

Diagnostic et thérapie

Fibrose pulmonaire idiopathique

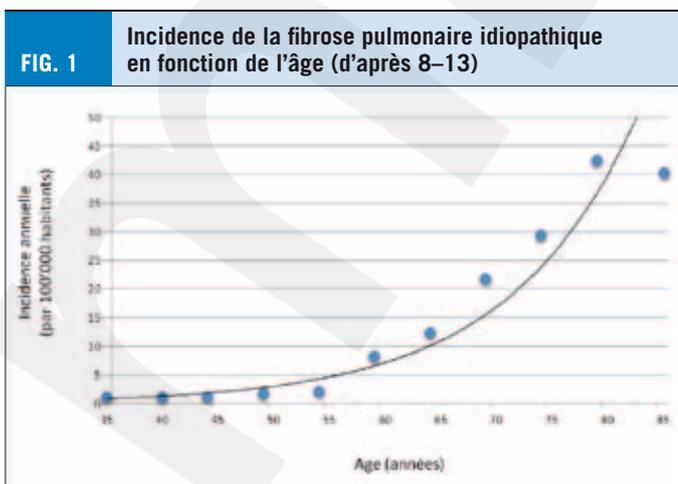
La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une entité nosologique bien définie parmi les pneumopathies interstitielles. Elle se caractérise à l'histologie par un aspect de «pneumopathie interstitielle commune», ou *usual interstitial pneumonia* (UIP) en anglais, et l'absence de cause identifiée. Elle fait partie du groupe des pneumopathies interstitielles idiopathiques «majeures», et de la catégorie des pneumopathies fibrosantes progressives, avec la pneumopathie interstitielle non spécifique (*non specific interstitial pneumonia*, NSIP) (1). Son incidence est estimée entre 0.2 et 17.4/100 000 habitants/an (2).

Physiopathologie

Initialement considérée comme une maladie inflammatoire, la FPI est maintenant vue comme résultant d'une réparation aberrante de l'épithélium alvéolaire. Deux éléments sont nécessaires à son développement (3): une prédisposition (vulnérabilité particulière de l'épithélium alvéolaire d'origine génétique ou autre), et une agression externe (infection virale, toxicité médicamenteuse, tabagisme, aspiration de liquide gastrique) qui entraîne une lésion de l'épithélium alvéolaire. Alors que dans une situation normale, l'épithélium se répare, dans la FPI les pneumocytes vont notamment produire des médiateurs stimulant la prolifération des fibroblastes de l'interstitium, leur différenciation en myofibroblastes, et la production en excès d'une matrice collagène extracellulaire, menant progressivement à la fibrose.

Une maladie liée au vieillissement ?

La notion que la FPI est une maladie de «vieillesse prématuré» ou de «sénescence» est de plus en plus évoquée (3–6). Sur le plan physiopathologique, cette hypothèse est renforcée par l'observation d'anomalies liées à un raccourcissement des télomères dans des cas de FPI sporadique comme dans des formes familiales (7). Sur le plan clinique, certaines observations sont compatibles avec



Dr Nicolas Petitpierre
Lausanne



Dr Romain Lazor
Lausanne

l'hypothèse du vieillissement prématuré. Premièrement, la FPI est exceptionnelle avant l'âge de 50 ans et son incidence augmente exponentiellement avec l'âge (fig. 1) (8–13). Deuxièmement, une étude a montré une prévalence élevée d'anomalies interstitielles sur les CT-scans à haute résolution faits chez des volontaires de plus de 75 ans (14). Finalement, des cas de FPI ont été décrits chez des patients atteints de dyskératose congénitale, une maladie génétique associée à un raccourcissement des télomères et un vieillissement accéléré (15).

Présentation clinique

Les patients présentent une dyspnée lentement progressive, souvent accompagnée d'une toux sèche qui peut être invalidante. Classiquement, on retrouve à l'auscultation pulmonaire des râles crépitants fins dits «velcro» prédominant aux bases. Un hippocratisme digital est observé dans 25 à 50% des cas (16, 17). Dans les formes avancées, il peut y avoir des signes d'insuffisance cardiaque («cœur pulmonaire»). Il n'y a pas d'atteinte extrapulmonaire.

