

Stéroïdes dans la fibrose pulmonaire – souvent prescrits, toujours utiles?

Carina Strebel, Thomas Geiser, Manuela Funke

Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Bern

Quintessence

- La clinique des pneumopathies interstitielles (PI) est aspécifique et leur évolution sournoise, ce qui fait que leur différenciation et leur diagnostic sont souvent compliqués. Il est très important d'effectuer des examens précis pour pouvoir proposer au patient la bonne stratégie thérapeutique.
- L'une des plus fréquentes PI est la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Elle est caractérisée pour l'essentiel par l'histologie classique d'une «usual interstitial pneumonia» (UIP): destruction du tissu pulmonaire par des cellules conjonctives avec dépôts de collagène formant les concentrations de fibroblastes frappantes.
- Plusieurs substances ont été testées pour le traitement à long terme de la FPI, dont stéroïdes, anticoagulants, interféron gamma et antagonistes du récepteur de l'endothéline, malheureusement avec des résultats négatifs. Seule pirféridone apparaît d'avoir un effet positif chez des patients atteints de FPI.
- Les stéroïdes sont recommandés pour le traitement d'une exacerbation de la FPI chez la plupart des patients, bien que les preuves de leur efficacité manquent encore. Cette recommandation est actuellement d'ailleurs remise en question.

Les pneumopathies interstitielles (PI) sont un grand groupe de pathologies du tissu interstitiel pulmonaire. Leurs manifestations, étiologies et évolutions sont tout aussi variables que les possibilités de traitement de chacune de ces pathologies. Mais comme la clinique peut être aspécifique et l'évolution sournoise, la différenciation et le diagnostic sont souvent compliqués. C'est la raison pour laquelle il est très important d'effectuer des examens précis pour pouvoir proposer au patient la bonne stratégie thérapeutique. Parmi les options thérapeutiques figurent l'oxygénothérapie de soutien, la réadaptation, des médicaments et dans certains cas la transplantation pulmonaire. Les immunosuppresseurs, dont surtout les stéroïdes oraux, figurent par exemple parmi les options thérapeutiques médicamenteuses des PI aiguës et chroniques.

Cet article présente un bref aperçu des étiologies et évolutions hétérogènes des PI, spécialement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). L'accent est mis sur les stéroïdes qui, dans des formes bien précises de PI, sont le traitement de première intention avec un pronostic très favorable. Les stéroïdes ont par contre perdu de leur valeur dans les autres formes en raison de leur manque d'effet, et ne doivent donc plus être utilisés, comme dans la FPI chronique. Le traitement des exacerbations de la FPI est discuté un peu plus à fond, car

les stéroïdes peuvent éventuellement être justifiés dans de telles situations.

Classification et évolution

Les PI sont un groupe de pneumopathies accompagnées d'une rigidification et d'une fibrose du tissu interstitiel pulmonaire [1]. Une classification a été proposée en 2001 par les deux grandes sociétés respiratoires que sont l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) (fig. 1) [1]. Mais cette classification à partir du diagnostic ne dicte aucun traitement. Pour cette raison, et d'autres, la classification de la PI est actuellement en révision et une nouvelle version sera probablement publiée cette année encore.

Toutes les PI ont en commun d'empêcher les échanges gazeux par prolifération du tissu conjonctif et épaississement de la barrière hémato-aérique. Le volume pulmonaire diminue à cause de la fibrose (restriction) et, selon l'entité, de l'altération inflammatoire du parenchyme [2]. Ces pathologies se distinguent par le type et l'importance de l'inflammation et de la fibrose [1]. Les PI peuvent se présenter sur un mode évolutif aigu, subaigu ou chronique [2].

Un exemple typique est la pneumonie d'hypersensibilité (alvéolite allergique extrinsèque), qui survient après inhalation de particules organiques ou inorganiques et peut évoluer sur un mode soit aigu (potentiellement réversible) soit chronique (avec fibrose progressive) [2]. Les PI chroniques peuvent progresser rapidement ou lentement, avec ou sans aggravation aiguë (exacerbation) [2]. Les exacerbations peuvent survenir au cours d'une maladie chronique, mais aussi être la première manifestation d'une PI non encore diagnostiquée [3]. Elles se manifestent dans de nombreuses PI et ont des répercussions négatives sur leur pronostic [3].

Symptômes et diagnostic

La clinique et la symptomatologie des PI chroniques sont très peu spécifiques, raison pour laquelle les patients ne consultent que tardivement un médecin. Le début est généralement discret avec dyspnée à l'effort progressive, toux sèche et réfractaire à tout traitement, perte pondérale et fatigabilité. À l'examen clinique, l'auscultation peut faire entendre des râles aux deux bases [2]. Au stade avancé de la maladie, il y a souvent des stigmates d'une pneumopathie hypoxémique chronique tels que cyanose, doigts en baguettes de tambour et ongles en



Carina Strebel

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

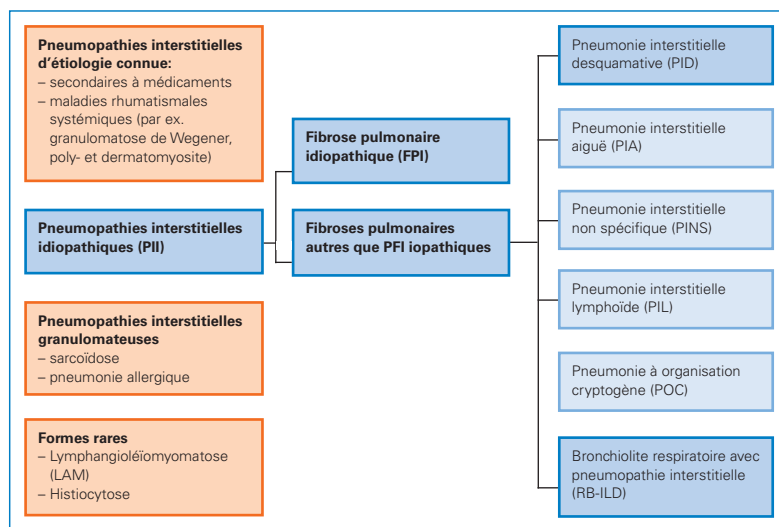


Figure 1

Classification des PI, modifiée d'après l'ancienne classification des ATS/ERS 2001. Les PI idiopathiques sont sur fond bleu. Les DIP et RB-ILD sur fond bleu foncé ne sont pas nécessairement considérées comme idiopathiques vu qu'elles sont associées au tabagisme.

