



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**

www.em-consulte.com



## PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

# Le présent et l'avenir en pathologie interstitielle pulmonaire

The present and future of explorations in interstitial lung disease

Article rédigé par K. El Husseini<sup>1,2</sup>  
d'après les interventions de S. Jouneau, L. Wemeau  
et S. Si-Mohamed

<sup>1</sup>Service de pneumologie A, hôpital Bichat-Claude Bernard, 46 rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

<sup>2</sup>Inserm UMR1152 Physiopathologie et épidémiologie des maladies respiratoires, université Paris Cité, 5 rue Thomas-Mann, 75013 Paris, France

## Introduction

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) regroupent plus de 200 maladies pulmonaires, dont la majorité est classée comme rare [1]. La plus fréquente reste la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), caractérisée par un remodelage fibrotique des poumons avec un aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle commune (PIC) [2]. La fibrose est autoentretenu et conduit à une détérioration progressive de la fonction pulmonaire, des symptômes respiratoires et de la qualité de vie [1].

Un diagnostic précoce et précis de PID peut s'avérer difficile à poser ; l'aspect en imagerie n'est pas toujours univoque, et les prélèvements invasifs de tissu pulmonaire exposent les patients au risque d'exacerbation. Il est aussi difficile de prédire l'évolution de la maladie ; en effet la FPI, comme d'autres PID (par exemple la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) ou la PID associée à la polyarthrite rhumatoïde) peuvent présenter un phénotype de fibrose progressive ou non, avec des manifestations cliniques

hétérogènes et une définition non consensuelle [1,3]. L'optimisation de la prise en charge de ces patients repose donc sur le développement et la validation de nouvelles stratégies et techniques d'exploration.

## Discussion multidisciplinaire : une étape indispensable pour le choix des explorations

Les premières guidelines établies par le comité de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society recommandaient la discussion multidisciplinaire (DMD) comme référence pour le diagnostic des patients atteints de FPI. En effet, la concordance diagnostique de ces dispositifs est particulièrement bonne pour les FPI ou les PID liées aux connectivités [4]. Le rôle primordial de la DMD a été renforcé par les dernières mises à jour de ces recommandations, qui confirment l'indication à y recourir à un stade précoce de la

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : kinan.elhousseini@aphp.fr (K. El Husseini).

prise en charge diagnostique des patients chez qui une FPI est évoquée [5]. Avec l'émergence de nouveaux traitements et nouvelles techniques d'exploration, la DMD s'est érigée en clé de voûte de la prise en charge, pour établir des diagnostics plus précis, mais aussi évaluer le comportement de la maladie afin d'optimiser et d'adapter les plans de traitement individuels des patients [6].

La composition de la DMD découle de son champ d'application. Dans une optique de diagnostic, le pilier central est donc classiquement constitué du pneumologue, du radiologue et de l'anatomopathologiste. L'inclusion d'autres spécialités est cependant considérée d'une utilité majeure, et encouragée par les recommandations, en modulant la composition finale selon le centre et son recrutement de patients [7]. En effet, non seulement les PID s'accompagnent fréquemment d'atteintes d'organes extra-pulmonaires, mais le champ d'application des DMD en elles-mêmes s'est élargi autour du suivi de la maladie et des décisions de prise en charge thérapeutique [8]. Par exemple, les rhumatologues et les chirurgiens transplantateurs sont devenus des contributeurs clés dans une DMD, pour fournir des recommandations de prise en charge pour les PID liées aux connectivites et autour de la transplantation pulmonaire, respectivement, bien que la disponibilité de ces groupes de spécialistes pour participer aux réunions reste une limite [9]. Les pneumologues sont les mieux placés pour animer les discussions sur le suivi et la prise en charge, car ils consultent directement le patient et intègrent les données cliniques. D'autres membres non principaux peuvent également contribuer (équipes de soins palliatifs par exemple), sans nécessité d'assister systématiquement aux réunions [8].

Une DMD efficace repose avant tout sur la mise en place de discussions dynamiques centrées sur le patient, abordant toutes les facettes de la maladie. Du point de vue clinique, plusieurs points critiques sont à évoquer autour d'un cas de PID. Il faut tout d'abord détailler les antécédents personnels ou familiaux de PID ou d'atteinte extra-pulmonaire typique : en effet, certains éléments ont une forte valeur d'orientation vers des pathologies spécifiques éligibles à des tests génétiques. C'est notamment le cas des fibroses du sujet jeune, d'atteintes cutanées (dyskératose) et des phanères (canitie précoce) et hématologiques (syndromes myélodysplasiques), etc., qui peuvent indiquer la recherche d'anomalies dans les gènes de réparation des télomères ou du surfactant. Les traitements médicamenteux des patients doivent également être abordés pour discuter des atteintes iatrogènes possibles, en s'appuyant sur des outils externes comme Pneumotox [10].

