

# Fibrose pulmonaire idiopathique

**Auteurs : Vincent Cottin<sup>1\*</sup>, Jean-François Cordier<sup>1</sup>**

\* Correspondance : \*Vincent Cottin, Service de pneumologie, Centre de référence des maladies orphelines pulmonaires, hôpital Louis Pradel, Hospices civils de Lyon, UMR 754, université Lyon I, 69677 Lyon (Bron) Cedex. [vincent.cottin@chu-lyon.fr](mailto:vincent.cottin@chu-lyon.fr)

<sup>1</sup> Service de pneumologie, Centre de référence des maladies orphelines pulmonaires, hôpital Louis Pradel, Hospices civils de Lyon (69)

**Editeur scientifique : Professeur Jean-François Cordier**

**Date de création : Juillet 2006**

Résumé

Introduction

Individualisation de la fibrose pulmonaire idiopathique

Manifestations cliniques

Facteurs pronostiques

Indication de la biopsie pulmonaire

Traitement

Références

## Résumé

*La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie fibroproliférative caractérisée sur le plan histopathologique par une fibrose interstitielle hétérogène comportant des foyers fibroblastiques et des lésions en rayons de miel. Le diagnostic se fonde sur une approche pluridisciplinaire intégrant l'évaluation clinique, les données de l'imagerie tomodensitométrique thoracique, et l'aspect histopathologique de « pneumopathie interstitielle commune » à la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale lorsqu'elle est indiquée. Quand l'aspect tomodensitométrique est typique (50% des cas), le diagnostic peut être porté sans biopsie pulmonaire. Aucun traitement n'améliore la survie. La N-acétylcystéine associée aux corticoïdes et à l'azathioprine entraînent une amélioration fonctionnelle modeste. Des essais cliniques sont en cours pour améliorer le traitement de cette maladie incurable dont la médiane de survie à 3 ans n'est que de 50%.*

## Introduction

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie rare (prévalence de l'ordre 13 à 20 cas/100 000 habitants) qui appartient au groupe des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques d'évolution chronique, dont elle est la forme à la fois la plus fréquente (60% des cas) et la plus sévère. Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques surviennent en l'absence de cause ou de contexte spécifique identifié, par opposition aux pneumopathies interstitielles diffuses dont la cause médicale est connue (pneumopathies interstitielles d'origine médicamenteuse ou pneumoconioses p.ex.), à la sarcoïdose, aux pneumopathies interstitielles diffuses survenant dans le contexte des connectivites, et à d'autres affections plus rares. Si la cause de la fibrose pulmonaire idiopathique reste inconnue, on considère actuellement que les interactions entre l'épithélium alvéolaire pulmonaire et les foyers fibroblastiques jouent un rôle plus important que l'inflammation alvéolaire, selon un processus apparenté à une réparation anormale. Selon cette hypothèse<sup>1,2</sup>, une agression de l'épithélium alvéolaire serait responsable d'une activation des pneumocytes et de lésions épithéliales pulmonaires, permettant une exsudation plasmatique alvéolaire et l'activation de la voie de la coagulation; les facteurs de

croissance secrétés par les pneumocytes favorisent le recrutement et la prolifération des fibroblastes, ainsi que leur différenciation en myofibroblastes qui réalisent des foyers fibroblastiques à proximité de l'épithélium alvéolaire; les myofibroblastes intra-alvéolaires et interstitiels synthétisent du collagène, des inhibiteurs des métalloprotéinases, et échappent à l'apoptose; la matrice extracellulaire est produite de façon excessive; la synthèse de métalloprotéinases par les cellules épithéliales induit des lésions de la membrane basale; les capacités de réépithéliation alvéolaire par les pneumocytes II sont altérées sous l'effet de facteurs apoptotiques libérés par les myofibroblastes<sup>3</sup>. Le rôle de fibrocytes circulants d'origine médullaire dans l'accumulation des fibroblastes et des myofibroblastes a été montré récemment<sup>4,5</sup>. La susceptibilité à la fibrose pulmonaire idiopathique est probablement déterminée par des facteurs génétiques<sup>6</sup> et environnementaux qui restent à identifier<sup>7</sup>.

