

# COMMENT JE TRAITE ... une fibrose pulmonaire idiopathique

J. GUIOT (1), B. DUYSINX (2), O. BONHOMME (3), R. LOUIS (4), J.-L. CORHAY (2)

**RÉSUMÉ :** La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie rare d'étiopathogénie encore mal connue et d'incidence croissante depuis plusieurs années. La mise récente sur le marché de deux traitements anti-fibrotiques (pirféridone - nintédanib) a permis de réduire, de manière significative, le déclin de la fonction respiratoire des patients souffrant de cette pathologie. La seule option thérapeutique à visée curative est la transplantation pulmonaire dont l'accessibilité reste limitée. La révalidation pulmonaire est, quant à elle, également centrale dans la prise en charge. L'enjeu majeur pour ces patients est une prise en charge précoce et agressive afin de limiter l'évolution de la fibrose pulmonaire.

**MOTS-CLÉS :** *Fibrose pulmonaire idiopathique - Pirfenidone - Nintédanib - Pathologie interstitielle pulmonaire*

**HOW I TREAT A PATIENT WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS**  
**SUMMARY :** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a rare disorder of unknown origin, which is associated with a high mortality and whose incidence has been increasing for several years. Nowadays there are two anti-fibrotic therapies (pirfenidone - nintedanib) known to reduce significantly the decline in respiratory function tests of patients suffering from this condition. The only curative therapeutic option remains the pulmonary transplantation whose accessibility remains limited. Pulmonary rehabilitation is also central in the treatment of patients. A major challenge for patients remains early and aggressive management to reduce as early as possible the evolution towards severe pulmonary fibrosis.

**KEYWORDS :** *Idiopathic pulmonary fibrosis - Pirfenidone - Nintedanib - Interstitial lung disease*

## INTRODUCTION

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie rare (2-30 cas/100.000 habitants), dont l'incidence est en augmentation, et qui est grevée d'une morbi-mortalité élevée. La médiane de survie est estimée à 3-5 ans en l'absence de traitement justifiant une prise en charge diagnostique et thérapeutique agressive (1, 2). De nouvelles perspectives sont récemment apparues suite à la mise sur le marché de deux traitements anti-fibrotiques, la pirféridone et le nintédanib, permettant une réduction significative du déclin de la fonction respiratoire (mesurée par la capacité vitale forcée ou CVF) (3, 4). Un des objectifs majeurs dans la fibrose pulmonaire idiopathique est la réalisation d'un diagnostic précoce afin de limiter au plus tôt le déclin de la fonction respiratoire. Malheureusement, les symptômes de la pathologie sont frustes, peu spécifiques et souvent de progression lente, ce qui conduit à un diagnostic tardif et ce, le plus souvent, à un stade avancé et irréversible de la fibrose. Dans ce contexte, une sensibilisation au diagnostic est impérative et reste une des clefs de la prise en charge de cette pathologie encore méconnue de nos jours.

## SYMPTOMATOLOGIE ET CLINIQUE

La symptomatologie de la fibrose pulmonaire idiopathique est très aspécifique. Elle est principalement dominée par une dyspnée

progressivement croissante avec oppression thoracique, toux sèche et, dans les cas les plus graves, tachypnée, insuffisance respiratoire avec cyanose et hippocratisme digital. Sur le plan clinique, outre les signes d'insuffisance respiratoire avancée, l'auscultation de râles dits «en velcro» est pathognomonique d'une atteinte fibreuse pulmonaire.

## APPROCHE DIAGNOSTIQUE

L'approche diagnostique est principalement orientée par l'histoire clinique du patient (exclusion d'une pneumopathie d'hypersensibilité, d'une toxicité médicamenteuse, d'un contexte rhumatologique ou professionnel,...), mais également par le pattern radiologique identifié au scanner thoracique (voir ci-dessous et Figure 1). D'autres examens paracliniques comme un bilan auto-immun, un lavage broncho-alvéolaire, une cryobiopsie pulmonaire ou une biopsie pulmonaire chirurgicale permettent d'orienter le diagnostic étiologique (5). La confirmation diagnostique (et la prise en charge qui s'ensuit) requiert, en accord avec les recommandations internationales, une approche multidisciplinaire regroupant pneumologues, radiologues, anatomopathologistes, chirurgiens thoraciques, spécialistes en révalidation et en médecine du travail (1).

L'imagerie thoracique est la clé de voûte de l'approche diagnostique. L'aspect tomographique classique de la FPI est associé à des réticulations à prédominances sous-pleurales et basithoracique, des bronchiectasies de traction, et des images dites en rayon de miel (Figure 1) (1).