L'habitus doit être discuté de manière précise, au-delà de la simple consommation tabagique, du fait du grand nombre d'expositions – domestiques ou professionnelles – potentiellement associées aux PID. La DMD peut ainsi proposer le recours aux conseillers médicaux en environnement intérieur pour réaliser des prélèvements au domicile des patients et donner des conseils pour limiter ces expositions dans l'habitat. Du point de vue professionnel, un travail récent a évalué la réalisation d'une consultation de pathologie professionnelle systématique chez les patients présentés en DMD-PID ; un lien entre exposition professionnelle et PID a ainsi été retrouvé chez 41/141 patients (29,1 %), avec la proposition d'un diagnostic différent de

celui de la DMD chez 18/141 (12,8 %) [11]. Certaines DMD pourraient ainsi bénéficier de la présence d'un médecin de pathologie professionnelle, notamment pour le diagnostic différentiel entre PHS chronique et FPI.

La présentation clinique des patients doit être la plus exhaustive possible, et une vigilance toute particulière doit être portée aux atteintes extra-thoraciques. En parallèle de la clinique, l'analyse radiologique fine de l'imagerie est un axe principal de la DMD, avec une plus-value évidente de la présence d'un radiologue thoracique. L'éventail d'examen paracliniques disponibles ne cessant de croître, la DMD a aussi un rôle majeur dans la recommandation d'examen complémentaires, allant du lavage broncho-alvéolaire aux analyses génétiques, aux bilans immunologiques spécifiques de certaines maladies de système et aux examens anatomopathologiques invasifs. Les dernières recommandations détaillent ainsi le bilan biologique systématique à réaliser pour les suspicions de PID, ainsi que les examens supplémentaires selon le contexte [5].

## Cryobiopsie transbronchique : la fin des biopsies chirurgicales ?

L'utilité diagnostique de toute biopsie dépend de sa capacité à présenter avec précision un motif histopathologique interprétable, constituant le meilleur indicateur disponible de la pathologie sous-jacente, avec des implications réelles sur l'évolution de la maladie [12]. Pour les PID, l'analyse histologique, quand elle est disponible, est l'élément qui augmente le plus la confiance des cliniciens dans le diagnostic de la DMD [13]. Actuellement, deux techniques permettent d'obtenir un prélèvement : la biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC) et les cryobiopsies transbronchiques (CBTB).

La BPC, réalisée sous vidéothoracoscopie, consiste en un prélèvement de parenchyme pulmonaire périphérique, dans deux lobes différents, d'environ 4 cm (< 0,5 % du volume pulmonaire) ; cette modalité a une forte rentabilité diagnostique (> 90 à 95 % quand elle est intégrée à la DMD), mais expose le patient à des effets secondaires (12,9 % des cas), et surtout à un risque de mortalité (2,3 % à 30 jours), principalement lié au risque d'exacerbation postgeste [14,15]. Les BPC nécessitent également d'une hospitalisation de 4 à 6 jours en moyenne, avec un coût non négligeable. En conséquence, pour en améliorer la tolérance et mieux identifier les patients à même d'en bénéficier, l'actualisation récente des recommandations pratiques de prise en charge de la FPI délimite des contre-indications relatives à la BPC vidéochirurgicale (principalement un âge avancé ou une maladie sévère et/ou d'aggravation rapide) [5]. La CBTB est réalisée sous bronchoscopie rigide, à l'aide d'une cryode. Elle consiste en au moins trois prélèvements dans deux lobes différents, d'environ 0,5 cm chacun. Des méta-analyses récentes estiment un taux de complications similaires à la BPC (12 %, principalement hémoptysies non embolisées et pneumothorax), une durée moyenne de séjour plus courte (de l'ordre de 3 jours), et un taux de mortalité à 30 jours estimé à 0,3 %. La rentabilité diagnostique a par ailleurs été estimée à environ 80 % [16,17]. Les contre-indications

proposées pour la CBTB sont similaires à celles de la BPC, avec cependant des *cut-offs* fonctionnels plus bas (CVF [capacité vitale fonctionnelle] < 50 % vs 60 à 70 % pour la BPC ; DLCO [capacité de diffusion du monoxyde de carbone] < 35 % vs 35 à 40 %) [5,18].

