

Fibrose pulmonaire idiopathique

Usual interstitial pneumonia

J.M. Hougardy¹, A. Ocmant², S. Place², M. Rimmelink³, F. Mascart² et E. Cogan¹

Services ¹de Médecine Interne Générale, ²d'Immunologie, et ³d'Anatomopathologie, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

Nous rapportons le cas d'une patiente de 49 ans atteinte d'une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) initialement confondue avec un lupus érythémateux disséminé (LED). La fibrose pulmonaire idiopathique est une affection rare (prévalence estimée : 3 à 6 cas pour 100.000 aux Etats-Unis), caractérisée par un début insidieux, une évolution péjorative et un pronostic sombre (survie médiane : 2,8 ans). Le diagnostic est souvent difficile et repose sur l'exclusion d'autres affections associées à une atteinte interstitielle pulmonaire. Il ne sera généralement établi qu'après concertation pluridisciplinaire entre internistes, pneumologues, radiologues et anatomopathologistes. Des réunions de consensus ont récemment précisé la classification des pneumopathies interstitielles. Par ailleurs, de nouvelles thérapeutiques sont actuellement proposées pour pallier la faiblesse des traitements immunosuppresseurs conventionnels.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 178-83

ABSTRACT

We report the case of a 49-year old woman with an idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) initially diagnosed as a systemic lupus erythematosus. The IPF is an uncommon clinical entity with an estimated prevalence from 3 to 6 cases per 100.000 in the general population of the United States. This disease is characterised by an insidious onset, a pejorative course and poor survival prognosis (median survival : 2,8 years). The diagnosis is often difficult and depends on the exclusion of other diseases associated with interstitial lung injury. It is generally established only after collegial coordination between the clinician, the radiologist and the pathologist. New consensus are now published to establish a clear and explicit classification of the IPF. Moreover, because of the poor results obtained with conventional immunosuppressive drugs, new treatments are proposed.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 178-83

Key words : idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathic interstitial pneumonia, international consensus

PRESENTATION CLINIQUE

Une femme âgée de 49 ans se présente à la consultation de médecine interne en avril 2001 pour arthralgies et fatigue. Ses antécédents majeurs sont une bronchopneumopathie chronique obstructive d'origine tabagique (1 paquet/jour depuis plus de 15 ans), un asthme allergique, une œsophagite peptique de grade I et une polyarthrose. Femme d'ouvrage, elle n'a jamais été exposée à des agents toxiques particuliers. Les plaintes débutent en 1996 par des arthralgies fluctuantes des poignets et des paresthésies diffuses des mains. En 1998, la patiente est hospitalisée pour une infection pulmonaire à mycobactérie atypique (*Mycobacterium xenopi*) qui sera traitée par une

quadrithérapie pendant un an et demi (association d'éthambutol, isoniazide, rifampicine, clarithromycine), compliquée par une polyneuropathie des membres inférieurs à prédominance sensitive. Une tomographie thoracique réalisée à cette époque montrera un syndrome interstitiel. Fin 1998, la patiente développe quelques lésions eczématiformes sur les membres supérieurs. La biopsie de ces lésions cutanées démontre une vasculite leucocytoclasique. Sur base du tableau clinique et des résultats biopsiques, le diagnostic de lupus érythémateux disséminé (LED) est suggéré sans qu'aucun traitement ne soit entrepris.

En avril 2001, la patiente se plaint essentiellement d'une fatigue importante et d'une recrudescence



Figure 1 : Hippocratisme digital chez notre patiente.



Figure 2 : RX thorax : raréfaction vasculaire apicale. Infiltrats basaux réticulaires et micronodulaires.

