



Mémoire de Maîtrise en médecine No 1958

# Fibrose pulmonaire idiopathique : les recommandations sont-elles appliquées en pratique clinique quotidienne ?

## **Etudiant**

Saranda Sahiti

## **Tuteur**

Dr. Romain Lazor  
Service de pneumologie, CHUV

## **Co-tuteur**

Dr. Igor Letovanec  
Dpt de pathologie, CHUV

## **Expert**

Prof. Jean-William Fitting  
Service de pneumologie, CHUV

Lausanne, décembre 2014

## Abstract

### Contexte :

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une pneumopathie infiltrante diffuse d'étiologie inconnue touchant principalement des personnes âgées de 60 à 70 ans. Elle se caractérise par une destruction irréversible du parenchyme pulmonaire avec péjoration progressive de la fonction respiratoire. Des directives internationales concernant le diagnostic et la prise en charge de la FPI ont été publiées pour la première fois en 2000 et mises à jour en 2011. L'adhérence aux directives a été précédemment évaluée au moyen d'enquêtes sur les pratiques des médecins, mais jamais par des séries de cas.

### Méthodes :

Analyse rétrospective des processus diagnostiques et de l'adhérence aux directives chez une série de patients diagnostiqués avec FPI après la publication des directives de 2000 (avant la mise à jour de 2011). Les données ont été récoltées précédemment par un groupe de travail suisse (SIOLD).

### Résultats :

Les cas ont été rapportés par 19 institutions (incluant 4 hôpitaux universitaires) ou médecins de 9 cantons différents. Parmi 92 patients avec un diagnostic de FPI (hommes 70%, âge médian 72 ans, médiane de la capacité vitale forcée initiale 84%, médiane du facteur de transfert du monoxyde de carbone initial 53%), seuls 26% remplissaient tous les critères diagnostiques de 2000, alors que 49% ne remplissaient pas tous les critères requis et 25% avaient des caractéristiques considérées comme incompatibles avec une FPI. Des taux similaires ont été trouvés pour l'adhérence aux directives de 2011. 30% des patients ont eu une biopsie pulmonaire chirurgicale. Ces derniers étaient significativement plus jeunes (66 vs 75 ans,  $p < 0.001$ ). La biopsie pulmonaire chirurgicale était moins fréquente lorsque les caractéristiques typiques de la FPI étaient présentes à l'imagerie thoracique (20 vs 60%,  $p = 0.007$ ). 62% des cas ont été diagnostiqués en pratique privée ou dans un hôpital régional, et 33% des cas ont été diagnostiqués dans un service hospitalier de pneumologie. Seuls 54% des patients ont été évalués par un centre de soins tertiaire. Une évaluation multidisciplinaire formelle n'a eu lieu que dans 13% des cas.

### Conclusions :

Les critères diagnostiques n'étaient souvent pas remplis. Comme recommandé, la biopsie pulmonaire était plus souvent réalisée lorsque l'imagerie n'était pas typique pour la FPI. L'évaluation multidisciplinaire ainsi que l'évaluation par un centre de soins tertiaire doivent être encouragées.

### Mots-clefs :

Fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie interstitielle, diagnostic, directives, biopsie pulmonaire

## Introduction

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) d'étiologie inconnue touchant principalement des personnes âgées de 60 à 70 ans. Elle se caractérise par une destruction irréversible du parenchyme pulmonaire avec péjoration progressive de la fonction respiratoire (1).

Le diagnostic différentiel des PID est large. La prise en charge, tout comme le pronostic, diffèrent selon la PID. Un diagnostic correct est donc indispensable (2). Des directives internationales concernant le diagnostic et la prise en charge de la FPI ont été publiées pour la première fois en 2000 (3) et mises à jour en 2011 (1).

Il existe souvent un écart entre les directives scientifiques et la pratique clinique quotidienne. L'objectif de notre étude a été de déterminer dans quelle mesure les directives internationales pour le diagnostic et la prise en charge de la FPI publiées en 2000 (3) étaient suivies dans la pratique clinique quotidienne, dans les centres universitaires et en pratique privée. A notre connaissance, il n'y a pas d'autres études ayant évalué le processus diagnostique de la FPI de cette manière. En effet, l'adhérence aux directives a été précédemment évaluée au moyen d'enquêtes sur les pratiques des médecins (4,5), mais jamais par des séries de cas.

Nous avons pour cela évalué les points suivants :

1. Adhérence aux critères diagnostiques 2000
2. Caractère multidisciplinaire du processus diagnostique
3. Rôle de la biopsie pulmonaire chirurgicale dans le processus diagnostique
4. Evaluation par un centre de soins tertiaire

Nous avons également évalué si ces patients remplissaient les critères diagnostiques 2011.

## Méthodes

### Design de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective des données d'une centaine de patients porteurs du diagnostic de FPI posé après la publication des premières directives (2000). Ces données ont été récoltées précédemment par un groupe de travail multidisciplinaire (Swiss group for Interstitial and Orphan Lung Diseases, SIOLD), coordonné par le Dr. R. Lazor.

### Recrutement des cas :

Entre juillet 2005 et septembre 2010, les données des patients ont été fournies par des pneumologues au moyen d'un questionnaire électronique mis en ligne (cf. annexe).

Les médecins ont été informés que l'objectif de l'étude était de déterminer si les directives internationales pour le diagnostic et la prise en charge de la FPI étaient utilisées dans la pratique

clinique quotidienne. Le but du travail était de voir comment avait été posé le diagnostic et non de juger si le diagnostic était correct. Les consignes ci-dessous concernant l'inclusion et l'exclusion des cas leurs ont été transmises.

L'étude ne se limitait pas aux cas chez qui toutes les directives avaient été appliquées. Les cas avec diagnostic de FPI en l'absence de HRCT, LBA ou biopsie pulmonaire ont été inclus. L'étude ne se limitait pas aux cas diagnostiqués à l'hôpital ou en milieu académique, mais a inclus les cas de tous types de structure médicale (pratique privée, hôpital régional, service de médecine interne). Les cas inclus dans l'étude ont été ceux chez qui le diagnostic de FPI a été posé après février 2000 (date de publication des directives internationales). Les cas diagnostiqués avant février 2000 et ceux avec le diagnostic d'une autre PID ont été exclus.

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique des hôpitaux universitaires de Genève. Tous les patients ont donné un consentement écrit.

## **Adhérence aux critères diagnostiques 2000**

Les données ont été analysées afin de voir si les critères diagnostiques de la FPI étaient remplis chez ces patients.

### **A. interprétation des critères diagnostiques :**

Selon les directives de 2000, en présence d'une biopsie pulmonaire chirurgicale montrant un aspect de fibrose interstitielle commune (usual interstitial pneumonia- UIP), le diagnostic de FPI peut être posé si la clinique et l'imagerie sont compatibles (ct : critères majeurs 1 à 3). En l'absence de biopsie, le diagnostic de FPI peut être posé si les 4 critères majeurs ainsi que 3 critères mineurs sur 4 sont remplis.

Les critères majeurs ont été analysés comme suit:

*Critère majeur 1: Exclusion d'autres causes de pneumopathie interstitielle (p.ex. exposition environnementale domestique ou professionnelle, connectivite, toxicité médicamenteuse)*

Ce critère a été considéré comme rempli en l'absence de signe de connectivite, d'expositions environnementales et de prise de médicaments pouvant causer une PID.

Une connectivite a été considérée comme cause possible de PID chez les patients présentant des critères cliniques suggérant une connectivite.

Les expositions à l'amiante, aux oiseaux et aux moisissures ont été considérées comme *causes potentielles* de PID. Les expositions à la poussière de bois ou de métaux ont été considérées comme des *facteurs de risque* pour une FPI (3).

Les statines (6) et les bêta-bloquants (7) n'ont pas été considérés comme une cause de PID. L'azathioprine prise après le diagnostic de FPI et donc pour le traitement de celle-ci, n'a également pas été considérée comme possible cause de PID. Par contre,

la prise d'Amiodarone et/ou de Methotrexate a été considérée comme cause possible d'une PID.

*Critère majeur 2 : Fonction pulmonaire anormale qui inclut l'évidence d'une restriction et/ou des échanges gazeux altérés*

Le critère a été considéré comme rempli en présence d'une capacité vitale forcée (CVF) <80% du prédit et/ou d'un facteur de transfert du monoxyde de carbone corrigé pour l'hémoglobine (TLCO) <80% du prédit et/ou une différence alvéolo-artérielle en oxygène (AaDO<sub>2</sub>) >20mmHg.

*Critère majeur 3 : Anomalies au scanner thoracique à haute résolution (HRCT)*

Ce critère a été considéré comme rempli en présence d'opacités réticulaires et/ou de bronchiectasies de traction et de bronchiolectasies avec une prédominance basale et périphérique, sans verre dépoli ou avec du verre dépoli dont l'extension était moindre que celle des opacités réticulaires. Ce critère a été considéré comme « non renseigné » lorsqu'un HRCT n'a pas été fait, ou que l'information quant à la présence de verre dépoli ou à son extension manquait. S'il n'y avait pas d'opacités réticulaires ou que l'extension du verre dépoli était plus importante que celle des opacités réticulaires, ce critère a été considéré comme non rempli.

*Critère majeur 4 : Biopsie transbronchique (BTB) ou lavage bronchoalvéolaire (LBA) ne suggérant pas un autre diagnostic :*

Ce critère a été considéré comme rempli en présence d'une BTB ou d'un LBA ne suggérant pas un autre diagnostic que la FPI.

En absence de critères précis dans les directives, le LBA a été considéré comme suggérant un autre diagnostic sur la base d'autres références publiées lorsque :

- Lymphocytes >30% (8) ou,
- Eosinophiles >25% (9, 10) ou,
- Lymphocytes >25%, neutrophiles > 5% et éosinophiles 5-25% (11)

Les critères mineurs ont été évalués comme suit:

*Critère mineur 1 : Durée de la maladie ≥ 3 mois*

La date du diagnostic a été définie comme la date du dernier examen réalisé parmi les épreuves fonctionnelles respiratoires, le LBA, le HRCT, et la biopsie pulmonaire chirurgicale. Cette date a été comparée avec celle des premiers symptômes afin de déterminer la durée de la maladie avant le diagnostic.