(1) Chef de clinique, (2) Professeur, Chef de clinique, (3) Assistant, (4) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

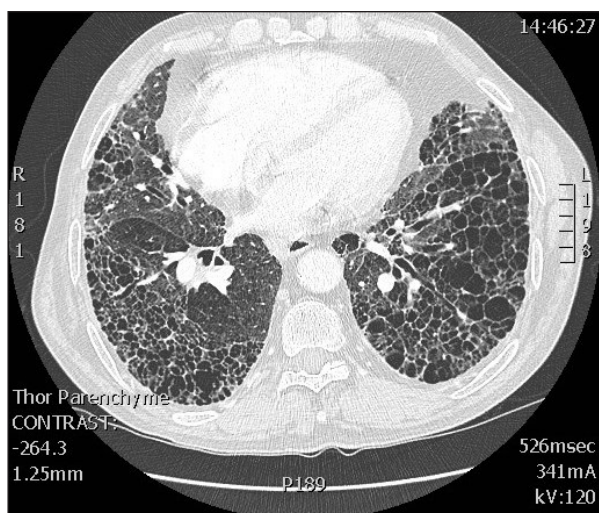


Figure 1. Image scanographique typique d'une fibrose pulmonaire idiopathique.

Coupe transversale thoracique d'un patient souffrant d'une fibrose pulmonaire idiopathique. Le tableau est dominé par la présence de lésions kystiques multiples dites « en rayon de miel ». Il est également possible d'identifier des réticulations sous-pleurales ainsi qu'une bronchiectasie par traction.

## PHÉNOTYPES ET ÉVOLUTIVITÉ

La FPI évolue classiquement selon trois modalités différentes : la fibrose lentement évolutive, l'évolution par poussées d'exacerbation et l'évolution rapidement progressive. Le pattern d'évolutivité n'est malheureusement pas prévisible, chaque patient pouvant sauter de l'un à un autre. Par ailleurs, il n'est pas corrélé à la cellularité du lavage broncho-alvéolaire (6). Sur le plan pathologique, il est typiquement retrouvé des unités fonctionnelles fibrosantes, en foyers fibroblastiques, à l'origine d'une production inexorable de dépôts de collagène aggravant la distorsion du parenchyme pulmonaire et l'épaississement de l'espace alvéolo-capillaire. Ces différentes lésions altèrent, bien évidemment, les échanges gazeux.

## TRAITEMENTS

Le seul traitement reconnu pour guérir les patients souffrant de FPI reste la transplantation pulmonaire. Il faut, néanmoins, considérer que l'âge des patients, le nombre limité de greffons disponibles, les comorbidités, la présence d'une hypertension pulmonaire ou un déconditionnement musculo-squelettique important restent des limitations majeures à cette dernière. L'hypertension pulmonaire hypoxémique est, quant à elle, associée à une majoration de la mortalité liée à la pathologie.

Antérieurement, plusieurs approches thérapeutiques ont été proposées (N-acétylcystéine,

association azathioprine – méthylprednisolone – N-acétylcystéine), mais se sont récemment avérées inefficaces, voire délétères, dans le traitement de la FPI (7).

La première thérapeutique reconnue pour être efficace dans le traitement de la FPI est la pirfénidone (Esbriet®), un inhibiteur indirect de la voie du TGF- $\beta$ . L'analyse poolée des trois études de phase III (CAPACITY-ASCEND) (1.247 patients) a permis de démontrer qu'un traitement par pirfénidone 2.403 mg/j (3 cp 3x/j) *versus* placebo permettait de réduire, à un an, la proportion des patients présentant un déclin de la CVF  $\geq$  à 10 % ou le risque de décès de 43,8 % (intervalle de confiance à 95 % : 29,3 - 55,4 %). On retrouve également une augmentation de la proportion de patients ne présentant pas de déclin de leur fonction respiratoire de 59,3 % (29,0 - 96,8 %) (8). La sécurité d'utilisation du médicament est bonne; les effets secondaires principalement attendus sont des troubles gastro-intestinaux, une photosensibilité et une cytolysé hépatique, justifiant une surveillance clinico-biologique des patients. Le traitement est d'ailleurs classiquement titré sur une période de trois semaines pour atteindre la dose cible de 2.403 mg/j en trois prises. A l'heure actuelle, la pirfénidone reste le seul traitement reconnu pour être actif dans la FPI, avec une réduction significative de la mortalité à un an. En effet, l'analyse poolée des différentes études identifie que la pirfénidone *versus* placebo permet une réduction significative à 120 semaines du risque relatif de toute cause de mortalité ( $p < 0,05$ ) ou de la mortalité liée à la FPI ( $p < 0,05$ ).