L'évolution est hétérogène mais globalement de mauvais pronostic, avec une survie médiane de seulement 2.5 à 4.5 ans, similaire à certains cancers. La maladie peut être marquée par des phases d'accélération appelées «exacerbations aiguës» qui sont associées à une mortalité élevée.

Diagnostic

Selon les dernières recommandations internationales publiées en 2011 (18), le diagnostic de FPI repose sur une combinaison de critères cliniques, radiologiques et parfois histologiques.

L'anamnèse joue un rôle central dans la recherche des causes identifiables. En effet, l'image radiologique et histologique d'une UIP ne permet pas de différencier une fibrose pulmonaire idiopathique d'une fibrose secondaire à une connectivite par exemple. Il faut particulièrement rechercher une exposition à l'amiante et aux médicaments potentiellement pneumotoxiques, ainsi que des

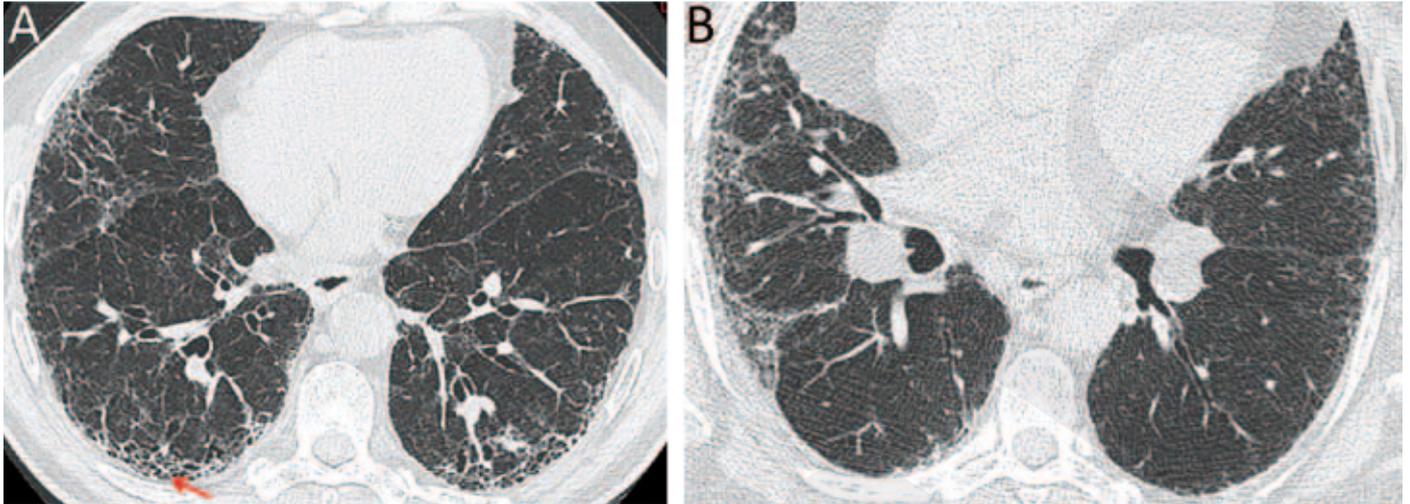


Fig. 2 : Scanner thoracique haute résolution

A : « UIP certaine ». Opacités réticulaires à prédominance sous-pleurale et basale, avec images en « rayon de miel » (flèche)

B : « UIP possible ». Opacités réticulaires à prédominance sous-pleurale et basale, sans images en rayon de miel

signes ou symptômes suggestifs d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'autres connectivites. Une pneumopathie d'hypersensibilité chronique pouvant se présenter comme une FPI, il convient aussi de rechercher de manière systématique l'exposition à des antigènes de l'environnement à l'aide d'un questionnaire standardisé. Outre les analyses courantes, le bilan biologique doit comprendre au minimum le dosage des anticorps anti-nucléaires, des anticorps anti-peptide cyclique citrulliné, du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléoprotéines. Les fonctions pulmonaires révèlent en général un syndrome restrictif et une diminution de la capacité de diffusion du CO (DLCO). Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) n'est pas obligatoire, mais il est souvent réalisé, en particulier en cas de présentation atypique. Il montre généralement une légère augmentation des neutrophiles et, dans une moindre mesure, des éosinophiles. Une forte lymphocytose du LBA devrait faire suspecter un autre diagnostic, en particulier une pneumopathie d'hypersensibilité.