*Critère mineur 2 : Age >50 ans*

Nous avons considéré l'âge au moment du diagnostic.

*Critère mineur 3 : Dyspnée inexpliquée avec début insidieux*

*Critère mineur 4 : Rôles crépitants aux deux bases pulmonaires (type velcro)*

## **B. Classification des cas selon les critères diagnostiques 2000:**

Les cas ont été classés en 3 catégories:

### **Catégorie 1 : Les critères diagnostiques étaient remplis :**

Dans cette catégorie, les critères pour le diagnostic de la FPI étaient remplis, soit avec une biopsie pulmonaire, un HRCT et une clinique compatible avec une FPI, soit en l'absence de biopsie mais avec tous les critères 2000 requis (4/4 critères majeurs et 3/4 critères mineurs).

### **Catégorie 2 : certains critères manquaient, mais les critères disponibles étaient compatibles avec une FPI :**

Les critères disponibles étaient tous compatibles avec une FPI, mais tous les critères nécessaires pour le diagnostic de la FPI n'étaient pas présents. Les patients ne remplissant pas le critère majeur 2 ou les critères mineurs entraient également dans cette catégorie.

### **Catégorie 3 : Présence d'un ou plusieurs critères incompatibles avec une FPI :**

Les critères considérés comme incompatibles avec une FPI ont été : 1) la prise de médicaments pouvant causer une PID, la présence de symptômes suggérant une connectivite, l'exposition à l'amiante, aux oiseaux, ou aux moisissures, 2) l'absence d'opacités réticulaires ou une extension du verre dépoli plus importante que celle des opacités réticulaires au HRCT, 3) un LBA ou une BTB suggérant un autre diagnostic en l'absence de biopsie pulmonaire, 4) une biopsie pulmonaire ne montrant pas un aspect d'UIP.

## **Adhérence aux critères diagnostiques 2011**

Les données ont aussi été analysées afin de voir si les critères publiés en 2011 (1) pour le diagnostic de la FPI étaient remplis chez ces patients.

Cette analyse a été faite a posteriori puisque la fin de la collecte des données a eu lieu avant la publication des directives de 2011.

### **A. interprétation des critères diagnostiques :**

Les critères diagnostiques 2011, ainsi que les conditions dans lesquels ils étaient remplis, sont présentés ci-dessous.

*Critère 1: Exclusion d'autres causes de pneumopathie interstitielle (p.ex. exposition environnementale domestique ou professionnelle, connectivite, toxicité médicamenteuse)*

Cf. Critères 2000

*Critère 2: Présence d'un pattern UIP à l'imagerie chez les patients sans biopsie pulmonaire chirurgicale*

Le pattern au HRCT a été classé en 4 catégories :

UIP certaine : présence d'opacités réticulaires et/ou de bronchiectasies de traction et de bronchiolectasies avec une prédominance basale et périphérique, aspect en nid d'abeilles, absence de verre dépoli ou du verre dépoli dont l'extension est moindre que celle des opacités réticulaires, et absence de caractéristiques atypiques.

UIP possible : les mêmes caractéristiques que l'UIP certaine, mais aspect en nid d'abeilles absent ou non mentionné.

incompatible avec une UIP : absence d'opacités réticulaires et/ou de bronchiectasies de traction et de bronchiolectasies avec une prédominance basale et périphérique, ou extension du verre dépoli plus importante que celle des opacités réticulaires, ou présence de caractéristiques atypiques.

indéterminé : lorsqu'un HRCT n'a pas été fait, ou qu'il n'y avait pas d'information quant aux caractéristiques atypiques (micronodules, nodules péribronchovasculaires, consolidation, kystes isolés non en nid d'abeilles), ou la présence et/ou l'extension du verre dépoli.

*Critère 3: Combinaison spécifique de patterns histopathologiques et d'imagerie chez les patients avec biopsie pulmonaire chirurgicale*

Les données à disposition ont donné lieu à trois combinaisons différentes, basées sur les critères 2011 :

1. FPI certaine: présence d'un pattern UIP certain au HRCT et d'un pattern UIP à la biopsie
2. FPI possible : présence d'un pattern incompatible avec un pattern UIP au HRCT et d'un pattern UIP à la biopsie, ou présence d'un pattern au HRCT inconnu et d'un pattern UIP à la biopsie
3. incompatible avec une FPI : présence d'un pattern incompatible avec un pattern UIP au HRCT et à la biopsie

En présence d'un pattern UIP à la biopsie, nous avons considéré que ce pattern UIP était certain.

**B. Classification des cas selon les critères diagnostiques 2011:**

Les cas ont été classés en 3 catégories:

**Catégorie 1 : Les critères diagnostiques étaient remplis :**

Pour que les critères soient remplis, il fallait un HRCT montrant un pattern UIP certain en l'absence de biopsie, ou un HRCT avec un pattern UIP certain et une biopsie pulmonaire avec un pattern UIP. Ces patients ne devaient pas avoir d'autres causes possibles de pneumopathie interstitielle (médicaments, symptômes de connectivite, exposition à l'amiante, aux oiseaux, ou aux moisissures).

**Catégorie 2 : certains critères manquaient, mais les critères disponibles étaient compatibles avec une FPI :**

Dans cette catégorie, il y avait soit des renseignements manquants sur d'autres causes possibles de PID, soit un HRCT seul ne fournissant pas assez d'informations ou indiquant la présence d'un pattern UIP possible, ou bien une combinaison de critères au HRCT et à la biopsie ne donnant pas suffisamment d'informations ou indiquant une FPI possible.

**Catégorie 3 : Présence d'un ou plusieurs critères incompatibles avec une FPI :**

Les critères incompatibles avec une FPI ont été : 1) la prise de médicaments pouvant causer une PID, des symptômes suggérant une connectivite, une exposition à l'amiante, aux oiseaux, ou aux moisissures, 2) un HRCT incompatible avec une FPI en l'absence de biopsie, ou 3) une combinaison de l'histologie et du CT incompatible avec une FPI. Le LBA et la BTB ne font pas partie des critères 2011 et n'ont donc pas été pris en compte.

## **Caractère multidisciplinaire du processus diagnostique**

Cette composante de l'étude a analysé la structure médicale dans laquelle le diagnostic a été posé, les spécialistes impliqués dans le processus diagnostique, et le type d'interaction lors de l'évaluation multidisciplinaire.

### **A. Type de structure où le diagnostic a été posé**

Les structures ont été classées en 3 catégories :

1. Pneumologue en pratique privée ou Service de médecine interne dans un hôpital régional avec accès à un pneumologue en pratique privée
2. Service de pneumologie dans un hôpital universitaire ou non
3. Autres

### **B. Spécialistes impliqués dans le diagnostic**

Les spécialistes pouvant être impliqués dans le processus diagnostique ont été classés comme suit :

- Pneumologue
- Radiologue généraliste
- Radiologue spécialisé en imagerie thoracique
- Pathologiste généraliste
- Pathologiste spécialisé en pathologie thoracique
- Chirurgien thoracique

Les radiologues et les pathologistes pour lesquels il n'a pas été précisé s'ils étaient ou non spécialisés dans les pathologies pulmonaires ont été considérés comme radiologue/pathologiste généralistes.



### **C. Type d'interactions lors de l'évaluation multidisciplinaire**

Cinq types d'interactions ont été considérés dans le questionnaire:

1. Pas d'évaluation multidisciplinaire
2. évaluation indépendante par chaque spécialiste impliqué sans discussion du cas
3. évaluation multidisciplinaire par téléphone entre certains ou tous les spécialistes impliqués
4. réunion informelle avec certains ou tous les spécialistes impliqués
5. réunion formelle avec certains ou tous les spécialistes impliqués

La catégorie « pas d'évaluation multidisciplinaire » impliquait que le patient n'avait pas eu de HRCT ni de biopsie.

### **Rôle de la biopsie pulmonaire chirurgicale dans le processus diagnostique**

Le questionnaire a évalué si une biopsie pulmonaire a été réalisée, et si oui dans quelles circonstances.

Pour les patients ayant eu une biopsie pulmonaire, nous avons regardé à quelle moment celle-ci a été faite:

- Au moment du diagnostic et avant un quelconque traitement
- Plus tard au cours de la maladie, mais avant de recevoir un traitement
- Après avoir essayé un traitement

Pour les patients ayant eu une biopsie pulmonaire, nous avons également examiné la technique utilisée (vidéothoroscopie ou thoracotomie)

### **Evaluation par un centre de soins tertiaire**

Les patients ont été classés en 3 catégories :

- pas d'évaluation par un centre tertiaire
- évaluation par un centre tertiaire au moment du diagnostic
- évaluation par un centre tertiaire plus tard au cours de la maladie

### **Analyse des données :**

Les comparaisons entre diverses variables ont été faites en utilisant le test de chi-carré, le test exact de Fisher ou les tests de Kruskal-Wallis et Mann-Whitney. Une valeur  $p < 0.05$  a été considérée comme significative.

## Résultats

### Population étudiée :

Les données de 100 patients diagnostiqués avec FPI étaient disponibles. 5 cas ont été exclus car le diagnostic de FPI a été posé avant février 2000. 3 cas ont été exclus en raison d'un manque d'informations. Les données des 92 autres patients ont été analysées.

### Source des données :

Les cas ont été rapportés par 19 institutions (incluant 4 hôpitaux universitaires) ou médecins de 9 cantons différents. La distribution des cas selon le canton où travaillait le médecin nous ayant fourni les données est illustrée dans la figure A1 en annexe. Les  $\frac{3}{4}$  des cas provenaient des cantons de Vaud, Berne et Neuchâtel.