### Individualisation de la fibrose pulmonaire idiopathique

La fibrose pulmonaire idiopathique a récemment été définie dans le cadre d'une classification de consensus international<sup>8</sup>. Le terme de fibrose pulmonaire idiopathique recouvrait auparavant plusieurs entités qui sont maintenant bien distinctes, et en particulier la pneumopathie interstitielle non spécifique qui a été reconnue en tant qu'entité anatomoclinique au sein du groupe des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. La définition de la fibrose pulmonaire idiopathique est maintenant restreinte aux cas de pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques où la biopsie pulmonaire montre un aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle commune (*usual interstitial pneumonia*). Des anomalies tomodensitométriques caractéristiques et un retentissement fonctionnel respiratoire sont également nécessaires pour retenir le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique, qui se fonde sur une synthèse anatomo-radio-clinique. Un aspect histopathologique similaire de pneumopathie interstitielle commune peut se rencontrer au cours de l'atteinte pulmonaire associée aux connectivites (fibrose pulmonaire de la polyarthrite rhumatoïde p.ex.), même si l'aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle non spécifique y est plus fréquent. Au cours de l'asbestose pulmonaire (pneumopathie interstitielle très rare liée à l'amiante), ce profil histopathologique peut aussi être rencontré. L'exclusion du cadre de la fibrose pulmonaire idiopathique d'autres maladies proches (caractérisées par un aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle non spécifique, desquamative, ou aiguë) a permis de mettre en évidence les caractéristiques propres de la maladie telles que l'absence habituelle de réponse au traitement et un pronostic sombre.

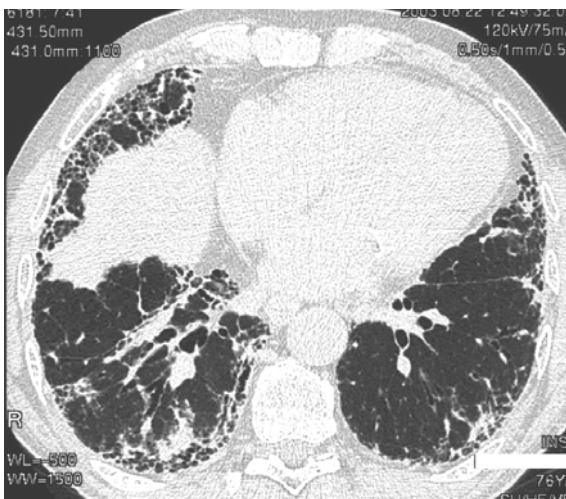
### Manifestations cliniques

La fibrose pulmonaire idiopathique débute entre 60 et 70 ans avec une légère prédominance masculine. Elle est rare avant l'âge de 50 ans, et c'est en priorité un autre diagnostic qui doit être évoqué chez le sujet jeune, en particulier la pneumopathie interstitielle non spécifique<sup>9-11</sup>. La maladie est révélée par une dyspnée d'effort d'installation progressive, une toux non productive, et plus rarement des signes généraux. À l'examen, les râles crépitants secs bilatéraux des bases (reproduisant le bruit du «velcro») sont constants. L'hippocratisme digital est présent dans près de la moitié des cas. La cyanose et les signes d'insuffisance ventriculaire droite ne s'observent qu'à un stade avancé de la maladie. Le diagnostic est souvent porté tardivement, à un stade où les anomalies fonctionnelles et tomodensitométriques sont déjà marquées. La radiographie thoracique montre des opacités réticulaires périphériques prédominant nettement dans les bases, et une réduction du volume pulmonaire (fig.1).

La tomodensitométrie thoracique en coupes millimétriques est l'examen essentiel du diagnostic : l'aspect caractéristique montre des opacités réticulaires des bases réalisant un aspect pseudo-kystique sous-pleural en rayons de miel, des bronchectasies de traction, et des signes de distorsion du parenchyme pulmonaire (fig.2), avec peu d'opacités en verre dépoli; cet aspect caractéristique est présent dans la moitié des cas environ, et permet de porter le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique, si les données cliniques, fonctionnelles respiratoires, et le lavage broncho-alvéolaire sont compatibles avec ce diagnostic <sup>8</sup>. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un trouble ventilatoire restrictif (diminution de la capacité vitale et de la capacité pulmonaire totale) souvent déjà important lors du diagnostic de la maladie. Il existe une diminution de la diffusion



**Figure 1** Radiographie thoracique montrant une diminution du volume pulmonaire et des opacités infiltrantes des bases.