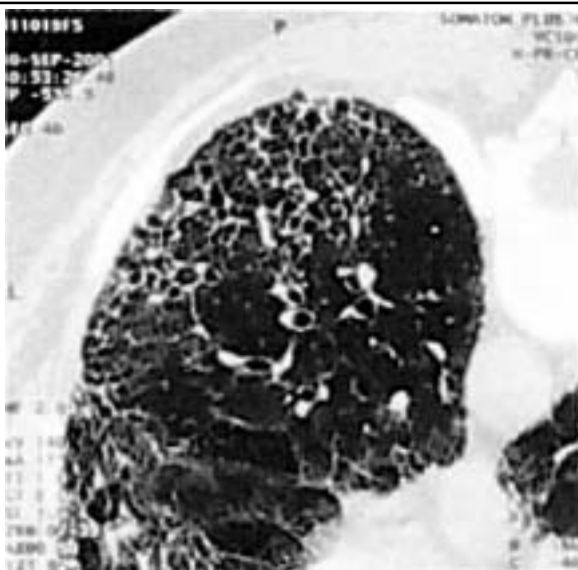


Figure 3 : Tomodensitométrie thoracique : images en rayon de miel prédominant typiquement aux bases et en périphérie.

de ses arthralgies ; elle signale être essoufflée lors d'efforts peu importants. Sur base de la biologie réalisée dans un laboratoire extérieur à l'institution [vitesse de sédimentation (VS) à 62 mm/h, facteurs anti-nucléaires (FAN) positifs jusqu'à une dilution de 1/640, anticorps anti-ADN bicaténaire (dsDNA = *double stranded DNA*) positifs à 1.114 UI/mL (N < 200) par immunoessai et confirmés par la méthode du *Crithidia luciliae*], le diagnostic de lupus érythémateux disséminé avec atteintes articulaires et cutanées est retenu et un traitement par sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est prescrit à la dose de 200 mg, 2 x/j.

Vu l'amélioration seulement transitoire des symptômes et l'apparition de myalgies, la patiente est hospitalisée pour bilan complémentaire. A l'admission, l'examen physique est banal hormis un hippocratisme digital majeur (Figure 1) et la présence de râles crépitants de type " velcro " à l'auscultation pulmonaire. Une arthropathie inflammatoire des mains, du rachis, des genoux et des épaules est confirmée par imagerie isotopique. La biologie révèle un syndrome inflammatoire modéré (CRP 1,4 mg/dL, VS 49 mm/h). Le titre des FAN est de 1/160 (image mouchetée), sans qu'aucune spécificité antigénique ne puisse être identifiée. En l'occurrence, les anticorps anti-dsDNA recherchés par deux techniques différentes (ELISA et *Crithidia*) sont cette fois négatifs. Les concentrations d'immunoglobulines sont normales (IgG 1.380 mg/dL ; IgA 378 mg/dL ; IgM 73 mg/dL) et il n'y a pas d'activation du système du complément. La radiographie de thorax met en évidence une raréfaction vasculaire aux apex, compatible avec un emphysème, ainsi qu'un infiltrat réticulo-micronodulaire aux bases (Figure 2). La tomographie thoracique montre des formations bulleuses aux sommets, des opacités en verre dépoli, des images en rayon de miel aux deux bases, des adénopathies médiastinales supra-centimétriques ainsi qu'une opacité pleurale centimétrique aspécifique en regard du lobe supérieur gauche témoignant de la coexistence d'une fibrose et d'un emphysème (Figure 3). Des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) révèlent un syndrome restrictif avec une discrète composante obstructive et une diffusion du CO (DLCO) effondrée à 25 % de la valeur prédite. Le lavage broncho-alvéolaire, de faible volume (18 mL), rapporte un nombre modéré d'éléments nucléés (440/mm³) avec une formule leucocytaire panachée comportant 9 % de