### Caractéristiques de la population étudiée :

Les principales caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous. 64 (70%) étaient des hommes. L'âge médian au diagnostic était de 72 ans. 9 patients (10%) étaient fumeurs actifs, 46 (50%) anciens fumeurs, et 34 (37%) n'avaient jamais fumé. 4 patients (4%) avaient une histoire familiale de fibrose pulmonaire, 5 (5%) avaient une histoire d'exposition à la poussière de métal et 4 (4%) à la poussière de bois. 48 patients (52%) ont reçu un traitement et 6 (7%) ont participé à une étude randomisée.

	N	Médiane	%
<b>Données démographiques</b>			
Age au diagnostic (années)	92	72	
Hommes	92		70
Histoire familiale de fibrose pulmonaire	92		4
Pas d'histoire familiale de fibrose pulmonaire	92		77
fumeurs	92		10
anciens fumeurs	92		50
n'ont jamais fumé	92		37
Exposition à la poussière de métal	92		5
Exposition à la poussière de bois	92		4
<b>Fonction pulmonaire</b>			
VEMS (% pred)	88	89	
CVF (% pred)	88	84	
VEMS/CVF (% pred)	88	103	
CPT (% pred)	84	74	
VR (% pred)	84	68	
TLCO (% pred corrigé pour l'hémoglobine)	64	53	
KCO (% pred corrigé pour l'hémoglobine)	53	80	

PaO2 (mmHg)	73	67
AaDO2 (mmHg)	57	28
<b>Lavage bronchoalvéolaire</b>		
Macrophages (%)	60	66
Lymphocytes (%)	60	11
Neutrophiles (%)	60	8
Eosinophiles (%)	60	2
<b>Test des 6 minutes</b>		
Distance de marche (m)	37	350
Saturation en O2 au repos, avant le test (%)	35	95
Saturation en O2 à la fin du test (%)	36	85
<b>traitement</b>		
Reçu un traitement	92	52
Participation à une étude randomisée	92	7

Tableau 1: caractéristiques de la population étudiée

Définition des abréviations : VEMS : volume expiré maximal pendant la première seconde, CVF : capacité vitale forcée, CPT : capacité pulmonaire totale, VR : volume résiduel, TLCO : facteur de transfert du monoxyde de carbone, KCO : coefficient de transfert du monoxyde de carbone, PaO2 : pression partielle artérielle d'O2, AaDO2 : différence alvéolo-artérielle en oxygène

La probabilité de survie de la population de l'étude est illustrée dans la figure 1 ci-dessous.

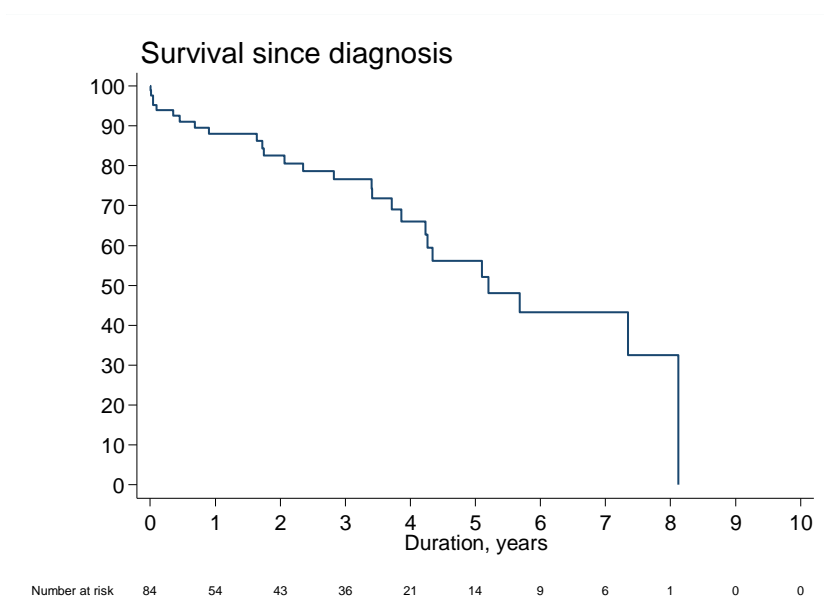


Figure 1: probabilité de survie à partir du diagnostic (méthode de Kaplan-Meier)

La distribution des cas selon la catégorie socioprofessionnelle (12) est illustrée dans la figure A2 en annexe.

## Adhérence aux critères diagnostiques 2000 :

La distribution des 92 patients dans chaque catégorie diagnostique est illustrée dans la figure 2. 24 cas (26%) remplissaient tous les critères diagnostiques, 45 (49%) ne remplissaient pas tous les critères requis pour le diagnostic de FPI et 23 (25%) avaient des critères incompatibles avec une FPI. La courbe de survie des patients en fonction de la certitude du diagnostic est illustrée dans la figure A3 en annexe. Il n'y avait pas de différence significative de survie entre catégories.

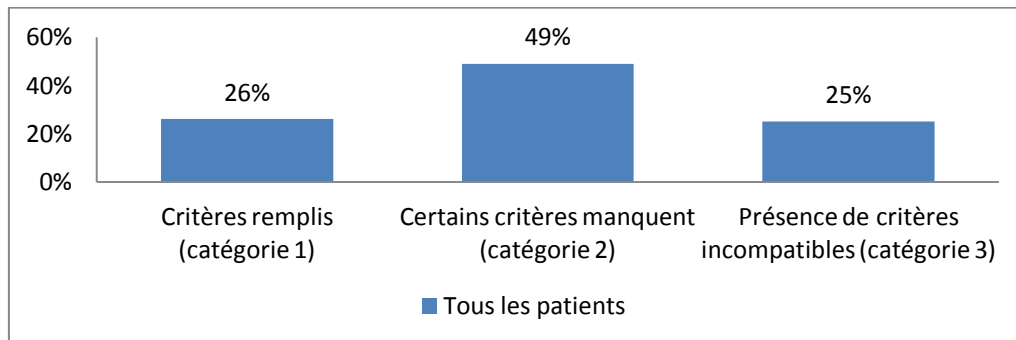


Figure 2: distribution des patients dans chacune des 3 catégories de certitude diagnostique

Les caractéristiques des patients selon la catégorie de certitude diagnostique figurent dans le tableau A1 en annexe. Les trois groupes étaient similaires pour tous les paramètres sauf pour le pourcentage de lymphocytes au LBA (catégorie 1 : 13% vs catégorie 2 : 6% vs catégorie 3 : 18%,  $p=0.016$ ).

### Adhérence au critère 1: Exclusion d'autres causes de pneumopathie interstitielle

Parmi les 92 patients, 53 (58%) remplissaient ce critère, 11 (12%) ne le remplissaient pas, et l'information manquait chez les 28 (30%) restants.

Parmi les patients ne remplissant pas ce critère diagnostique, 3 avaient pris des médicaments pneumotoxiques (Amiodarone : 2, Methotrexate : 1), 2 présentaient des éléments cliniques de connectivite (polyarthrite rhumatoïde : 1, déformation des doigts en « coup de vent »: 1), 4 avaient été exposés aux moisissures, 3 aux oiseaux et 3 à l'amiante.

### Adhérence au critère 2: Fonction pulmonaire anormale qui inclut l'évidence d'une restriction et/ou des échanges gazeux altérés

L'adhérence au critère 2 est illustrée dans la figure 3 ci-dessous. 84 cas (92%) remplissaient le critère, 4 (4%) ne le remplissaient pas et l'information manquait chez les 4 (4%) restants.

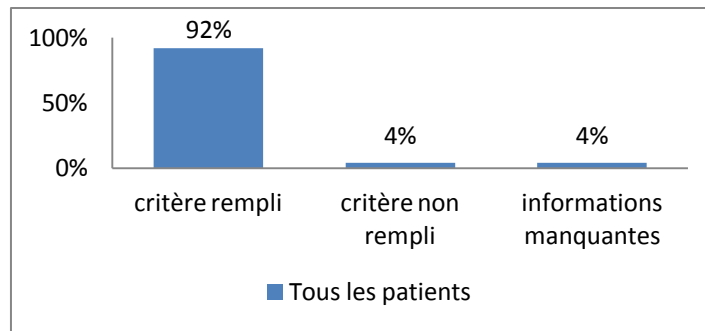


Figure 3: distribution des patients selon la façon dont ils remplissaient le critère « fonction pulmonaire anormale qui inclut l'évidence d'une restriction et/ou des échanges gazeux altérés »

### Adhérence au critère 3 : Anomalies au HRCT

85 patients (92%) avaient eu un HRCT. L'existence d'un HRCT n'était pas rapportée dans 7 cas (8%). L'adhérence au critère 3 est illustrée dans la figure 4 ci-dessous. 60 patients (65%) remplissaient le critère, 10 (11%) ne le remplissaient pas et l'information manquait chez 22 cas (24%). La distribution de cas présentant certains signes élémentaires au HRCT est illustrée dans le tableau A2 en annexe.

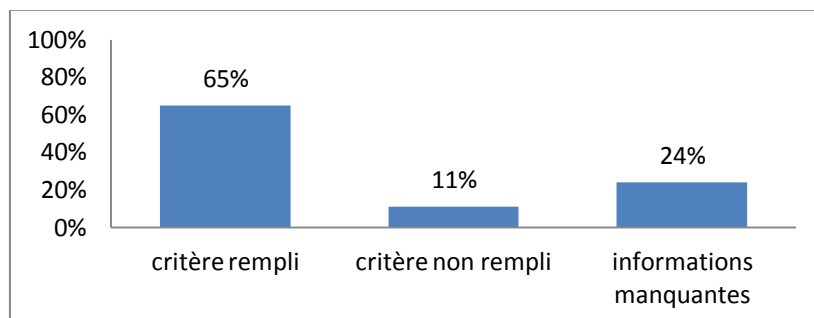


Figure 4 : distribution des patients selon la façon dont ils remplissent le critère « anomalies au HRCT »

### Adhérence au critère 4 : Biopsie transbronchique ou lavage bronchoalvéolaire ne suggérant pas un autre diagnostic :

L'adhérence au critère 4 est illustrée dans la figure 5 ci-dessous. Ce critère était requis pour les 65 patients n'ayant pas eu de biopsie pulmonaire chirurgicale montrant un pattern UIP. Parmi ces derniers, 32 (49%) remplissaient ce critère. Parmi les 27 patients avec pattern UIP à la biopsie chez qui ce critère n'était pas requis, 21 (78%) le remplissaient.