Seules deux études ont confronté directement la CBTB à la BPC. La première, publiée en 2019, rapportait la réalisation des deux gestes dans le même lobe chez 21 patients. Cette étude a montré des données médiocres de concordance diagnostique entre les deux techniques (39 %,  $\kappa = 0,22$ ) et de ces techniques à la DMD (48 %,  $\kappa = 0,31$  et 62 %,  $\kappa = 0,51$  pour la CBTB et la BPC, respectivement), bien que cet indicateur ne soit pas nécessairement représentatif de la performance diagnostique d'un test histologique, qui doit être considéré de manière intégrée et non opposée à la DMD pour permettre un diagnostic définitif [19]. L'étude COLDICE, en 2020, a inclus 65 patients ayant reçu à la fois une CBTB et une BPC sur le même lobe. Cette fois-ci, les résultats histologiques étaient présentés dans deux DMD différentes. On retrouvait cette fois une concordance histologique inter-observateurs identique pour les deux modalités ( $\kappa = 0,53$ ), et une concordance histologique intermodalité (incluant la DMD) plus satisfaisante (76,9 %,  $\kappa = 0,62$ ) [20].

Ces résultats expliquent l'essor récent des indications de CBTB en Europe, au détriment relatif du nombre de BPC réalisées [21]. La CBTB a ainsi été validée pour le diagnostic histologique de la FPI dans les dernières recommandations internationales, sous réserve d'une réalisation et d'une interprétation dans un centre de référence [22]. En France, la CBTB est progressivement mise en œuvre depuis une dizaine d'années avec l'émergence de plusieurs centres experts, présentant des données de tolérance et de rentabilité diagnostique rassurantes, similaires à celles de la littérature. Par conséquent, la CBTB apparaît de plus en plus comme une alternative acceptable à la BPC dont l'indication doit être discutée en DMD.

## Scanner spectral à comptage photonique en pathologie interstitielle

Le scanner thoracique est une pierre angulaire de la prise en charge des maladies pulmonaires. Pour autant, le scanner conventionnel est limité sur plusieurs plans : résolution spatiale parfois insuffisante, image bruitée (diminuant le contraste et empêchant la discrimination de structures de petite taille) et dose délivrée au patient (en particulier dose cumulée). Ces limites sont principalement liées à l'architecture des détecteurs à rayon X, en particulier leur taille, inversement proportionnelle à la résolution spatiale de l'image reconstruite (environ 500 microns/pixel). Or, le domaine de l'imagerie par rayons X connaît actuellement une période d'innovation technologique rapide avec notamment l'avènement de nouveaux détecteurs dits « à comptage de photons ». Ces systèmes tomodynamométriques – scanner à comptage de photons (PCCT) ou scanner à comptage de photons spectraux (SPCCT) – permettent l'obtention d'un pixel (l'unité de base de l'image numérique) de 200 microns, se traduisant par une résolution deux à trois fois supérieure à celle des scanners conventionnels pour une même dose

délivrée [23]. De plus, le SPCCT permet de discriminer les photons recueillis selon leur fenêtre énergétique, ce qui permet une caractérisation plus précise de la nature des tissus traversés, ainsi que la suppression du bruit électronique des images.

Dans le domaine des PID, les bénéfices potentiels du SPCCT apparaissent évidents. En effet, l'évaluation par scanner thoracique haute résolution est essentielle pour l'obtention d'un diagnostic précis, la microsémiologie des PID reposant sur l'identification de lésions élémentaires de petite taille. Une augmentation de la certitude diagnostique fournie par l'imagerie pourrait aussi permettre de diminuer le nombre de procédures invasives encourues par les patients pour confirmer ou infirmer un diagnostic incertain [24]. Dans une étude de faisabilité menée par Ferda et al. [25], un prototype clinique de système SPCCT a permis d'identifier plusieurs cas de PID dans une cohorte patients tout-venant. Chez les patients atteints de PID, le SPCCT permettait de mieux visualiser les parois bronchiques de troisième/quatrième/cinquième ordre, avec moins de bruit de fond. D'autres données récentes ont aussi suggéré une supériorité du SPCCT pour l'identification de réticulations intralobulaires, bronchectasies et rayons de miel chez les patients atteints de PID [26]. En outre, un essai préliminaire ayant comparé SPCCT et scanner conventionnel en combinaison avec une DMD-PID a montré une amélioration de 45 % de la confiance diagnostique clinique en DMD liée au SPCCT, avec l'obtention de 75 % de cas en confiance élevée (> 90 %) contre 40 % en scanner conventionnel.

Par conséquent, le SPCCT représente une avancée technologique potentiellement majeure pour améliorer la prise en charge diagnostique des PID, et plus globalement pour les pathologies pulmonaires nécessitant une sémiologie fine ou des imageries répétées. L'impact escompté en imagerie interstitielle serait multiple : amélioration de la qualité d'image, de la confiance diagnostique radiologique, de la concordance interobservatrice, modification du diagnostic clinique en DMD et imagerie à ultra-basse dose. Des études de validation clinique sont cependant nécessaires avant d'espérer voir l'adoption de ces machines en pratique courante.