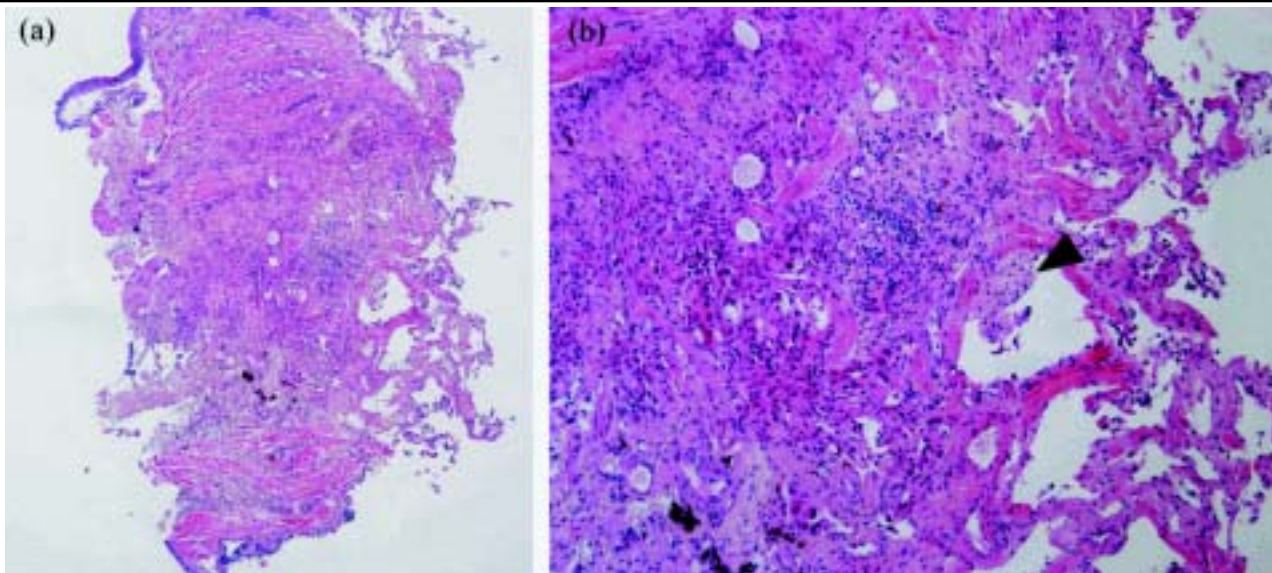


Figure 4 : Biopsie transbronchique. Hématoxylline-éosine (a) 40 x (b) 100 x. A faible grossissement, l'architecture du parenchyme pulmonaire n'est plus conservée. A plus fort grossissement, on note la présence de quelques bourgeons fibroblastiques intra-alvéolaires (tête de flèche). Un infiltrat inflammatoire interstitiel chronique à prédominance lymphocytaire est également visible.

polynucléaires, 3 % de lymphocytes, 19 % d'éosinophiles et 69 % de macrophages. Une biopsie transbronchique révèle un infiltrat inflammatoire chronique à prédominance lymphocytaire et l'absence de cellule néoplasique et de granulome (Figure 4).

Sur base de ces éléments et au vu de l'absence d'agent étiologique particulier, le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique est retenu. Le traitement alors entamé consiste en une corticothérapie associée à de l'azathioprine et à l'arrêt du tabac. Devant la persistance des symptômes et l'apparition d'effets secondaires de la corticothérapie, la patiente décide d'arrêter son traitement 4 mois plus tard. Depuis, elle a repris son travail en dépit de l'aggravation de sa maladie.

DISCUSSION

Lors de l'admission, le tableau clinique comportait, comme signe d'appel principal, des polyarthralgies associées à une fatigue importante, une neuropathie périphérique sensitive et une atteinte pulmonaire chronique. L'hypothèse d'un LED avait été avancée trois ans auparavant par le tableau clinique, la biopsie cutanée, la présence de FAN et par la détection d'anticorps

anti-dsDNA très spécifiques du LED surtout lorsqu'ils sont présents à titres élevés¹. L'absence d'anticorps anti-dsDNA lors des contrôles dans notre institution remet cependant le diagnostic de LED en question. Une erreur d'interprétation lors du premier prélèvement semble être l'explication la plus probable de ces différences de résultats. La technique du *Crithidia luciliae*, très spécifique pour la recherche d'anticorps anti-dsDNA, se base sur une interprétation subjective de la positivité. Dans le cas présent, le test avait été retenu positif en raison de la fluorescence de la base du flagelle alors que c'est la positivité du kinétoplaste qui signe la présence d'anticorps anti-dsDNA (Figure 5). Cette hypothèse a été confirmée lors du réexamen des anciens sera conjointement au dernier échantillon, examen au cours duquel aucun anticorps anti-dsDNA n'a pu être mis en évidence.