22 patients (24%) ont eu une BTB et elle suggérait un autre diagnostic dans 2 cas (9%). 60 patients (65%) ont eu un LBA et il suggérait un autre diagnostic dans 9 cas (15%). Les lymphocytes étaient >30% dans 6 cas (10%). Aucun patient n'avait >25% d'éosinophiles.

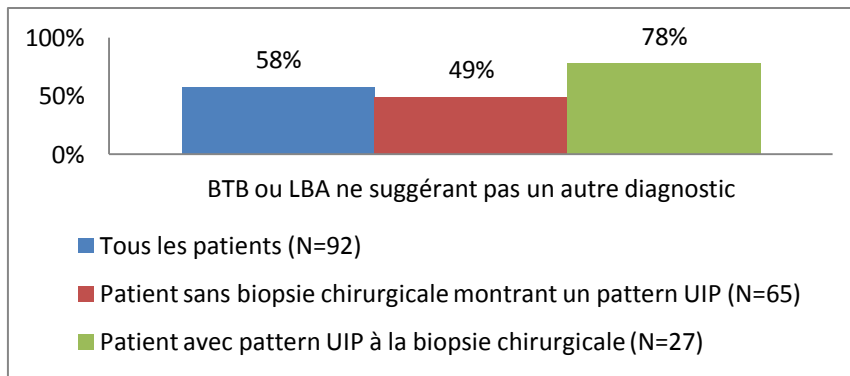


Figure 5: pourcentage de patients qui remplissaient le critère « Biopsie transbronchique (TBB) ou lavage bronchoalvéolaire (LBA) ne suggérant pas un autre diagnostic »

### **Adhérence aux critères mineurs :**

Les critères mineurs étaient requis chez 65 patients n'ayant pas eu de biopsie chirurgicale montrant un pattern UIP. Parmi eux, 50 (77%) avaient une durée de la maladie  $\geq 3$  mois, 65 (100%) avaient un âge  $>50$  ans au moment du diagnostic, 58 (89%) avaient une dyspnée inexpliquée avec début insidieux et 60 (92%) avaient des râles crépitants aux deux bases pulmonaires (type velcro). Dans l'ensemble, 60 (92%) remplissaient au moins 3 critères mineurs sur 4 comme demandé par les directives. Les 5 cas (8%) ne remplissant pas au moins 3 critères mineurs, ne remplissaient pas non plus tous les critères majeurs.

### **Adhérence aux critères diagnostiques 2011:**

29 cas (31%) remplissaient les critères diagnostiques de FPI certaine (catégorie 1), 42 (46%) avaient des critères qui manquaient (catégorie 2), et 21 (23%) avaient des critères incompatibles avec une FPI (catégorie 3).

La distribution des cas selon le pattern UIP au HRCT d'après les critères 2011 est illustrée dans la figure 6 ci-dessous. 44 cas (48%) avaient un pattern UIP certain, 6 (6%) avaient un pattern UIP possible, 18 (20%) avaient un pattern incompatible avec un pattern UIP et 24 (26%) avaient un pattern indéterminé.

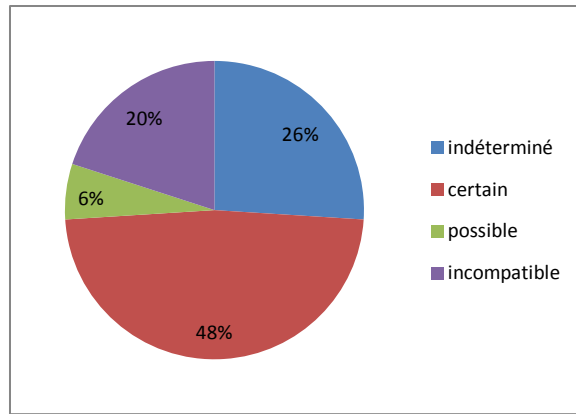


Figure 6 : distribution des cas selon le pattern UIP à l'HRCT, selon les critères 2011

Il y avait une association statistiquement significative entre la certitude diagnostique (les catégories 1, 2 et 3) selon les critères 2000 et la certitude diagnostique (les catégories 1, 2 et 3) selon les critères 2011 ( $p < 0.001$ ).

6 cas qui remplissaient les critères diagnostiques de 2000 (catégorie 1) ne remplissaient pas ceux de 2011. Parmi eux, 4 avaient des caractéristiques atypiques au HRCT.

## Caractère multidisciplinaire du processus diagnostique

### A. Type de structure où le diagnostic a été posé

La distribution des cas selon le type de structure médicale où le diagnostic avait été posé est illustrée dans la figure 7 ci-dessous. Dans 57 cas (62%), le diagnostic de FPI avait été posé par un pneumologue en pratique privée ou dans un service de médecine interne dans un hôpital régional avec accès à un pneumologue en pratique privée. Dans 30 cas (33%) le diagnostic avait été posé dans un service hospitalier de pneumologie (hôpital universitaire ou non), et dans 5 cas (5%) il avait été posé dans un autre type de structure.

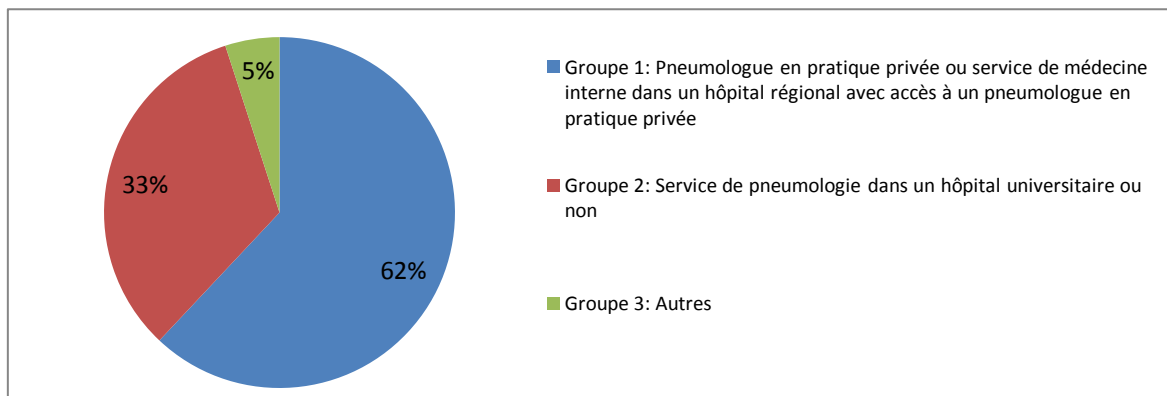


Figure 7: distribution des cas selon la structure médicale ayant posé le diagnostic

Le type de structure médicale n'avait pas d'association statistiquement significative avec la certitude diagnostique (catégorie 1 à 3), le type d'évaluation multidisciplinaire, le fait d'avoir une biopsie pulmonaire ni le fait de recevoir un traitement.

Les caractéristiques cliniques des patients en fonction du type de structure où le diagnostic a été posé figurent dans le tableau A3 en annexe. Seuls les groupes 1 et 2 ont été comparés, le groupe 3 étant hétérogène et ne comportant que 5 cas. Les groupes 1 et 2 étaient similaires pour tous les paramètres sauf pour le KCO (groupe 1 : 82% vs groupe 2 : 63%,  $p=0.007$ ), la distance de marche au test des 6 minutes (groupe 1 : 400m vs groupe 2 : 291m,  $p=0.02$ ), la saturation en O<sub>2</sub> au repos avant le test (groupe 1 : 96% vs groupe 2 : 92%,  $p=0.008$ ), et la saturation en O<sub>2</sub> à la fin du test (groupe 1 : 87% vs groupe 2 : 81%,  $p=0.043$ ).

## B. Spécialistes impliqués dans le diagnostic

Le pourcentage de patients ayant été évalué par chaque spécialiste est illustré dans la figure 8 ci-dessous. 86 cas (93%) avaient un pneumologue impliqué dans le diagnostic, 70 (76%) avaient un radiologue généraliste, 18 (20%) avaient un radiologue spécialiste, 28 (30%) avaient un pathologiste généraliste, 15 (16%) avaient un pathologiste spécialiste et 28 (30%) avaient un chirurgien thoracique.

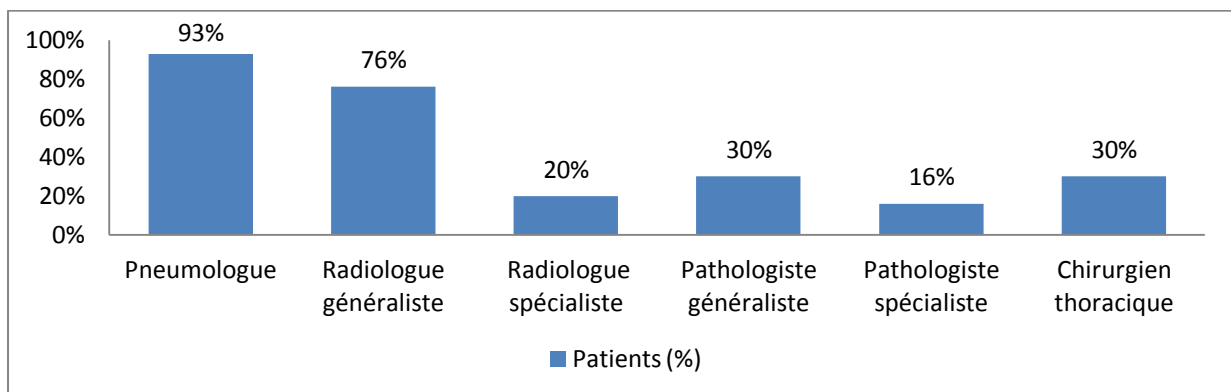


Figure 8 : pourcentage de cas ayant été évalué par chaque spécialiste

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la certitude du diagnostic (catégorie 1-3 pour les critères 2000) et les spécialistes impliqués dans le diagnostic.