L'analyse du scanner thoracique haute résolution est fondamentale dans la démarche diagnostique. A l'aide d'une combinaison de critères, le radiologue définit trois catégories de probabilités diagnostiques : « UIP certaine », « UIP possible » et « incompatible avec une UIP » (fig. 2) (18).

En cas d'« UIP certaine » à l'imagerie, et en l'absence de cause détectable, un diagnostic de FPI peut être retenu avec un haut degré de certitude. Dans les autres situations, une biopsie vidéo-chirurgicale devrait en principe être obtenue, pour autant que le rapport risque/bénéfice soit favorable (fig. 3). Comme le radiologue, le pathologiste définit une probabilité diagnostique. La combinaison des critères radiologiques et histologiques permet alors de se prononcer sur le degré de certitude diagnostique (fig. 4). Cette dernière étape du processus diagnostique doit être discutée en colloque multidisciplinaire avec des pneumologues, radiologues et pathologistes experts dans le domaine (18).

Traitements pharmacologiques

Le traitement de la FPI a longtemps consisté en l'administration de corticoïdes et d'azathioprine, fondée sur la conviction qu'il s'agissait d'une maladie inflammatoire. La publication de l'étude

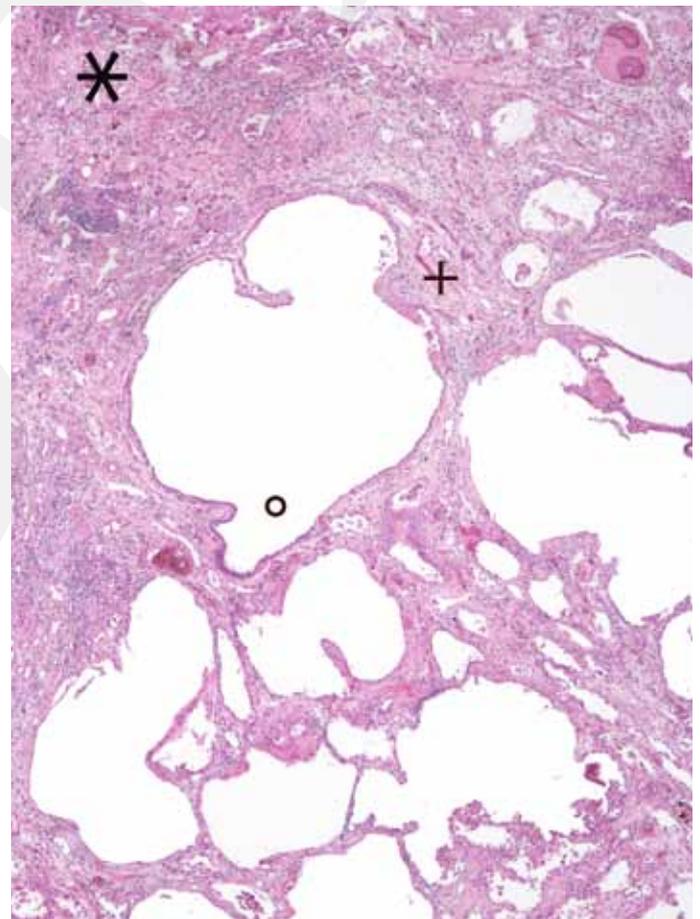
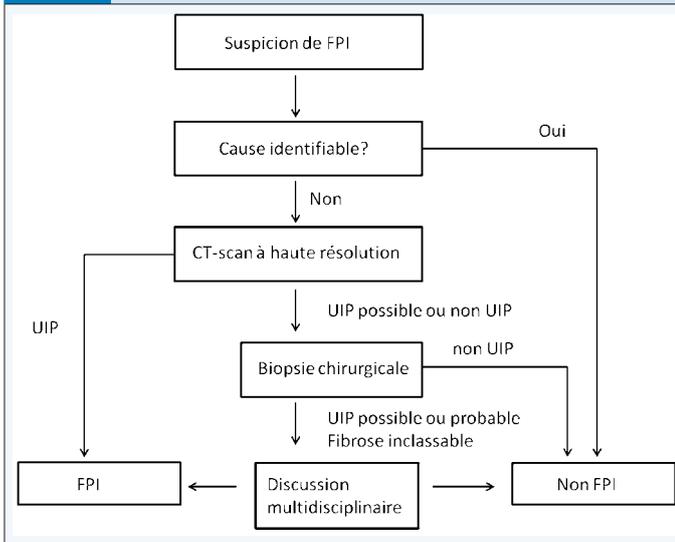