**Figure 2** Tomodensitométrie thoracique (coupe parenchymateuse millimétrique au niveau des bases): aspect caractéristique de fibrose pulmonaire idiopathique associant des images microkystiques en rayons de miel des bases, des bronchectasies par traction et des opacités réticulaires.

alvéolo-capillaire objectivée par une diminution du facteur et du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (CO). L'hypoxémie est souvent absente au repos, mais elle apparaît à l'exercice; l'hypoxémie d'exercice est parfois la seule anomalie fonctionnelle respiratoire initialement. L'hypoxémie s'accroît avec l'aggravation de la maladie. La diminution de la saturation artérielle périphérique à l'exercice et la réduction de la distance parcourue lors d'un test de marche de 6 minutes témoignent de façon simple et très reproductible du retentissement fonctionnel et de la réduction de l'aptitude à l'exercice. Le lavage broncho-alvéolaire montre une hypercellularité avec prédominance de polynucléaires neutrophiles, souvent accompagnée d'une augmentation modérée des polynucléaires éosinophiles. Une augmentation des lymphocytes au lavage alvéolaire fait évoquer un autre diagnostic que celui de fibrose pulmonaire idiopathique. L'échographie cardiaque peut mettre en évidence une hypertension pulmonaire (dilatation des cavités cardiaques droites, augmentation du gradient

d'insuffisance tricuspéenne), parfois sévère et hors de proportion avec l'hypoxémie (hypertension pulmonaire «disproportionnée»).

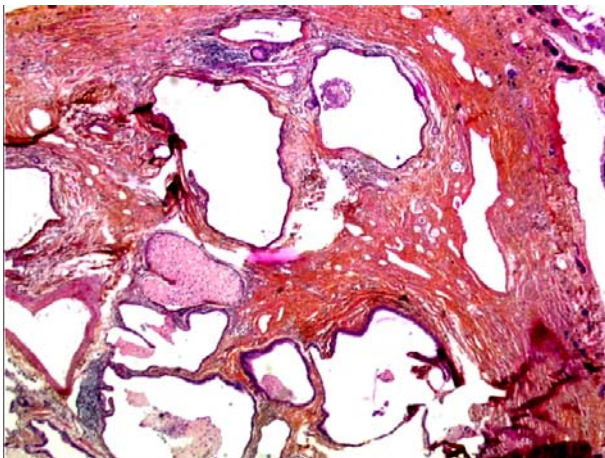
### Facteurs pronostiques

La maladie évolue progressivement vers l'insuffisance respiratoire chronique et le décès, avec une médiane de survie d'environ 3 ans, et une survie à 10 ans de l'ordre de 10% seulement <sup>12</sup>. Il survient souvent en cours d'évolution des phases d'aggravation rapide de la maladie (phases d'accélération ou exacerbation de fibrose), dont le pronostic est très sombre <sup>13</sup>; la tomo-

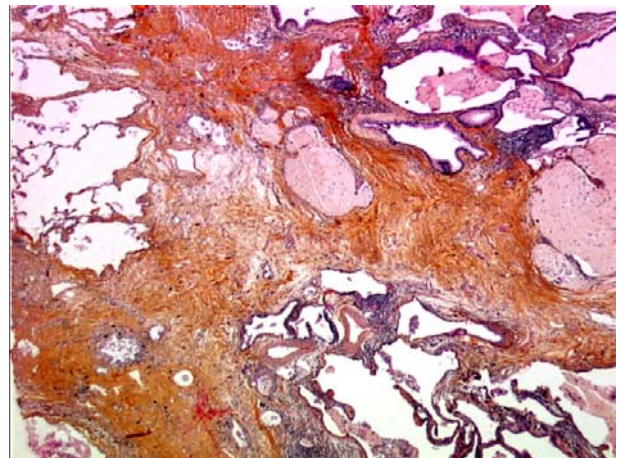
densitométrie thoracique montre alors des opacités en verre dépoli surajoutées aux opacités antérieures; lorsqu'une biopsie est pratiquée, l'aspect histopathologique est celui d'un dommage alvéolaire diffus surajouté à un aspect de pneumopathie interstitielle commune. Il faut s'assurer de l'absence d'autres causes d'aggravation clinique (infection, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque gauche, apparition d'une hypertension pulmonaire sévère). Les patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique ont également un risque accru de cancer bronchique. Si le pronostic global de la maladie est mauvais, il existe des différences interindividuelles importantes. Plusieurs études récentes ont permis d'identifier des facteurs pronostiques, qui aident à mieux informer le patient, et éventuellement à guider les indications thérapeutiques, notamment pour envisager une transplantation pulmonaire lorsque l'âge le permet (jusqu'à 60 ans environ). La dégradation fonctionnelle respiratoire au cours des mois suivant le diagnostic est un facteur péjoratif. Ainsi, une diminution de la capacité vitale forcée de 10% ou plus en 6 mois, ou de la capacité de diffusion du CO de 15% ou plus en 12 mois, est un facteur prédictif indépendant d'un risque élevé de décès<sup>14, 15</sup>. L'existence d'une saturation inférieure à 88% lors d'un test de marche de 6 minutes est un facteur prédictif de mauvais pronostic<sup>16</sup>. Ces paramètres sont d'ailleurs maintenant utilisés comme critères intermédiaires d'évaluation dans plusieurs essais thérapeutiques. La survenue d'une hypertension pulmonaire au cours de l'évolution est aussi de mauvais pronostic<sup>17, 18</sup>. D'autres facteurs indiquent un mauvais pronostic : l'altération importante du facteur de transfert du CO, l'étendue des lésions en rayons de miel à la tomodensitométrie thoracique, et le nombre de foyers fibroblastiques sur la biopsie pulmonaire.