## C. Type d'interaction lors de l'évaluation multidisciplinaire

La distribution des cas selon le type d'interaction lors de l'évaluation multidisciplinaire est illustrée dans la figure 9 ci-dessous. 3 cas (3%) n'avaient pas eu d'évaluation multidisciplinaire, 55 (60%) avaient eu une évaluation indépendante par chaque spécialiste sans discussion du cas, 13 (14%) avaient eu une évaluation par téléphone entre certains ou tous les spécialistes impliqués dans le diagnostic. Une réunion informelle entre certains ou tous les spécialistes impliqués dans le diagnostic avait eu lieu dans 9 cas (10%) et une réunion formelle avec certains ou tous les spécialistes impliqués dans le diagnostic avait eu lieu dans 12 cas (13%).



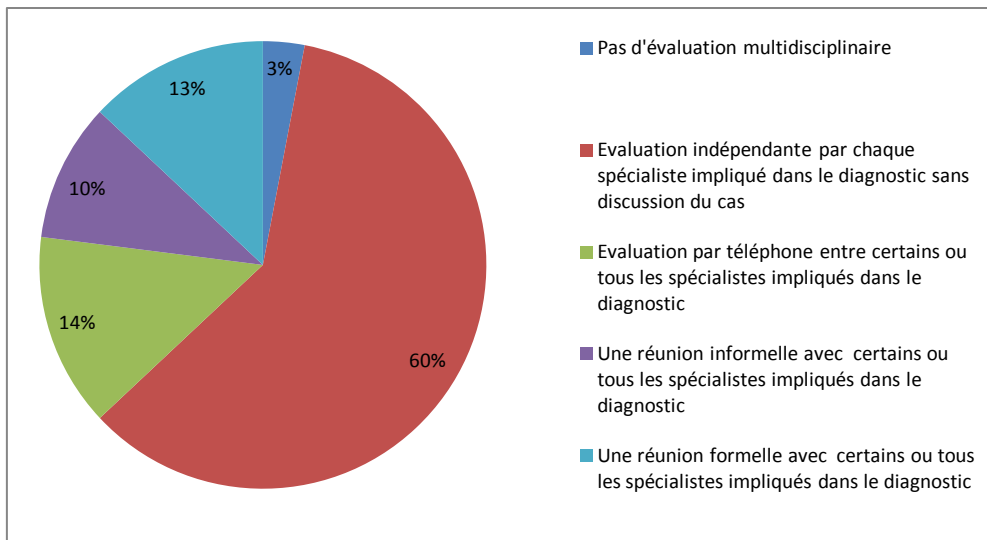


Figure 9 : distribution des cas selon le type d'évaluation multidisciplinaire

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le type d'interaction lors de l'évaluation multidisciplinaire et la certitude du diagnostic.

## Rôle de la biopsie pulmonaire chirurgicale dans le processus diagnostique

28 patients (30%) avaient eu une biopsie pulmonaire chirurgicale.

Dans 22 cas (79%), la biopsie avait eu lieu au moment du diagnostic et avant de recevoir un traitement, dans 4 cas (14%) plus tard au cours de la maladie mais avant de recevoir un traitement, et dans 2 cas (7%) après avoir reçu un traitement.

Parmi les patients ayant eu une biopsie, 18 (64%) avaient eu une vidéothoroscopie et 8 (29%) une thoracotomie. La procédure n'était pas connue dans 2 cas (7%).

Le pourcentage de patients ayant eu une biopsie chirurgicale dans chacune des catégories de certitude diagnostique est illustré dans la figure 10 ci-dessous. 7 patients (29%) remplissant tous les critères diagnostiques (catégorie 1) avaient eu une biopsie, ainsi que 12 patients (27%) avec des critères manquants (catégorie 2) et 9 patients (39%) avec des critères incompatibles avec une FPI (catégorie 3). Ces différences n'étaient pas significatives.

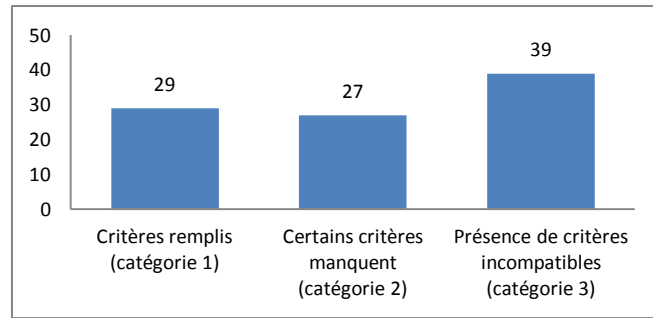


Figure 10 : proportion de patients ayant eu une biopsie pulmonaire dans chacune des catégories de certitude diagnostique.

La proportion de patients ayant eu une biopsie chirurgicale en fonction des données du LBA et de la BTB est illustrée dans la figure 11 ci-dessous. 5/9 patients (56%) avec LBA suggérant un autre diagnostic, 19/51 patients (37%) avec LBA ne suggérant pas un autre diagnostic et 4/32 patients (13%) sans LBA avaient eu une biopsie chirurgicale ( $p=0.010$ ). 1/2 patients (50%) avec BTB suggérant un autre diagnostic, 10/20 patients (50%) avec BTB ne suggérant pas un autre diagnostic et 17/70 patients (24%) sans BTB avaient eu une biopsie chirurgicale ( $p=0.049$ ).

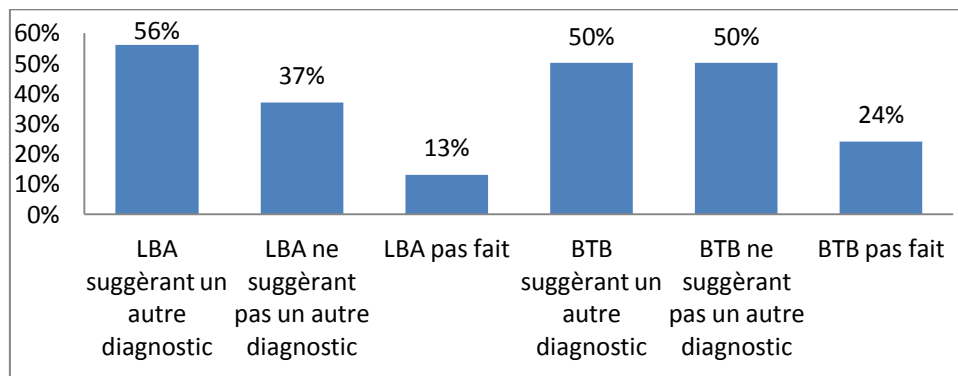


Figure 11 : pourcentage de patients ayant eu une biopsie pulmonaire en fonction du LBA et de la BTB

La proportion de patients ayant eu une biopsie en fonction du pattern UIP au HRCT est illustrée dans la figure 12 ci-dessous. 12/60 cas (20%) ayant un pattern UIP au HRCT, 6/10 cas (60%) n'ayant pas un pattern UIP au HRCT et 10/22 cas (45%) n'ayant pas suffisamment d'informations quant au pattern au HRCT avaient eu une biopsie ( $p=0.007$ ).

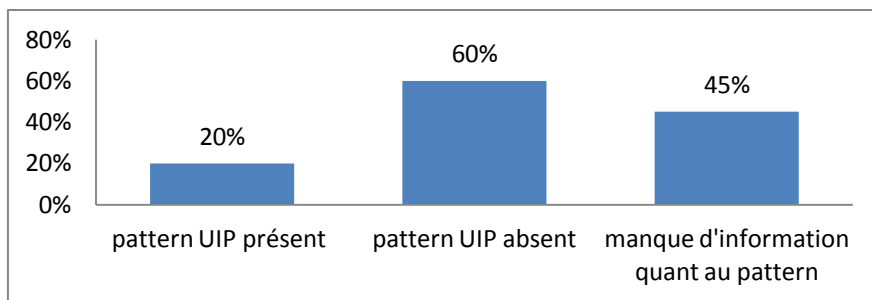


Figure 12 : pourcentage de patients ayant eu une biopsie pulmonaire en fonction du pattern UIP au HRCT selon les critères 2000

La fréquence de réalisation d'une biopsie en fonction des signes élémentaires au HRCT est illustrée dans la figure 13 ci-dessous.

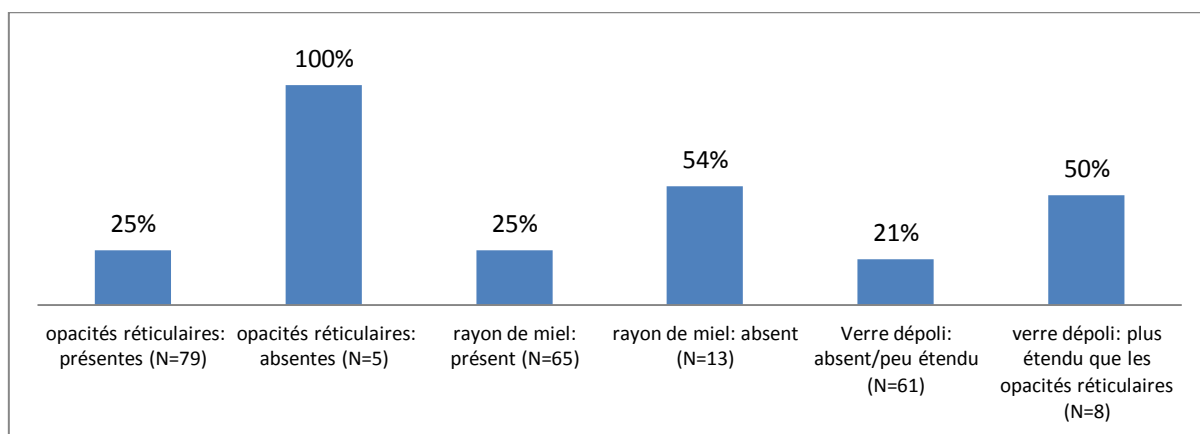


Figure 13 : pourcentage de patients ayant eu une biopsie pulmonaire en fonction des signes élémentaires au HRCT

Le taux de biopsie était plus élevé en l'absence d'opacités réticulaires ( $p=0.002$ ) et de rayon de miel au HRCT ( $p=0.048$ ), ainsi que lorsque le verre dépoli était plus étendu que les opacités réticulaires ( $p=0.096$ ).