Fig. 3 : Biopsie chirurgicale d'une fibrose pulmonaire idiopathique (hématoxyline-éosine, 20 x). Atteinte hétérogène avec des zones de parenchyme pulmonaire présentant une fibrose dense (*) et des zones de fibrose jeune avec un foyer fibroblastique (+). On note également un kyste alvéolaire (o)

PANTHER-IPF a créé une surprise, car elle a démontré l'absence de bénéfice objectif et une augmentation significative de la mortalité sous ces traitements (19). Considérés depuis comme contre-indiqués dans la FPI, les traitements corticoïdes ou immu-

FIG. 4

Algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique (d'après 18)


nosuppresseurs restent utiles dans d'autres formes de pneumopathie interstitielle, ce qui nécessite de distinguer ces maladies avec un degré de certitude élevé.

Plusieurs études publiées ces dernières années ont démontré l'inefficacité de nombreux traitements comme la N-acétylcystéine, la warfarine, l'ambrisentan et le macitentan, l'etanercept, l'interferon gamma-1b, ou encore l'everolimus. Le rôle des inhibiteurs de la pompe à protons reste encore à définir, mais l'hypothèse du rôle du reflux gastro-œsophagien comme déclencheur du processus menant à la FPI en fait une possibilité intéressante.

Deux traitements ont récemment démontré une efficacité dans le traitement de la FPI.

La pirfenidone est une molécule antifibrotique au mode d'action incomplètement élucidé. 5 essais randomisés contrôlés ont été publiés (20–23). Bien que l'un d'entre eux ait été négatif, ces études suggèrent dans l'ensemble que la pirfenidone permet de ralentir le rythme du déclin fonctionnel d'environ 50%, de stabiliser les fonctions pulmonaires d'une plus grande proportion de patients, et probablement de diminuer la mortalité, sans toutefois améliorer les scores de dyspnée ni de qualité de vie. Les effets secondaires les plus fréquents sont une photosensibilité (qui nécessite l'emploi de crème solaire), une inappétence et des nausées. Un suivi mensuel des tests hépatiques est nécessaire.

Le nintedanib est un inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases activées par des facteurs tels que le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), le Platelet Derived Growth Factor (PDGF) ou le Fibroblast Growth Factor (FGF), qui ont été impliquées dans la pathogénèse de la FPI. Au printemps 2014, les résultats de deux études randomisées contrôlées ont été présentés (24). Après 52 semaines, un effet significatif du nintedanib sur le déclin des fonctions pulmonaires a été observé (–115 versus –240 ml de CVF, soit une réduction de 52%). Plus de 60% des patients ont présenté des diarrhées, qui ne menaient cependant que rarement à l'interruption du traitement.

Ces deux traitements devraient être commercialisés en Suisse prochainement. La pirfenidone est disponible et utilisée dans les centres universitaires depuis 2011 et le nintedanib depuis 2014.

