; 1968. p. 332-65.
- [7] King TE, Jr., Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011;378(9807):1949-61.
- [8] Doll R, Bradford Hill A. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *Br Med J*. 1954;328:1529-33.
- [9] Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;25;1(6077):1645-8.
- [10] Selman M, Rojas M, Mora AL, Pardo A. Aging and interstitial lung diseases: unraveling an old forgotten player in the pathogenesis of lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31(5):607-17.
- [11] Castriotta RJ, Eldadah BA, Foster WM, Halter JB, Hazzard WR, Kiley JP, et al. Workshop on idiopathic pulmonary fibrosis in older adults. *Chest*. 2010;138(3):693-703.
- [12] Redente EF, Jacobsen KM, Solomon JJ, Lara AR, Faubel S, Keith RC, et al. Age and sex dimorphisms contribute to the severity of bleomycin-induced lung injury and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301(4):L510-L518.
- [13] Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1804-8.
- [14] Allaix ME, Fisichella PM, Noth I, Herbella FA, Borraez SB, Patti MG. Idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux. Implications for treatment. *J Gastrointest Surg*. 2014; 18(1):100-4.
- [15] Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1322-31.
- [16] Noth I, Zangan SM, Soares RV, Forsythe A, Demchuk C, Takahashi SM, et al. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;39(2):344-51.
- [17] Lee JS, Song JW, Wolters PJ, Elicker BM, King TE, Jr., Kim DS, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;39(2):352-8.
- [18] Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, Freynet O, Naggara N, Carton Z, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax*. 2011;66(3):226-31.
- [19] Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):369-76.
- [20] Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(2):438-46.
- [21] Thomas AQ, Lane K, Phillips J, Prince M, Markin C, Speer M, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ; 165:1322-8.
- [22] Van Moersel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, de Jong PA, van d, V, Ruven HJ, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1419-25.

- [23] Diaz de LA, Cronkhite JT, Katzenstein AL, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One*. 2010;5(5):e10680.
- [24] Wei R, Li C, Zhang M, Jones-Hall YL, Myers JL, Noth I, et al. Association between MUC5B and TERT polymorphisms and different interstitial lung disease phenotypes. *Transl Res*. 2014; 163(5):494-502 .
- [25] Borie R, Crestani B, Dieude P, Nunes H, Allanore Y, Kannengiesser C, et al. The MUC5B variant is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with systemic sclerosis interstitial lung disease in the European Caucasian population. *PLoS One*. 2013;8(8):e70621.
- [26] Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1503-12.
- [27] Wuyts WA, Agostini C, Antoniou K, Bouros D, Chambers R, Cottin V, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur Respir J*. 2013;41:1207-18.
- [28] Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmouliere A, Varga J, et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol*. 2012;180(4):1340-55.
- [29] Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *N Engl J Med*. 2014 ; 370(8):744-51.
- [30] King TE Jr. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Schwarz MI, King TE Jr, editors. *Interstitial lung disease*. 5th ed. Shelton: People's Medical Publishing House-USA ; 2011. p. 895-944.
- [31] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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(6):788-824.
- [32] Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Elaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir*. 2013;30(10):879-902.
- [33] Cottin V, Cadranel J, Crestani B, Dalphin JC, Delaval P, Israel-Biet D, et al. Management of idiopathic pulmonary fibrosis in France: A survey of 1244 pulmonologists. *Respir Med*. 2014; 108(1):195-202.
- [34] Smith M, Dalurzo M, Panse P, Parish J, Leslie K. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):896-903.
- [35] Hunninghake GM. A new hope for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22):2142-3
- [36] Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J*. 2012;40(3):519-21.
- [37] Cordier JF, Cottin V, Khouatra C, Revel D. Screening for lung cancer and idiopathic pulmonary fibrosis: killing two birds with one stone. *Radiology*. 2014;270(2):630-1.
- [38] DeRemeé RA. The velcro rale. *Minnesota Med*. 1969;52:1827.
- [39] Shirai F, Kudoh S, Shibuya A, Sada K, Mikami R. Crackles in asbestos workers: auscultation and lung sound analysis. *Br J Dis Chest*. 1981;75(4):386-96.
- [40] Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):159-66.
- [41] Jin GY, Lynch D, Chawla A, Garg K, Tammemagi MC, Sahin H, et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology*. 2013;268(2):563-71.

- [42] Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J. 2005; 26:586-93.
- [43] Cottin V, Cordier JF. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. Chest. 2009;136(1):1-2.
- [44] Cottin V, Le PJ, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. Eur Respir J. 2010;30; 35:105-11.
- [45] Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. Arthritis Rheum. 2011;63(1):295-304.
- [46] Girard N, Marchand-Adam S, Naccache JM, Borie R, Urban T, Jouneau S, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema. A series of 47 western patients. J Thorac Oncol. 2014.
- [47] Valeyre D, Dion G. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Bull Acad Natl Med. 2010; 194(2):367-81.
- [48] King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2083-92.
- [49] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071-82.