La possibilité d'une pneumopathie interstitielle fibrosante a ensuite été considérée. En effet, la plupart des patients atteints de cette pathologie présentent une dyspnée à début insidieux lors de l'exercice et une toux sèche non productive parfois paroxystique. Des symptômes systémiques tels que fièvre, fatigue, perte de poids, myalgies et arthralgies se retrouvent dans la

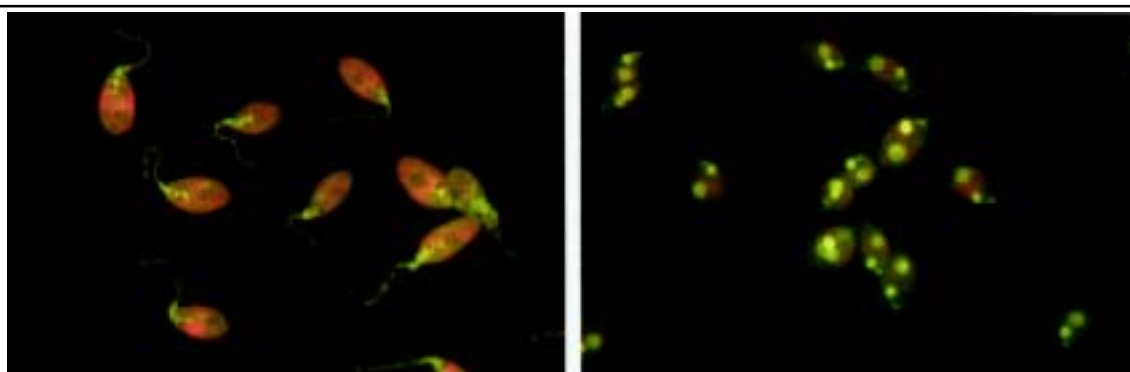


Figure 5 : Recherche d'anticorps anti-dsDNA par immunofluorescence sur *Crithidia luciliae*. A gauche : cas de notre patient, faux positif par la fluorescence du corps basal ; à droite, présence d'anticorps anti-dsDNA révélée par la fluorescence du kinétoplaste.

moitié des cas. La mise en évidence d'une pneumopathie interstitielle diffuse impose une recherche étiologique (Tableau 1)^{2,3}. Chez notre patiente, aucun agent étiologique n'a pu être retenu et le diagnostic de pneumopathie interstitielle idiopathique de type fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) a été finalement posé.

Tableau 1 : Principales étiologies des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes^{2,3}.

Agent étiologique connu

- Pneumopathies d'hypersensibilité par inhalation de poussières organiques : poumon de fermier, d'éleveur d'oiseaux, des fromagers, des climatiseurs, etc.
- Pneumoconiose par inhalation de poussières inorganiques : amiante, poussières de charbon, cobalt, silice, talc.
- Pneumopathies médicamenteuses et toxiques : nitrofurantoïne, méthotrexate, amiodarone, bléomycine, phénytoïne, tolbutamide, héroïne, etc.

Agent étiologique inconnu

- Atteinte primitive du poumon : fibrose pulmonaire idiopathique, sarcoïdose, bronchiolite oblitérante avec pneumonie en voie d'organisation, histiocytose, etc.
- Maladies rhumatismales systémiques : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, syndrome de Gougerot-Sjögren, polymyosites et dermatomyosites, connectivites mixtes, spondylarthrite ankylosante.
- Associée à une vascularite pulmonaire : granulomatose de Wegener, syndrome de Churg et Strauss, vascularite d'hypersensibilité, granulomatose sarcoïdique nécrosante.

La FPI est la pathologie fibrotique pulmonaire "classique". Elle appartient au groupe plus général des pneumopathies interstitielles idiopathiques, elles-mêmes regroupées sous le terme de "pathologies pulmonaires parenchymateuses diffuses"⁴⁻⁷. D'un point de vue clinique, la FPI se caractérise par un hippocratisme digital (présent dans la moitié des cas) ainsi que par des râles fins crépitants, dits "velcro", prédominant aux bases. Ces râles sont pratiquement constants dans la FPI ou les pneumopathies d'hypersensibilité et plus rares dans les autres pneumopathies interstitielles². Des investigations centrées sur la fonction pulmonaire, telles que les EFR et le LBA, apportent des arguments importants pour l'orientation diagnostique et l'appréciation des répercussions fonctionnelles. Dans le cas d'une FPI avancée, on notera un syndrome restrictif sévère et une DLCO diminuée. Le LBA contiendra des neutrophiles dont le nombre sera proportionnel à l'extension radiologique. Il peut y avoir une discrète majoration des éosinophiles. En cas d'augmentation du nombre de lymphocytes alvéolaires (> 15 %), il faut plutôt songer à une pneumopathie interstitielle non spécifique, une pneumopathie organisante, une pneumopathie d'hypersensibilité, une sarcoïdose ou une autre pathologie pulmonaire granulomateuse. Le nombre total de cellules retrouvées dans le lavage broncho-alvéolaire n'est pas un facteur prédictif de l'évolution de la maladie bien qu'il soit corrélé à sa sévérité.