### Indication de la biopsie pulmonaire

Le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique n'est théoriquement certain que si la biopsie pulmonaire chirurgicale met en évidence un aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle commune (fig.3). Lorsque la biopsie est réalisée, les principales caractéristiques histopathologiques de la pneumopathie interstitielle commune, terminologie du tableau histopathologique qui définit la fibrose pulmonaire idiopathique (terminologie clinique), comportent : une fibrose collagène dense responsable d'une distorsion de l'architecture du poumon; des lésions en rayons de miel (fig.3); une distribution hétérogène des lésions respectant des espaces de poumon sain (fig.4); et la présence de foyers fibroblastiques. L'inflammation est peu marquée. Ces caractéristiques ne sont visibles que sur une biopsie



**Figure 3** Aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle commune : lésions en rayons de miel.



**Figure 4** Aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle commune : distribution hétérogène des lésions avec dépôt de collagène.

pulmonaire de taille suffisante (obtenue par vidéo-chirurgie), ce qui explique l'absence d'intérêt des biopsies transbronchiques pour ce diagnostic. La biopsie doit comporter des prélèvements au niveau de plusieurs lobes (les lésions peuvent différer selon les lobes). Le recours à la biopsie pulmonaire n'est pas toujours nécessaire. Dans la moitié des cas environ, la présentation et l'aspect tomodensitométrique pulmonaire sont suffisants pour établir le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique en l'absence de biopsie pulmonaire (v. tableau), à condition que l'imagerie soit typique et l'analyse réalisée par une équipe pneumologique et radiologique expérimentée dans le domaine des pneumopathies interstitielles diffuses. En cas

de doute diagnostique (p. ex. en cas d'opacités en verre dépoli, d'absence de rayons de miel) chez un patient peu âgé (moins de 60 ans), une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale doit être proposée et réalisée dans un centre spécialisé dans la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses. Le caractère idiopathique est affirmé après avoir exclu les causes connues de pneumopathies interstitielles diffuses (toxicité médicamenteuse, exposition environnementale, connectivites).

Difficile, le diagnostic définitif de fibrose pulmonaire idiopathique doit intégrer l'évaluation clinique, la description tomodensitométrique et, lorsqu'il est disponible, l'aspect histopathologique pulmonaire, au cours d'une approche multidisciplinaire qui fait intervenir pneumologues, radiologues et anatomopathologistes expérimentés dans le domaine des pneumopathies interstitielles diffuses. Cette approche est dynamique, conduisant à une nouvelle évaluation diagnostique lorsque l'évolution n'est pas conforme au pronostic attendu de la maladie. Le diagnostic multidisciplinaire des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques dans un centre spécialisé permet une approche plus synthétique que le seul diagnostic anatomopathologique ou radioclinique<sup>19</sup>. Cette approche représente le nouvel «étalon or» du diagnostic.