Le second traitement reconnu pour être efficace dans la FPI est le nintédanib (Ofev®), un inhibiteur de tyrosine kinase (inhibiteur du Fibroblast Growth Factor ou FGF, Platelet-Derived Growth Factor ou PDGF et Vascular Endothelial Growth Factor ou VEGF). Le nintédanib diminue significativement le déclin de la CVF de manière similaire aux résultats retrouvés avec la pirfénidone. L'analyse poolée des études de phase III (INPULSIS 1-2) ( $n = 1.066$ ), réalisées sur une durée de 52 semaines (randomisées en double aveugle, contrôlées par placebo : ratio 3:2), a permis de démontrer que le traitement par nintédanib, 150 mg deux fois par jour, réduisait, de manière significative, le déclin annuel de la CVF. De plus, il permettait de retarder le moment d'apparition de la première exacerbation aiguë de la fibrose. Les manifestations indésirables sont, principa-

lement, l'apparition de diarrhées et de symptômes gastro-intestinaux, mais également de saignements mineurs. Il faut également signaler la présence, dans de rares cas, d'infarctus du myocarde par rapport au groupe placebo (1,6 % *versus* 0,5 % dans INPULSIS-1 et 1,5 % *versus* 0,5 % dans INPULSIS-2) (9).

De manière complémentaire, une revalidation pulmonaire, à caractère multidisciplinaire, doit être envisagée dès le diagnostic afin d'améliorer les symptômes de dyspnée, la capacité musculo-squelettique, la qualité de vie et le périmètre de marche du patient (10). Sur le plan médicamenteux, il faut également considérer la mise sous inhibiteur de la pompe à protons afin de réduire au maximum les reflux gastro-oesophagiens acides, parfois à l'origine de micro-inhalations aggravant l'inflammation pulmonaire. D'autres précautions, comme la vaccination anti-grippale mais également l'oxygénothérapie quand elle est nécessaire, font partie de l'approche globale du patient souffrant de FPI.

#### LES EXACERBATIONS AIGUËS

Un des événements majeurs dans l'histoire de la FPI est l'apparition de poussées caractérisées par des infiltrations aiguës, menant à des phénomènes hypoxiques sévères (environ 3 - 5 % /an). Cette complication présente une incidence majorée chez les patients souffrant d'une pathologie avancée. Ces épisodes subits ou «exacerbations» sont à l'origine d'un excès de mortalité et représentent un point d'intérêt pour le développement de thérapeutiques futures.

La prise en charge de ces exacerbations réside sur l'exclusion d'une infection concomitante (bactérienne, virale principalement). Il faut également exclure une embolie pulmonaire aiguë, particulièrement fréquente dans ces tableaux pathologiques.

Ces phénomènes d'exacerbations sont difficilement contrôlables et grevés d'une mortalité aux alentours de 50 % (11). Sur le plan de la prévention, les données scientifiques disponibles à ce jour sont insuffisantes pour présager de leur efficacité. Pour le nintédanib, l'analyse poolée des données a démontré un retard d'apparition du premier épisode d'exacerbation aiguë (9).

#### CONCLUSION

La prise en charge de la FPI reste dominée par la nécessité d'une approche multidisciplinaire pour affirmer le diagnostic. Le seul traite-

ment à ce jour permettant de guérir les patients est la transplantation pulmonaire, mais elle reste limitée de par son accès et la morbi-mortalité globale péri-procédurale. En 2017, deux traitements anti-fibrotiques spécifiques (pirfénidone et nintédanib) permettent d'influencer la progressivité de la pathologie, en diminuant d'environ 50 % le déclin de la fonction respiratoire mesurée sur base de la CVF. A ce jour, les données disponibles sur la mortalité démontrent une réduction significative du risque de décès lié à la FPI avec la pirfénidone, tandis que les résultats concernant la diminution de mortalité avec le nintédanib sont en cours d'évaluation.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, 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**, 788–824.
2. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, et al.— Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med*, 2016, **3**, 14-18.
3. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al.— Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 1079-1087.
4. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al.— A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 2083-2092.
5. Guiot J, Corhay JL, Louis R.— La fibrose pulmonaire idiopathique. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 605-610.
6. Raghu G.— Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. *Eur Respir J*, 2011, **37**, 743-746.
7. Network TIPFCR.— Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 1968-1977.
8. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al.— Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis : analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*, 2015, **47**.
9. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al.— Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis : Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med*, 2016, **113**, 74-79.
10. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al.— Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 2008, **13**, 394-399.
11. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, et al.— Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis : shifting the paradigm. *Eur Respir J*, 2015, **46**, 512-520.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Guiot, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
Email : J.Guiot@chu.ulg.ac.be