## Liens d'intérêts

K. El Husseini déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Cet article fait partie du numéro supplément *Mission CPLF 2023, Congrès de Pneumologie de Langue Française* réalisé avec le soutien institutionnel de Sanofi.

## Références

- [1] Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018;27:180076. doi:10.1183/16000617.0076-2018.
- [2] Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389:1941-52. doi:10.1016/S0140-6736(17)30866-8.

- [3] Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51. doi:10.1183/13993003.00692-2018.
- [4] Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4:557-65. doi:10.1016/S2213-2600(16)30033-9.
- [5] Cottin V, Bonniaud P, Cadranet J, Crestani B, Jouneau S, Marchand-Adam S, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique – Actualisation 2021. Version intégrale. *Rev Mal Respir* 2022;39:e35-106. doi:10.1016/j.rmr.2022.01.014.
- [6] Sarkar P, Avram C, Chaudhuri N. The extended utility of antifibrotic therapy in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2020;14:1001-8. doi:10.1080/17476348.2020.1784730.
- [7] Lee CT. Multidisciplinary meetings in interstitial lung disease: polishing the gold standard. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:7-9. doi:10.1513/AnnalsATS.202108-979ED.
- [8] Cottin V, Martinez FJ, Smith V, Walsh SLF. Multidisciplinary teams in the clinical care of fibrotic interstitial lung disease: current perspectives. *Eur Respir Rev* 2022;31. doi:10.1183/16000617.0003-2022.
- [9] Prasad JD, Mahar A, Bleasel J, Ellis SJ, Chambers DC, Lake F, et al. The interstitial lung disease multidisciplinary meeting: a position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia. *Respirology* 2017;22:1459-72. doi:10.1111/resp.13163.
- [10] Camus P, Bonniaud P, Camus G, Foucher P, Jacquet L. Pneumotox – An updated time-saving web resource. *Eur Respir J* 2013;42:5043. [https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl\\_57/5043](https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/5043).
- [11] Carlier S, Nasser M, Fort E, Lamouroux C, Si-Mohamed S, Chalabreysse L, et al. Role of the occupational disease consultant in the multidisciplinary discussion of interstitial lung diseases. *Respir Res* 2022;23:332. doi:10.1186/s12931-022-02257-6.
- [12] Moua T. Diagnostic value of TBLC in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2020;8:747-8. doi:10.1016/S2213-2600(20)30163-6.
- [13] Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, 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* 2004;170:904-10. doi:10.1164/rccm.200402-147OC.
- [14] Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis. *QJM* 2017;110:207-14. doi:10.1093/qjmed/hcw142.
- [15] Miller JD, Urschel JD, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1647-50. doi:10.1016/s0003-4975(00)01913-5.
- [16] Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745-52. doi:10.1164/rccm.201504-0711OC.
- [17] Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciucchi S, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: A comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016;91:215-27. doi:10.1159/000444089.
- [18] Hetzel J, Wells AU, Costabel U, Colby TV, Walsh SLF, Verschakelen J, et al. Transbronchial cryobiopsy increases diagnostic confidence in interstitial lung disease: a prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2020;56:1901520. doi:10.1183/13993003.01520-2019.
- [19] Romagnoli M, Colby TV, Berthet J-P, Gamez AS, Mallet J-P, Serre I, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1249-56. doi:10.1164/rccm.201810-1947OC.
- [20] Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallyly MP, Cooper WA, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020;8:171-81. doi:10.1016/S2213-2600(19)30342-X.
- [21] Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2018;19:141. doi:10.1186/s12931-018-0845-5.
- [22] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18-47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST.
- [23] Si-Mohamed SA, Miailhes J, Rodesch P-A, Boccalini S, Lacombe H, Leitman V, et al. Spectral photon-counting CT technology in chest imaging. *J Clin Med* 2021;10:5757. doi:10.3390/jcm10245757.
- [24] Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013;266:936-44. doi:10.1148/radiol.12112516.
- [25] Ferda J, Vendiš T, Flohr T, Schmidt B, Henning A, Ulzheimer S, et al. Computed tomography with a full FOV photon-counting detector in a clinical setting, the first experience. *Eur J Radiol* 2021;137:109614. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109614.
- [26] Si-Mohamed SA, Boccalini S, Villien M, Yagil Y, Erhard K, Bousset L, et al. First experience with a whole-body spectral photon-counting CT clinical prototype. *Invest Radiol* 2023. doi:10.1097/RLI.0000000000000965.