### Critères diagnostiques de la fibrose pulmonaire idiopathique en l'absence de biopsie pulmonaire chirurgicale

*Le diagnostic nécessite la présence de tous les critères majeurs et d'au moins trois critères mineurs*

| CRITÈRES MAJEURS   |
|--|
| ■ Exclusion de causes connues (toxicité médicamenteuse, exposition environnementale, connectivites)          |
| ■ Trouble ventilatoire restrictif et anomalie des échanges gazeux ou diminution du transfert du CO           |
| ■ Opacités réticulaires des bases avec peu de verre dépoli sur la tomodensitométrie de haute résolution      |
| ■ Biopsies transbronchiques ou lavage broncho-alvéolaire n'apportant pas d'argument pour un autre diagnostic |
| CRITÈRES MINEURS   |
| ■ Âge supérieur à 50 ans   |
| ■ Début insidieux d'une dyspnée d'exercice non expliquée par ailleurs  |
| ■ Évolution de la maladie depuis plus de 3 mois  |
| ■ Râles crépitants inspiratoires « velcro » des bases  |

Tableau

### Traitement

Idealement, le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique vise à améliorer l'espérance de vie, la fonction respiratoire, la qualité de vie, et à prévenir le risque d'exacerbation aiguë de la maladie. Aucun traitement n'a, à ce jour, démontré son efficacité dans cette affection. L'une des conséquences positives de la révision récente des critères diagnostiques de la fibrose pulmonaire idiopathique a été d'ouvrir la voie à des essais thérapeutiques internationaux. Cette définition plus précise a en effet montré que le traitement « conventionnel » par les corticoïdes éventuellement associés à un immunosuppresseur (cyclophosphamide ou azathioprine), recommandé naguère, est peu ou pas efficace. La corticothérapie générale apporte une amélioration fonctionnelle chez moins de 10% des patients traités<sup>20</sup>. Le traitement corticoïde s'accompagne de complications iatrogéniques fréquentes (diabète, ostéoporose, fragilité cutanée, etc.)<sup>20</sup>. À cet égard, l'information du patient concernant le bénéfice et les risques potentiels du traitement est essentielle. La corticothérapie est souvent efficace sur la toux qui peut être invalidante<sup>21</sup>. Les traitements immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine) ou

immuno-modulateurs (colchicine) se sont révélés peu efficaces, mais les essais thérapeutiques ont porté sur des effectifs faibles, avec une puissance statistique insuffisante, et n'ont pas reposé sur les critères diagnostiques histopathologiques actuels<sup>22-24</sup>. Le traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide) n'apporte pas de bénéfice de survie<sup>25</sup>. Un déséquilibre oxydant-antioxydant a été mis en évidence au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique. La N-acétylcystéine (précurseur du glutathion, l'un des principaux antioxydants dans le poumon), a été évaluée comme traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Un essai randomisé contrôlé par la N-acétylcystéine (1800mg/j pendant un an) [en plus d'un traitement par corticoïdes et azathioprine] a récemment montré un bénéfice fonctionnel respiratoire modeste avec une diminution moyenne du déclin de la capacité vitale forcée de 0,18L (0,03-0,32) soit une différence relative de 9%, et de la diffusion du CO de 24%; il n'existait pas de différence de mortalité entre les deux groupes. Un essai thérapeutique randomisé par étanercept n'a pas montré de différence significative des paramètres fonctionnels respiratoires, mais une tendance en faveur d'une réduction du nombre de patients qui décèdent de la maladie ou ont une progression de la maladie<sup>26</sup>. Des résultats ont été rapportés dans certains cas par le traitement du reflux gastro-œsophagien associé à la fibrose pulmonaire<sup>27</sup>. Des essais thérapeutiques randomisés internationaux sont en cours dans les formes précoces de fibrose pulmonaire idiopathique, avec l'interféron- $\gamma$  (qui améliorerait légèrement la mortalité à un stade précoce de la maladie)<sup>28</sup>, la pirféridone (agent antifibrosant in vitro susceptible de réduire le nombre d'exacerbations de fibrose pulmonaire idiopathique)<sup>29</sup>, le bosentan, et l'imatinib. Le traitement des exacerbations de fibrose pulmonaire idiopathique n'est pas codifié. Les traitements proposés comportent le plus souvent une corticothérapie à forte dose, parfois associée à des immunosuppresseurs; le recours à la ventilation mécanique est souvent nécessaire. La mortalité dépasse 50% malgré le traitement<sup>30</sup>. Il a été rapporté récemment une réduction de la mortalité par exacerbation de fibrose chez les patients traités par anticoagulant (anti-vitamine K au long cours et héparine de bas poids moléculaire en cas d'hospitalisation pour détresse respiratoire progressive sévère)<sup>31</sup>; les résultats de cet essai qui comporte des biais méthodologiques nécessitent d'être confirmés. Les patients âgés de moins de 60 à 65 ans doivent faire l'objet d'une évaluation en vue d'une transplantation pulmonaire<sup>32</sup>, notamment si la détérioration fonctionnelle respiratoire est rapide et/ou s'il existe une hypertension pulmonaire. Il est souhaitable de proposer aux patients de participer à des essais thérapeutiques.