D'un point de vue biologique, la FPI peut s'accompagner d'une anémie modérée et d'une augmentation de la vitesse de sédimentation. La présence de FAN (jusqu'à 30 % des patients), de facteur rhumatoïde

(10 à 20 % des cas) ou d'une cryoglobuline peut compliquer la démarche diagnostique. Cependant, leurs taux sont généralement faibles et ne reflètent pas la présence d'une connectivite sous-jacente^{4,8}. Par ailleurs, bien qu'une atteinte pulmonaire au cours d'un lupus ne soit pas rare⁹, le développement d'une fibrose pulmonaire chronique est plus exceptionnel. Les épanchements pleuraux sont plus fréquents et peuvent être la manifestation initiale chez 5 % des patients qui présentent un lupus érythémateux disséminé. Ils surviennent au cours de l'évolution de la maladie chez près de 50 % des patients. Par ailleurs, la pneumopathie lupique se caractérise par un comblement et un épaississement des parois alvéolaires.

La tomodensitométrie thoracique en coupes fines fait partie intégrante de l'évaluation des patients présentant une pneumopathie interstitielle fibrosante car elle permet d'identifier, parmi eux, ceux souffrant d'une FPI⁵ : chez ces derniers, l'imagerie montre des opacités interstitielles linéaires ou réticulaires, des bronchiectasies de traction, des zones de verre dépoli et, dans les stades avancés, des images en rayon de miel. Ces modifications sont principalement localisées aux bases et en périphérie, comme dans le cas de notre patiente.

Sur le plan anatomopathologique, les pneumopathies interstitielles idiopathiques peuvent être classées en plusieurs entités ayant chacune une concordance clinique. Le terme anatomopathologique de "pneumopathie interstitielle commune" (traduction du terme UIP pour *Usual Interstitial Pneumonia*) fait référence au terme clinique de "fibrose pulmonaire idiopathique"⁴ (Tableau 2). L'UIP est la forme la plus fréquente puisqu'elle représente environ 60 % des pneumopathies interstitielles diffuses. Chez notre patiente, les coupes en hématoxyline-éosine des fragments obtenus par biopsie transbronchique montraient, à faible grossissement, une perte de l'architecture du parenchyme pulmonaire. A plus fort grossissement, on notait la présence de quelques bourgeons fibroblastiques intra-alvéolaires ainsi qu'un infiltrat inflammatoire interstitiel chronique à prédominance lymphocytaire (Figure 4). Ces éléments sont suggestifs d'une UIP mais ne permettent pas d'en affirmer le diagnostic. Par ailleurs, la mise au point d'une UIP implique souvent la réalisation d'une biopsie chirurgicale. Dans ce cas, les caractéristiques histologiques majeures sont une disparition de l'architecture pulmonaire associée à une fibrose alvéolaire présente à différents stades d'évolution (depuis les bourgeons fibroblastiques caractéristiques de l'UIP jusqu'au stade terminal des rayons de miel). Un point essentiel est une distribution hétérogène et périphérique de l'atteinte (lésions fréquemment sous-pleurales et paraseptales).

Même si la biopsie transbronchique n'est pas d'une grande utilité pour le diagnostic et la classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques, elle est souvent réalisée en première intention dans le but d'éliminer d'autres pathologies mimant leur tableau clinique (sarcoïdose, néoplasie, infections). La biopsie

Tableau 2 : Classification histologique et clinique des pneumopathies interstitielles diffuses⁵.