DISCUSSION

M. Jacques ROCHEMAURE

Le recours au lavage broncho-alvéolaire, voire aux biopsies transbronchiques est-il toujours nécessaire compte tenu des progrès de l'imagerie ?

Les dernières molécules proposées dans le traitement des fibroses interstitielles étaient réservées jusqu'à maintenant au milieu hospitalier. Était-ce pour des raisons de coût ou de toxicité ?

Dans le cas d'une pneumopathie interstitielle commune certaine à l'imagerie tomodensitométrique, le lavage alvéolaire n'a pas d'intérêt. Mais il peut être utile si l'imagerie n'est pas caractéristique, permettant parfois d'orienter le diagnostic vers un autre type de pneumopathie interstitielle, en particulier si la cytologie du lavage est à prédominance lymphocytaire.

Les biopsies transbronchiques ne sont guère utiles dans le diagnostic de la pneumopathie interstitielle commune, la petite taille des prélèvements ne permettant pas d'observer l'ensemble des critères histopathologiques qui autorisent un diagnostic certain de pneumopathie interstitielle commune.

La pirfénidone, seul traitement actuel commercialisé de la fibrose pulmonaire idiopathique, peut être prescrite en dehors de l'hôpital. La toxicité du médicament est relativement limitée (essentiellement des troubles digestifs et une photosensibilité).

M. Jacques ROUËSSÉ

Quelle place a le dépistage de la fibrose pulmonaire idiopathique vis-à-vis de celui du cancer bronchique par TDM dont l'intérêt reste l'objet de nombreuses discussions ?

Les études qui ont mis en évidence des images interstitielles pulmonaires, chez des personnes ayant fait l'objet d'un dépistage du cancer bronchique, suggèrent que la recherche d'une pneumopathie interstitielle à un stade précoce pourrait être systématiquement associée au dépistage du cancer, si ce dernier est mis en œuvre dans une population.

M. Jacques-Louis BINET

Les signes d'hypoxie, la polyglobulie sont-ils observés au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique ?

L'hypoxie est habituelle dans l'insuffisance respiratoire liée à la fibrose pulmonaire idiopathique évoluée. La polyglobulie n'y est pas observée.

M. Yves GROSGOGÉAT

Quelle est la fréquence et la physionomie du retentissement sur le cœur droit ?

L'hypertension pulmonaire peut se développer au cours de l'évolution de la fibrose pulmonaire idiopathique vers l'insuffisance respiratoire, et en particulier dans le cadre du syndrome emphysème-fibrose. Sa prévalence, de l'ordre de 10 % dans les formes peu évoluées, peut s'élever à 50 % ou davantage chez les patients en attente de transplantation.

M. François-Bernard MICHEL

Ne pensez-vous pas que les deux facteurs étiologiques invoqués (tabagisme, reflux gastro-œsophagien) sont insuffisants pour générer ces pathologies ? Intervention de phénomènes d'auto-immunité ?

Le tabagisme et le reflux gastro-oesophagien sont des facteurs étiologiques qui ont été longtemps négligés, mais dont la responsabilité dans le développement de la fibrose pulmonaire idiopathique est actuellement reconnue.

L'absence de phénomènes d'auto-immunité dans la fibrose pulmonaire idiopathique la distingue des pneumopathies interstitielles associées aux connectivites (en particulier la sclérodermie systémique et la polyarthrite rhumatoïde) établies ou frustes.

M. Daniel COUTURIER

Vous avez insisté sur le rôle du reflux gastro-œsophagien dans la fibrose pulmonaire. Quels moyens objectifs utilisez-vous pour en faire le diagnostic, quelles mesures thérapeutiques êtes-vous amené à prendre en cas de diagnostic positif ?

Des manifestations cliniques de reflux gastro-oesophagien (recherchées systématiquement par l'anamnèse) et une béance oesophagienne sur la tomодensitométrie thoracique justifient une confirmation du reflux auprès d'un spécialiste gastro-entérologue, et la mise en œuvre du traitement adapté. Le caractère tomодensitométrique asymétrique de la fibrose, plus fréquente du côté sur lequel dort le patient, est un argument supplémentaire de reflux qui suggère un traitement approprié.

M. Yves LOGEAIS

Les nouveaux médicaments en pathologies pulmonaires graves sont souvent très onéreux (allusion à l'hypertension pulmonaire primitive). Qu'en est-il de l'esbriet ?

Le coût du traitement par Esbriet est effectivement très élevé, ce qui justifie évidemment la nécessité d'un diagnostic avéré. En particulier, il n'est pas licite d'utiliser ce médicament dans les autres formes de pneumopathie interstitielle.