22/48 patients (46%) ayant reçu un traitement avaient eu une biopsie chirurgicale comparés à 6/44 (14%) patients n'ayant pas reçu de traitement ( $p=0.001$ ). Le pourcentage de patients ayant eu une biopsie chirurgicale en fonction du traitement reçu est illustré dans la figure A4 en annexe.

Les caractéristiques cliniques des patients selon qu'ils ont eu une biopsie pulmonaire ou non figurent dans le tableau A4 en annexe. Les deux groupes étaient similaires pour tous les paramètres sauf pour l'âge au diagnostic (patients avec biopsie : 66 ans vs patients sans biopsie: 75 ans,  $p<0.001$ ) et la distance de marche au test des 6 minutes (patients avec biopsie : 468 m vs patients sans biopsie: 264 m,  $p=0.005$ ).

## Evaluation par un centre de soins tertiaire

La distribution des patients selon l'évaluation par un centre de soins tertiaire est illustrée dans la figure 14 ci-dessous. 42 cas (46%) n'avaient pas été évalué par un centre de soins tertiaire, 28 (30%) avaient été évalué au moment du diagnostic, 21 (23%) avaient été évalués plus tard au cours de la maladie et 1 (1%) avaient été évalué à un moment indéterminé.

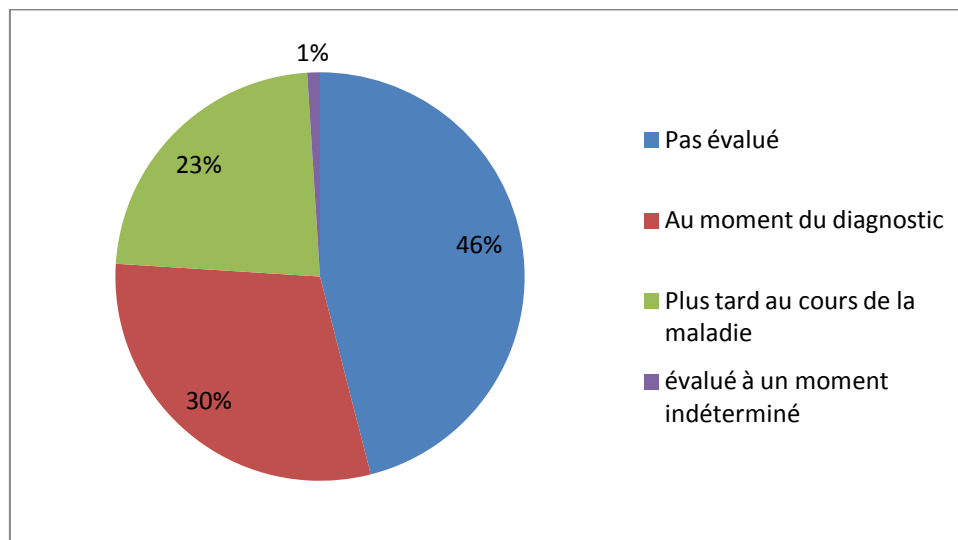


Figure 3: répartition des patients selon l'existence d'une évaluation par un centre tertiaire et le moment de cette évaluation.

Les patients évalués par un centre tertiaire étaient plus souvent des hommes (63 versus 36%,  $p=0.018$ ). Les investigations comprenaient plus souvent un test de marche des 6 minutes (56 versus 21%,  $p=0.001$ ) et une biopsie chirurgicale (46 versus 12%,  $p=0.001$ ). Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le fait d'être évalué par un centre de soins tertiaire et la certitude du diagnostic selon les catégories 2000 et 2011. Les patients évalués par un centre tertiaire recevaient plus souvent un traitement (72 versus 29%,  $p<0.001$ ).

## Discussion :

Cette étude est, à notre connaissance, la seule ayant évalué l'adhérence aux directives de 2000 par une analyse d'une série de cas individuels incluant tous les patients chez qui le diagnostic de FPI avait été posé, aussi bien en milieu hospitalier qu'en pratique privée, sans exclure ceux chez qui certains examens n'avaient pas été réalisés. La plupart des données publiées sur la FPI proviennent de centres universitaires spécialisés et peu d'informations sont disponibles sur la prise en charge réelle des patients dans la pratique réelle. Seules deux précédentes études avaient évalué l'adhérence aux recommandations de 2000 au moyen d'enquêtes sur les pratiques des médecins. L'étude de Collard (5) évaluait les pratiques des pneumologues travaillant en milieu académique, et celle de Peikert (4)

évaluait les pratiques de pneumologues en milieu hospitalier et en pratique privée. L'adhérence aux directives de 2011 a été évaluée par Cottin au moyen d'une première enquête (13) sur les pratiques des pneumologues en France, et d'une seconde enquête (14) sur les pratiques de pneumologues participant à un congrès européen (« Advancing IPF Research »).

## **Population étudiée:**

### **Source des données :**

Les cas ont été rapportés par 19 institutions (incluant 4 hôpitaux universitaires) ou médecins de 9 cantons différents. Les cantons romands étaient plus représentés que les autres, ce qui pourrait s'expliquer par le point de départ de l'étude qui était en Suisse romande. Cette étude est la seule qui évalue l'application des directives pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de FPI en Suisse.

### **Caractéristiques de la population étudiée :**

Notre population avait des caractéristiques comparables à celles rapportées dans d'autres séries. En effet, 70% des patients étaient des hommes (1,3, 15, 16), et la médiane d'âge au moment du diagnostic était de 72 ans (16, 17). 60% des patients de notre série avaient une anamnèse de tabagisme, 4% avaient eu une exposition à la poussière de bois et 5% à la poussière de métal, trois expositions connues comme facteurs de risque pour la FPI (18, 19). 4% de nos patients avaient une anamnèse de fibrose pulmonaire familiale, ce qui est similaire à ce qui a été observé en Finlande (20).

52% de nos patients avaient reçu un traitement pharmacologique, ce qui est très similaire à l'étude de Collard (5), dans laquelle 52% des médecins interrogés donnaient un traitement médicamenteux souvent ou toujours. De même, dans l'étude de Peikert (4) 55% des médecins rapportaient utiliser un traitement médicamenteux pour les patients non candidats à la transplantation pulmonaire. Dans cette même étude, 21% des médecins en milieu académique et 17% de ceux en pratique privée rapportaient toujours référer leurs patients pour participer à une étude randomisée. Dans notre étude, seuls 7% des patients avaient été inclus dans une étude randomisée, un chiffre particulièrement bas. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les patients référés pour une étude n'étaient pas nécessairement tous inclus. L'étude française de Cottin (13), rapportait un taux similaire au notre avec 9% des cas inclus dans une étude randomisée.

## **Adhérence aux critères diagnostiques 2000**

Seuls un quart des patients (26%) remplissaient les critères diagnostiques minimaux proposés par les recommandations 2000. Les autres avaient donc reçu un diagnostic de FPI sans remplir tous les critères (49%) ou en ayant des données suggérant un autre diagnostic (25%).

Peikart (4) rapportait également une faible adhérence aux recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la FPI. D'une part, parce que seuls 72% des pneumologues connaissaient les directives et 64% les utilisaient. D'autre part, parce que dans la classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques publiées en 2002 (2), le HRCT a pris une place plus importante dans le diagnostic alors que la bronchoscopie a été qualifiée de moins utile. Les deux raisons d'une faible adhérence aux recommandations avancées par Peikart (4) peuvent également expliquer en partie

nos résultats. De plus, le fait que la population atteinte de FPI soit âgée, et présente souvent des comorbidités, a probablement rendu les médecins réticents à faire tous les examens proposés, notamment les plus invasifs.

Une autre raison de la faible adhérence aux critères diagnostiques pourrait être la limitation de ces critères. Peckham (21) a évalué l'utilité des critères diagnostiques en l'absence de biopsie pulmonaire lorsqu'ils étaient appliqués par des pneumologues non spécialisés dans la PID. Il a obtenu une sensibilité de 71%, une spécificité de 75%, une valeur prédictive positive de 77% et une valeur prédictive négative de 69% comparés au « gold standard » qu'était un pattern UIP à la biopsie avec une clinique concordante. Dans une étude évaluant l'utilité de la biopsie pulmonaire pour le diagnostic de la FPI, Hunninghake (22) affirme qu'un diagnostic clinique de certitude identifie seulement la moitié des patients atteints de la FPI.

Collard (5) a rapporté une adhérence élevée aux directives concernant le diagnostic de la FPI, sauf pour la bronchoscopie qui était recommandée mais peu réalisée. La différence par rapport à nos résultats vient notamment du fait que le design de l'étude était différent. Cette étude rapportait le pourcentage de médecins affirmant effectuer différents examens, alors que notre étude a évalué ce qui a été fait en pratique pour chaque patient.