Dénomination histologique	Diagnostic clinique-radiologique-pathologique
Pneumopathie interstitielle commune (<i>Usual Interstitial Pneumonia</i>)	Fibrose pulmonaire idiopathique ou alvéolite fibrosante cryptogénique
Pneumopathie interstitielle non spécifique (<i>Non Specific Interstitial Pneumonia</i>)	Pneumopathie interstitielle non spécifique*
Pneumopathie organisante (<i>Organizing Pneumonia</i>)	Pneumopathie organisante cryptogénique (COP ou anciennement <i>Bronchiolitis Obliterans Organising Pneumonia - BOOP</i>)
Bronchiolite respiratoire (<i>Respiratory Bronchiolitis</i>)	Maladie pulmonaire interstitielle à bronchiolite respiratoire
Pneumopathie interstitielle desquamative (<i>Desquamative Interstitial Pneumonia</i>)	Pneumopathie interstitielle desquamative
Pneumopathie interstitielle lymphoïde (<i>Lymphoid Interstitial Pneumonia</i>)	Pneumopathie interstitielle lymphoïde
* Ce groupe est hétérogène avec peu de caractéristiques cliniques et radiologiques définies. Il nécessite des études ultérieures pour mieux le caractériser.	

pulmonaire chirurgicale, quant à elle, est la méthode standard pour confirmer et classer les pneumopathies interstitielles idiopathiques. Elle est cependant grevée d'une mortalité non négligeable chez les patients porteurs d'une UIP¹⁰ mais la technique endoscopique (*Video-assisted thoracoscopic biopsy*) permet une approche moins invasive. En outre, comme la pathologie n'atteint pas le poumon de manière homogène, il est important d'obtenir des fragments de tissu provenant de lobes différents et prélevés dans des zones exemptes de rayon de miel. En effet, le rayon de miel étant le stade terminal de nombreuses pathologies pulmonaires fibrotiques, il n'est pas spécifique de l'UIP et ne permet donc pas de poser un diagnostic précis. Enfin, il est possible de poser le diagnostic en se basant uniquement sur un ensemble précis d'éléments cliniques et radiologiques définis lors d'un consensus international⁴. Dans ce cas, il faudra réunir les 4 critères majeurs ainsi que 3 des 4 critères mineurs⁴ (Tableau 3). Cependant, il est important de considérer les apports de la biopsie chirurgicale⁵ : 1) elle permet d'établir le diagnostic avec certitude pour une attitude thérapeutique affirmée ; 2) la plupart des traitements actuels des pneumopathies interstitielles idiopathiques comportent des effets secondaires et des risques potentiels majeurs auxquels il n'est pas raisonnable d'exposer les patients en l'absence de certitude diagnostique ; 3) la mise en évidence de processus fibrotiques secondaires à une exposition toxique spécifique (comme l'asbestose) peut avoir des retombées importantes en matière de santé publique, d'épidémiologie des pathologies professionnelles et d'indemnisation du travailleur.

D'un point de vue épidémiologique, la prévalence exacte de la FPI est estimée à environ 5 pour 100.000 habitants dans la population générale⁴. Les patients atteints de FPI appartiennent généralement à la tranche d'âge de 40 à 70 ans (âge moyen du diagnostic : 66 ans) avec un rapport homme-femme de 2/1. Le taux de mortalité est élevé concernant environ 65 % des patients atteints. La survie médiane est de 2,8 ans (2,5 à 3,5 ans selon les études). On ne retrouve pas de distribution géographique particulière. Des

Tableau 3 : Critères ATS/ERS pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique en l'absence de biopsie pulmonaire chirurgicale⁵.**Critères majeurs**

- Exclusion des autres formes connues de pneumopathies interstitielles comme les toxicités de drogues, les expositions environnementales, les connectivites.
- Fonction pulmonaire altérée avec un syndrome restrictif et une altération des échanges gazeux.
- Anomalies réticulaires aux deux bases avec des images de verre dépoli (tomodensitométrie en coupes fines).
- Biopsie pulmonaire basale ou lavage broncho-alvéolaire n'apportant aucun élément pour orienter vers un autre diagnostic.

Critères mineurs

- Age > 50 ans.
- Installation insidieuse d'une dyspnée d'effort inexplicée.
- Durée de la maladie > 3 mois.
- Râles inspiratoires fins et crépitants (de type " velcro ").

facteurs de risque ont été clairement identifiés tels que le tabagisme¹¹, l'exposition à des facteurs environnementaux (poussières de métal ou de bois) ou une prédisposition génétique⁴. De plus, de nombreuses études ont établi un lien entre le reflux gastro-œsophagien (RGO), souvent asymptomatique et la fibrose pulmonaire idiopathique, démontrée par l'histologie^{12,13}. La prévalence du RGO au sein des sujets atteints de FPI, pourrait avoisiner les 95 % avec seulement 40 % de cas cliniquement manifestes¹³.