Outre ces traitements, l'instauration d'une oxygénothérapie en cas d'insuffisance respiratoire et la participation à un programme de ré-entraînement à l'effort sont indiqués. La transplantation pulmonaire doit être considérée chez les patients de moins de 65 ans.

Conclusions et perspectives

Des avancées majeures ont été faites ces dernières années dans la compréhension physiopathologique de la FPI. Pour la première fois, des traitements ayant montré une efficacité sont disponibles. Il est donc légitime de penser qu'une étape importante a été franchie dans la prise en charge de cette maladie. Cependant, nous sommes encore loin de pouvoir guérir les patients atteints de FPI, et de nombreuses questions restent ouvertes, en particulier la place respective de chacun de ces traitements, leur efficacité comparée et les possibilités éventuelles de les utiliser simultanément avec l'espoir d'un effet synergique.

Dr Nicolas Petitpierre

Dr Romain Lazor

Unité des pneumopathies interstitielles et maladies pulmonaires rares
Service de Pneumologie Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
romain.lazor@chuv.ch

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Igor Letovanec, Institut universitaire de pathologie, CHUV, 1011 Lausanne, qui a fourni l'image de la Figure 3, et la Dre Catherine Beigelmann, Service de radiodiagnostic et de radiologie interventionnelle, CHUV, 1011 Lausanne, qui a fourni les images de la Figure 2.

+ Références :

sur notre site internet : www.medinfo-verlag.ch

+ Conflit d'intérêts : Les auteurs ne rapportent aucun conflit d'intérêt en relation avec le présent article

Messages à retenir

- ◆ Avec l'arrivée de traitements freinant le déclin fonctionnel, un diagnostic précoce devient capital pour les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique
- ◆ Cette pathologie doit faire partie du diagnostic différentiel lors de l'évaluation d'un patient de plus de 50 ans présentant une dyspnée progressive, surtout en présence de râles fins aux bases pulmonaires.
- ◆ Un patient suspecté de FPI devrait être adressé dans un centre expert, le diagnostic nécessitant une discussion multidisciplinaire entre pneumologues, radiologues et pathologistes ayant l'expérience de cette maladie
- ◆ Le traitement par corticoïdes systémiques et/ou immunosuppresseurs, fréquemment prescrit dans le passé, est associé à une augmentation de la morbi-mortalité, et ne doit plus être employé dans la FPI
- ◆ Les seuls traitements médicamenteux efficaces disponibles actuellement sont la pirfenidone et le nintedanib. L'indication au traitement devrait être discutée dans tout cas de FPI

Références :

1. Travis WD et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733-48
2. Nalysnyk L et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21(126):355-61
3. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. An integral model. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(10):1161-72
4. Chilosi M et al. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Transl Res* 2013;162(3):156-73
5. Chilosi M et al. The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil? *Respir Res* 2012;13:3
6. Thannickal VJ. Mechanistic links between aging and lung fibrosis. *Biogerontology* 2013;14(6):609-15
7. Gansner JM, Rosas IO. Telomeres in lung disease. *Transl Res* 2013;162(6):343-52
8. Coultas DB et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):967-72
9. Fernandez Perez ER et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137(1):129-37
10. von Plessen C et al. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med* 2003;97(4):428-35
11. Raghu G et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):810-6
12. Gribbin J et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61(11):980-5
13. Navaratnam V et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax* 2011;66(6):462-7
14. Copley SJ et al. Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old. *Radiol* 2009;251(2):566-73
15. Utz JP et al. Usual interstitial pneumonia complicating dyskeratosis congenita. *Mayo Clin Proc* 2005;80(6):817-21
16. Turner-Warwick M et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35(3):171-80
17. Johnston ID et al. 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* 1997;52(1):38-44
18. Raghu G et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):788-824
19. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21):1968-77
20. Taniguchi H et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35(4):821-9
21. Noble PW et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-9
22. King TE, Jr. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083-92
23. Azuma A et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(9):1040-7
24. Richeldi L et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-82