Entre les trois catégories de certitude diagnostique, il y avait une différence statistiquement significative pour le pourcentage de lymphocytes au LBA (catégorie 1 : 13% vs catégorie 2 : 6% vs catégorie 3 : 18%,  $p=0.016$ ). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'une alvéolite lymphocytaire au LBA affaiblit l'hypothèse diagnostique de FPI.

#### **Adhérence au critère 1 : exclusion d'autres causes de pneumopathie interstitielle**

L'adhérence à ce critère est partielle puisque seuls 58% des patients le remplissaient. Les informations manquaient dans près d'un tiers des cas (30%). Il est possible que les autres causes de pneumopathie interstitielle n'aient pas été investiguées ou que l'information n'ait pas été rapportée.

Peu de patients (12%) avaient d'autres causes possibles de PID. Certains d'entre eux avaient plusieurs autres causes possibles de PID. Ces patients ont été classés dans le groupe « incompatibilité avec une FPI », bien qu'une FPI soit tout de même possible dans leur cas.

Le diagnostic de FPI avait été maintenu chez deux patients avec une clinique suggérant une connectivite. Il est possible qu'une réévaluation du diagnostic n'ait pas pu être faite.

#### **Adhérence au critère 2 : fonction pulmonaire anormale qui inclut l'évidence d'une restriction et/ou des échanges gazeux altérés**

Ce critère était presque toujours rempli (92%). Les patients ayant été vus généralement par des pneumologues, ils avaient réalisés les épreuves fonctionnelles respiratoires.

#### **Adhérence au critère 3 : anomalies au HRCT**

Plus de la moitié des patients (65%) remplissaient ce critère et avaient alors des anomalies typiques de la FPI au HRCT. Seulement 11% ne le remplissaient pas et avaient des caractéristiques suggérant un autre diagnostic.

Un quart des patients (24%) avaient des informations qui manquaient, ce qui pourrait s'expliquer en partie par le fait que la majorité des radiologues n'était pas spécialistes dans les PID, et qu'ils ne mentionnaient pas tous les signes élémentaires requis dans leur compte-rendu.

Dans notre série, 92% des patients avaient eu un HRCT. Dans l'étude de Collard (5), 90% des médecins pensaient que le HRCT devait être fait dans tous les cas.

#### **Adhérence au critère 4 : Biopsie transbronchique ou lavage bronchoalvéolaire ne suggérant pas un autre diagnostic :**

Ce critère était rempli chez 49% des patients qui n'ont pas eu de biopsie pulmonaire montrant un pattern UIP et chez qui il était donc recommandé de réaliser une bronchoscopie. Il est intéressant de noter que paradoxalement ce critère était rempli chez 78% des patients ayant eu une biopsie pulmonaire montrant un pattern UIP alors qu'il n'est pas requis dans les directives (3). Ceci pourrait s'expliquer par un meilleur état de santé de ces patients chez qui on a fait alors plus d'investigations invasives.

La bronchoscopie a été davantage utilisée dans notre série que dans d'autres études. Dans l'étude de Collard (5), 82% des médecins interrogés pensaient que la bronchoscopie n'était pas importante. Dans l'étude de Peikert (4), la majorité des pneumologues (62%) utilisaient la bronchoscopie dans <50% des cas avec suspicion de FPI. Le rôle de la bronchoscopie ayant été minimisé dans la classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques publiées en 2002 (2), elle a été alors moins pratiquée.

Dans notre étude, 10% des patients ayant eu un LBA avaient >30% de lymphocytes, ce qui est très proche des 8% observés dans l'étude de Ohschimo (8). Ces auteurs ont décrit que, parmi 6/74 patients avec suspicion initiale de FPI mais >30% de lymphocytes, les 6 avaient finalement un autre diagnostic. Ceci suggère que le LBA a encore un intérêt dans le diagnostic de la FPI malgré l'importance prise par le HRCT.

#### **Critères mineurs :**

Les critères mineurs étaient remplis chez la plupart des patients (92%) qui n'avaient pas de biopsie montrant un pattern UIP. Ils ont donc eu peu d'impact dans le diagnostic. Du fait de leurs nombreuses limitations, ces critères n'apparaissent d'ailleurs plus dans les directives 2011 (1). En effet, le critère d'âge > 50 ans exclut un petit groupe de patients avec FPI âgés de moins de 50 ans, chez qui un diagnostic précoce est important. Une dyspnée avec début insidieux ainsi qu'une durée de la maladie >3 mois excluent une présentation sous forme d'exacerbation aiguë, qui peut être la manifestation inaugurale de la FPI. Par ailleurs, il est difficile de déterminer le début exact de la maladie et pouvoir dire qu'elle dure plus que 3 mois. Enfin, les râles crépitants à l'auscultation ne sont pas spécifiques de la FPI (23).

#### **Adhérence aux critères diagnostiques 2011 :**

Il y a globalement des pourcentages très similaires de patients remplissant chacune des 3 catégories selon les critères de 2000 (3) (catégorie 1: 26%, catégorie 2: 49%, catégorie 3: 25%) et ceux de 2011 (1) (catégorie 1: 31%, catégorie 2: 46%, catégorie 3 : 23%).

L'une des principales différences entre les critères 2000 et 2011 est la disparition des critères mineurs. Ceci a eu peu d'impact dans notre cohorte car les critères mineurs étaient remplis chez presque la totalité des patients (92%).

Le critère de l'anomalie fonctionnelle respiratoire, qui n'est plus demandé dans les directives 2011, a également eu peu d'impact puisqu'il était rempli chez la quasi-totalité des patients (92%).

Des changements dans les catégories entre 2000 et 2011 peuvent s'expliquer par le fait que le LBA ou la BTB ne sont plus demandés dans les critères 2011. Un LBA ou une BTB suggérant un autre diagnostic étaient classés dans la catégorie 3 des critères 2000, mais n'avaient plus d'impact dans les critères de 2011.

Le HRCT prend une grande place dans les critères de 2011. Les caractéristiques atypiques au HRCT sont présent en compte dans les nouvelles recommandations (1), alors qu'elles ne l'étaient pas auparavant (3). De ce fait, avec des caractéristiques atypiques au HRCT, il était possible d'avoir un pattern UIP selon les critères 2000, mais des caractéristiques atypiques deviennent incompatibles avec un pattern UIP selon les critères 2011.

## **Caractère multidisciplinaire du processus diagnostique :**

### **A. Type de structure où le diagnostic a été posé :**

Dans 62% des cas, le diagnostic de FPI avait été posé par un pneumologue en pratique privée ou dans un service de médecine interne dans un hôpital régional avec accès à un pneumologue en pratique privée (groupe 1). Dans 33% des cas, le diagnostic avait été posé dans un service hospitalier de pneumologie (groupe 2).

Contrairement à ce qui était attendu, il n'y avait pas de différence entre ces groupes concernant la certitude diagnostique (catégorie 1 à 3), le type d'évaluation multidisciplinaire, le fait d'avoir une biopsie pulmonaire et le fait de recevoir un traitement.

L'âge au diagnostic et la fonction pulmonaire ne différaient pas entre les groupes 1 et 2 de structures diagnostiques (sauf pour le KCO groupe 1 : 82% vs groupe 2 : 63%,  $p=0.007$ ). Les différences statistiquement significatives entre le groupe 1 et 2 concernant les résultats du test de marche des 6 minutes (distance de marche groupe 1 : 400m vs groupe 2 : 291m,  $p=0.02$ , saturation en O<sub>2</sub> au repos avant le test groupe 1 : 96% vs groupe 2 : 92%,  $p=0.008$ , et saturation en O<sub>2</sub> à la fin du test groupe 1 : 87% vs groupe 2 : 81%,  $p=0.043$ ) pourraient s'expliquer par le fait que les patients vus dans un service de pneumologie avaient des atteintes plus sévères en termes d'échanges gazeux.

### **B. Spécialistes impliqués dans le diagnostic :**

Du fait de la difficulté de diagnostic des PID, il est recommandé que le HRCT soit interprété par un radiologue expérimenté dans l'évaluation des maladies pulmonaires diffuses, et la biopsie par un pathologiste expérimenté dans les biopsies pulmonaires (2).

Le pourcentage de radiologue spécialiste (20%) et pathologiste spécialiste (16%) était faible dans cette série.



Contrairement à ce qui était attendu, il n'y avait pas une meilleure certitude du diagnostic lorsqu'il y avait des spécialistes impliqués. La certitude du diagnostic dépendant de beaucoup de paramètres, et celui-ci ne semble pas avoir eu un impact significatif dans notre étude.

### **C. Type d'interaction lors de l'évaluation multidisciplinaire :**

Bien que recommandée (2, 24), l'évaluation multidisciplinaire sous forme de réunion n'a eu lieu que dans un quart des cas (23%). Elle a eu lieu le plus souvent (60%) sans discussion du cas. Ceci veut dire que les patients ont généralement eu plusieurs examens avec différents spécialistes impliqués mais que les cas n'ont pas été discutés ensembles.

Alors qu'on s'attendrait à ce que les patients ayant eu une évaluation multidisciplinaire plus poussée soit dans la catégorie diagnostique 1 (critères diagnostiques remplis), il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre l'évaluation multidisciplinaire et la catégorie de certitude diagnostique.

### **Rôle de la biopsie pulmonaire chirurgicale dans le processus diagnostic :**

30% des patients de cette série ont eu une biopsie chirurgicale. Dans l'étude de Peikart (4), la majorité des pneumologues utilisait la biopsie pulmonaire chez < 30% des patients avec suspicion de FPI. Dans une autre étude parue avant la publication des recommandations, Johnston (25) rapportait un taux de biopsie de 12% chez des patients avec suspicion de FPI. Dans une revue de littérature, Kaarteenaho (26) rapporte un taux de biopsie variant entre 28 et 38% dans les études épidémiologiques (ex : étude grecque : 31,7% (27), étude américaine : 29% (28)). Un taux de biopsie plus élevé est rapporté dans certaines études randomisées (ex : Interféron gamma 1b : 55%/ placebo 55% (29), Imatinib : 42%/ placebo 48% (30), Pirfenidone : 37%-55% (31)). Ces taux plus élevés peuvent s'expliquer par les critères d'inclusion plus stricts de ces études.