La pathogenèse de la FPI est classiquement attribuée à la persistance d'une inflammation interstitielle pulmonaire menant progressivement à la fibrose. Cet argument est utilisé pour justifier l'utilisation de corticoïdes et d'agents immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou azathioprine) comme traitement de base chez les patients atteints de FPI^{14,15}. L'absence d'amélioration significative à long terme des patients ainsi traités amène différents auteurs à considérer une autre pathogenèse et de nouvelles approches thérapeutiques^{6,8,16}. Le foyer fibroblastique, lésion histologique centrale de la FPI⁶, résulte de dommages des cellules alvéolaires épithéliales ; il est le site de synthèse de

médiateurs inflammatoires impliqués dans la migration et la prolifération fibroblastique et le remodelage de la matrice extracellulaire qui amène au développement d'une fibrose chronique qui finit par se généraliser⁷. Sur base de ces nouveaux éléments, l'utilisation de traitements tels que la pirfenidone et l'interferon-gamma 1b (IFNg-1 β) qui interfèrent avec la prolifération fibroblastique et la modification de la matrice extracellulaire a été proposée. L'IFNg-1 β semblait prometteur^{17,18} mais une étude multicentrique récente en a démontré le manque d'efficacité sur la survie, la fonction pulmonaire et la qualité de vie¹⁹. Dans les cas sévères, une greffe pulmonaire sera discutée car elle permet une amélioration significative de la survie. En effet, selon une étude rétrospective réalisée sur 481 patients, la transplantation permettrait de diminuer la mortalité de 33 % à 1 an²⁰.

Remerciements

Les auteurs remercient le Pr P.A. Gevenois pour sa collaboration à cet article.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kotzin BL, Sterling WG : Systemic lupus erythematosus. In : Rich R, Fleisher AF, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW, eds. Clinical immunology. Principles and practice. London, Mosby, 2001 ; 6 : 1-21
2. Cordier JF, Cottin V : Les dyspnées de diagnostic difficile. In : Rousset H, Vital Durand D, Dupond JL, eds. Diagnostics difficiles en médecine interne. Paris, Maloine 2^{ème} édition, 1999 : 275-94
3. Toews GB : Les pneumopathies interstitielles diffuses. In : Bennett JC, Plum F, Gill GN et al, eds. Cécil, Traité de médecine interne. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1997 ; 8 : 390-9
4. American Thoracic Society : Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 : 646-64
5. American Thoracic Society/European Respiratory Society : International multidisciplinary consensus, classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 165 : 277-304
6. Katzenstein AL, Myers JL : Idiopathic pulmonary fibrosis : clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 157 : 1301-15
7. Katzenstein AL, Fiorelli RF : Nonspecific interstitial pneumonia/ fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994 ; 18 : 136-47
8. Gross TJ, Hunninghake GW : Idiopathic pulmonary fibrosis.

N Engl J Med 2001 ; 345 : 517-25

9. Keane MP, Lynch JP 3rd : Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Thorax 2000 ; 55 : 159-66
10. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW et al : High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. Eur Respir J 2001 ; 17 : 175-9
11. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA : Cigarette smoking : a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1997 ; 155 : 242-8
12. Tobin RW, Pope CE 2nd, 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
13. Raghu G : The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Med 2003 ; 115 (Suppl 3A) : 60S-4S
14. Lynch JP 3rd, White E, Flaherty K : Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2001 ; 7 : 298-308
15. Baughman RP, Alabi FO : Nonsteroidal therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2001 ; 7 : 309-13
16. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F : Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2003 : CD002880
17. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH : A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1264-9
18. Antoniou KM, Ferdoutsis E, Bouros D : Interferons and their application in the diseases of the lung. Chest 2003 ; 123 : 209-16
19. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ et al : A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2004 ; 350 : 125-33
20. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ : Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. Lancet 1998 ; 351 : 24-7

Correspondance et tirés à part :

E. COGAN
Hôpital Erasme
Service de Médecine Interne
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 19 juin 2003 ; accepté dans sa version définitive le 24 mai 2004.