## En pratique

Le diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique repose sur une approche multidisciplinaire dans un centre spécialisé. Dans un cas sur deux environ, les données cliniques, fonctionnelles, tomodynamométriques et le lavage broncho-alvéolaire permettent d'éviter le recours à la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, qui reste nécessaire dans les autres cas.

- Il n'y a pas de traitement efficace. La prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique est principalement symptomatique et repose sur l'oxygénothérapie de déambulation puis continue. La médiane de survie est d'environ 3 ans.
- Une corticothérapie sur une période de 3 à 6 mois est conseillée, sous réserve

d'une évaluation rigoureuse de l'efficacité et des effets secondaires. Ce test thérapeutique est d'autant plus justifié lorsqu'un diagnostic différentiel n'a pas été écarté avec certitude. La corticothérapie à faible dose (10 mg/j de prednisonne) est souvent efficace sur la toux.

- Un traitement par N-acétylcystéine en association avec la corticothérapie et l'azathioprine peut être proposé (ce traitement entraîne un bénéfice fonctionnel modeste).
- Les patients âgés de moins de 60 ans doivent faire l'objet d'une évaluation en vue d'une transplantation pulmonaire.
- Il est souhaitable de proposer aux patients de participer à des essais thérapeutiques.

## Références

1. Selman M, King TE, Jr, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-51.

2. Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. *Respir Res* 2002;3:3-10.3.
3. Fang KC. Mesenchymal regulation of alveolar repair in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23:142-5.4.
4. Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, *et al.* Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest* 2004;114:438-46.5.
5. Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2004;113:243-52.6.
6. Falfan-Valencia R, Camarena A, Juarez A, *et al.* Major histocompatibility complex and alveolar epithelial apoptosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet* 2005;118:235-44.7.
7. Grutters JC, du Bois RM. Genetics of fibrosing lung diseases. *Eur Respir J* 2005;25:915-27.8.
8. Cottin V, Capron F, Grenier P, Cordier JF. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Classification de Consensus international multidisciplinaire de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society, principales entités anatomocliniques, et conduite du diagnostic. *Rev Mal Respir* 2004;21:299-318.9.
9. Cottin V, Loire R, Chalabreysse L, Thivolet F, Cordier JF. Pneumopathie interstitielle non spécifique: une nouvelle entité au sein des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. *Rev Mal Respir* 2001;18:25-33.10.
10. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1286-93.11.
11. Katzenstein ALA, Fiorelli RF. Non specific interstitial pneumonia/fibrosis. Histological features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-47.12.
12. King TE Jr, 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* 2001;164:1171-81.13.
13. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006;27:143-50.
14. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, *et al.* Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:543-8.15.
15. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, *et al.* Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:639-44.16.
16. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, *et al.* Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1084-90.17.
17. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, *et al.* Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:2393-9.18.
18. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-52.19.

19. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, *et al.* Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904-10.20.
20. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP 3<sup>rd</sup>, *et al.* Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110:278-82.21.
21. Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, Newton RP, Harrison NK. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:995-1002.22.
22. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, *et al.* Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:291-6.23.
23. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, *et al.* Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280-8.24.
24. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, *et al.* Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:220-5.25.
25. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, *et al.* Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;125:2169-74.26.
26. Raghu G, Lasky JA, Costabel U, *et al.* A randomized placebo controlled trial assessing the efficacy and safety of etanercept in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Chest* 2005;128:496s.27.
27. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006;129:794-800.28.
28. 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;350:125-33.29.
29. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, *et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040-7.30.
30. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003;22:821-6.31.
31. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, *et al.* Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475-82.32.
32. Thabut G, Mal H, Castier Y, *et al.* Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:469-75.

*Rev Prat* 2006;56:1165-71