Dans notre série, l'âge des patients ayant eu une biopsie était de 9 ans plus jeune que celui des patients n'en ayant pas eu ( $p < 0.001$ ). L'âge est donc l'un des facteurs expliquant le recours ou non à cette modalité diagnostique. A un âge plus avancé, il est plus probable d'avoir une contre-indication à la biopsie. Les patients ayant eu une biopsie pulmonaire avaient également une distance de marche significativement plus élevée au test des 6 minutes (468 versus 264 m,  $p = 0.005$ ), suggérant une maladie moins avancée. Un mauvais état de santé et un âge avancé sont des paramètres connus pour limiter la réalisation d'une biopsie (2).

La biopsie a été majoritairement faite au moment du diagnostic (79% des cas) comme recommandé, et en tout cas avant le début d'un traitement (93%). En effet, elle est considérée comme moins utile lorsqu'elle est obtenue tard ou après le début du traitement (2).

La thoracoscopie assistée par vidéo est la technique utilisée majoritairement (64%). Cette technique est préférée dans les recommandations (3) en raison d'une morbidité plus basse. Cependant, 29% des biopsies chirurgicales ont encore été faites par thoracotomie dans notre série.

A noter qu'une biopsie a plus souvent été réalisée chez les patients dans la catégorie diagnostique 3 (39% vs 29% dans la catégorie 1 et 27% dans la catégorie 2). Ceci est en accord avec les recommandations (3) qui proposent une biopsie dans les cas où le tableau radio-clinique n'est pas typique de la FPI, ce qui était le cas des patients dans cette catégorie.

Il y avait significativement moins de biopsies chez les patients n'ayant pas de LBA ( $p=0.010$ ) et/ou BTB ( $p=0.049$ ). Ceci pourrait s'expliquer par l'état général du patient. En effet, la tendance est d'avoir moins recours à des examens invasifs chez un patient plus âgé et en moins bon état général.

En présence d'un pattern UIP typique au HRCT, la biopsie n'est pas considérée comme nécessaire pour établir un diagnostic de FPI (2). En accord avec les directives, un taux de biopsie plus faible (20%) a été observé dans ce cas. Par contre lorsqu'il n'y a pas de pattern UIP au HRCT, une biopsie serait théoriquement nécessaire pour établir le diagnostic, mais sans doute due à la morbidité de cette intervention chez une population âgée et fragile, celle-ci n'a eu lieu que dans 60% des cas.

Comme attendu, pour chacun des signes élémentaires au HRCT, il y avait moins de biopsies lorsque les signes typiques d'UIP étaient présents. Il y a eu 25% de biopsies lorsque les opacités réticulaires étaient présentes et 100% lorsqu'elles étaient absentes. Il y a eu 25% de biopsies quand l'aspect en rayon de miel était présent alors qu'il y en avait 54% quand il était absent. Enfin, il y avait 21% de biopsies lorsque le verre dépoli était peu étendu et 50% lorsque son extension dépassait celle des opacités réticulaires.

Les patients qui ont eu une biopsie avaient davantage tendance à recevoir un traitement. Ceci pourrait s'expliquer par un meilleur état de santé et un âge moins élevé, qui incite probablement à instaurer un traitement.

## **Evaluation par un centre de soins tertiaire**

Contrairement à ce qui est recommandé dans la littérature (32), 46% des patients n'avaient pas été évalués par un centre de soins tertiaire. Dans l'étude de Cottin (13), seuls 35% des médecins affirmaient demander une évaluation par un centre de référence.

Les patients évalués par un centre tertiaire étaient plus souvent des hommes (63 versus 36%,  $p=0.018$ ). Les investigations comprenaient plus souvent un test de marche des 6 minutes (56 versus 21%,  $p=0.001$ ), qui est plus facilement réalisé en milieu hospitalier qu'en pratique privée. Ils avaient plus souvent eu une biopsie pulmonaire (46 versus 12%,  $p=0.001$ ) et il est probable qu'elle ait été une raison qui conduisait le médecin à demander une telle évaluation. Les patients évalués par un centre tertiaire recevaient plus souvent un traitement (72 versus 29%,  $p<0.001$ ).

En revanche, l'envoi à un centre de soins tertiaire n'a pas été associé à une plus grande certitude diagnostique.

## **Limites de l'étude :**

Des biais sont possibles du fait que certaines régions de Suisse n'étaient pas représentées et que le nombre de cas était limité.

La façon dont nous avons défini les 3 catégories diagnostiques se basait sur notre appréciation et non sur des catégories déjà existantes.

Comparer la façon dont les patients remplissaient les critères 2000 et 2011 comporte de nombreuses limitations. Tout d'abord parce que les questions posées aux médecins ont été faites de façon à

pouvoir répondre aux critères 2000 et non à ceux de 2011. De plus, les catégories de certitude du pattern UIP à la biopsie n'étaient pas présentes avant les directives de 2011.

## **Conclusions :**

L'ensemble des critères nécessaires pour poser le diagnostic de FPI n'était rempli que dans une faible proportion de cas. En effet, face à une maladie touchant les personnes âgées, les examens les plus invasifs ne pouvaient souvent pas être réalisés.

Le HRCT, examen non invasif et facilement accessible, a été largement réalisé pour le diagnostic. Bien que le rôle du LBA ait été minimisé, il pourrait tout de même se révéler utile car dans une proportion significative de cas, il suggérait un autre diagnostic.

Comme recommandée, la biopsie était plus souvent effectuée lorsque la clinique et le HRCT n'étaient pas typiques d'une FPI. Cet examen avait lieu chez des patients plus jeunes, ayant probablement moins de contre-indications limitant sa réalisation.

Les patients étaient peu souvent évalués par des centres tertiaires et des spécialistes des PID. De plus, ils ne bénéficiaient que rarement d'une évaluation multidisciplinaire, pourtant recommandée. L'inclusion dans des études randomisées était faible.

## **Remerciements:**

Le tuteur, R Lazor qui a guidé le projet et m'a appris à faire un travail scientifique.

Le cotuteur I Letovanec, qui m'a montré le diagnostic différentiel des PID en pathologie.

Les médecins suivants qui ont contribué à cette série en rapportant un ou plusieurs cas: H Borer, L Burdet, N Dobrynski, HR Frey, JG Frey, T Geiser, P Gerber, S Grandin, JP Ketterer, I Laube, C Miesels, C Mordasini, LP Nicod, M Rieder, T Rochat, E Rossi-Uldry, B Schwizer, D Stolz, M Tamm, L Vollenweider.

JF Vodoz ayant contribué à l'analyse préliminaire.

L Kolopp, R Holderegger, E Namer et M Sorge-Maitre pour le travail de secrétariat, Christian Pauli (Alabus) pour le support technique, Etienne Bucher (Actelion) pour son engagement dans ce projet. M Rothenbuehler et M Faouzi pour les analyses statistiques.

La base de données a été financée par Actelion.

## Références :

1. 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.* 15 mars 2011;183 (6):788-824
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2002;165(2):277-304.
3. 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(2 Pt 1): p. 646-64.
4. Peikert T, Daniels CE, Beebe TJ, Meyer KC, Ryu JH, Interstitial Lung Diseases Network of the American College of Chest Physicians. Assessment of current practice in the diagnosis and therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* sept 2008;102(9):1342-1348.
5. Collard HR, Loyd JE, King TE Jr, Lancaster LH. Current diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: a survey of academic physicians. *Respir Med.* sept 007; 101(9):2011-2016.
6. Saad N, Camus P, Suissa S, Ernst P. Statins and the risk of interstitial lung disease: a cohort study. *Thorax.* avr 2013;68(4):361-364.
7. Musk AW, Pollard JA. Pindolol and pulmonary fibrosis. *Br Med J.* 8 sept 1979;2(6190):581-582.
8. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2009;179(11):1043-1047.
9. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guérin C, Robert D, Cordier J-F. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 nov 2002;166(9):1235-1239.
10. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* nov 1996;75(6):334-342.
11. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, Zompatori M, Burzi M, Schiattone ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J.* déc 1996;9(12):2513-2516.
12. Office fédéral de la statistique : Catégories socioprofessionnelles 2000 ; Conception détaillée, Neuchâtel, OFS, 2002.
13. Cottin V, Cadranet 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.* janv 2014;108(1):195-202.
14. Cottin V. Current approaches to the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Europe: the AIR survey. *Eur Respir Rev.* juin 2014;23(132):225-30.
15. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oct 2001;164(7):1171-1181.

16. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. nov 2006;61(11):980-985.
17. Munson JC, Kreider M, Chen Z, Christie JD, Kimmel SE. Effect of treatment guidelines on the initial management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2010;70(1):118-125.
18. Hubbard R. Occupational dust exposure and the aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Eur Respir J Suppl*. sept 2001;32:119s - 121s.
19. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg*. avr 2005;49(3):259-65.
20. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax*. avr 2002;57(4):338-42.
21. Peckham RM, Shorr AF, Helman DL. Potential limitations of clinical criteria for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis/cryptogenic fibrosing alveolitis. *Respiration*. avr 2004;71(2):165-9.
22. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2001;164(2):193-6.
23. Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 1 juin 2013;22(128):158-162.
24. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP 3rd, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2004;170(8):904-910.
25. Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society*. *Thorax*. janv 1997;52(1):38-44.
26. Kaarteenaho R. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2013;14:43
27. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med*. août 2009;103(8):1122-1129.
28. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. janv 2010;137(1):129-137.
29. King TE, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 18 juill 2009;374(9685):222-228.
30. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2010;181(6):604-610.
31. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 21 mai 2011;377(9779):1760-1769.
32. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, Philip N, Arcasoy SM, Lederer DJ. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1 oct 2011;184(7):842-847.