Tableau 1

Symptômes cliniques faisant suspecter une pneumopathie interstitielle.

Dyspnée d'effort
Toux sèche, réfractaire à tout traitement
Râles aux deux bases
Saturation d'oxygène basse, surtout à l'effort
Imagerie évocatrice (nombreuses opacités réticulaires sur la radiographie thoracique)

verre de montre. Des œdèmes jambiers, signes d'insuffisance cardiaque droite sur hypertension pulmonaire secondaire, peuvent être une complication tardive [4]. L'examen de la fonction pulmonaire montre précocement déjà une perturbation des échanges gazeux avec hypoxémie à l'effort (par ex. saturation d'oxygène au test de marche de 6 minutes) et capacité de diffusion diminuée [4]. Plus tard apparaissent les signes d'une insuffisance ventilatoire restrictive (diminution des volumes pulmonaires) et une hypoxémie au repos (tab. 1 ↩).

Les investigations doivent être entreprises systématiquement dès qu'il y a suspicion de PI. En raison du vaste diagnostic différentiel et des mesures thérapeutiques différentes qui en découlent, un examen spécialisé est indiqué d'emblée. Examens de laboratoire, HRCT (tomographie computerisée à haute résolution) du thorax et éventuelles interventions invasives (bronchoscopie, lavage broncho-alvéolaire, biopsies transbronchiques, évt biopsie pulmonaire chirurgicale) aident à poser le diagnostic de PI ou à l'exclure. Si les résultats obtenus ne sont pas concluants, le cas est idéalement discuté dans des centres interdisciplinaires comprenant d'abord pneumologues, radiologues et pathologistes, et la suite des opérations est discutée après examen approfondi des résultats à disposition (conférence clinique multidisciplinaire) [5].

Fibrose pulmonaire idiopathique

Les PI sont classées dans 4 groupes (fig. 1) [1]. L'une des plus fréquentes PI idiopathiques est la fibrose pulmonaire idiopathique (en anglais: idiopathic pulmonary fibrosis, IPF). Son incidence est de 0,22–4,7/100 000, elle augmente fortement avec l'âge [6, 7]. La FPI est caractérisée pour l'essentiel par l'image histopathologique classique d'une «usual interstitial pneumonia» (UIP): destruction du parenchyme pulmonaire par de nombreuses cellules conjonctives avec dépôts de collagène formant les concentrations de fibroblastes frappantes (fibroblast foci) (fig. 2 📷) [5]. Il y a typiquement un tableau des anomalies histologiques hétérogène dans le temps et l'espace. Pour poser le diagnostic, les images radiologiques typiques de l'UIP sont suffisantes (fig. 3 📷). Le pic d'incidence se situe entre 50 et 80 ans, les hommes en étant plus souvent atteints que les femmes, pour des raisons inexplicables [4]. Il n'y a actuellement aucune possibilité de traitement curatif.

Avec une survie moyenne d'env. 3–5 ans après la pose du diagnostic et une survie à 5 ans d'env. 20%, le pronostic de la FPI est semblable à celui d'une tumeur maligne [8]. Sa présentation clinique n'est pas sensiblement différente de celle des autres PI. Son évolution typique est chronique progressive. La fibrose pulmonaire idiopathique peut également présenter des exacerbations [9]. Il s'agit ici d'aggravations aiguës de la pneumopathie de base sans étiologie décelable (par ex. infection, insuffisance cardiaque, pneumothorax, cancer pulmonaire, embolie pulmonaire) [9]. Typiquement, ces exacerbations se produisent lors du pic de la FPI stable (entre 50 et 80 ans), les hommes en étant jusqu'à 4 fois plus souvent atteints que les femmes [10]. Ceux qui n'ont jamais été fumeurs courent un plus grand risque d'exacerbation [11]. Env. 5–14% des patients FPI souffrent d'une aggravation aiguë de ce genre chaque année [4, 11]. Avec une mortalité atteignant 70%, ces exacerbations péjorent sérieusement le pronostic [10]. Cinq critères sont proposés pour le diagnostic d'exacerbation de la FPI (tab. 2 ↩).

Physiopathologie

Pour ce qui est de la pathogenèse, les différentes PI idiopathiques se différencient par des réactions spécifiques sur les effets pneumodestructeurs, avec des réponses inflammatoires conséquemment différentes [12]. Ces réactions sont considérablement influencées par plusieurs facteurs, par ex. prédisposition génétique, influences environnementales, nature de l'atteinte pulmonaire et âge du patient [12]. En fonction de l'importance de l'inflammation et/ou la fibrose, les médicaments anti-inflammatoires ou antifibrotiques seront au premier plan, mais cela peut changer au cours de la maladie. La pneumonie d'hypersensibilité aiguë par ex. répond très bien aux stéroïdes initialement, avec une réaction inflammatoire plus ou moins marquée, alors que la forme fibrosante chronique est nettement plus difficile à traiter par stéroïdes oraux. Du fait que la FPI stable se présente généralement presque exclusivement comme fibrosante et

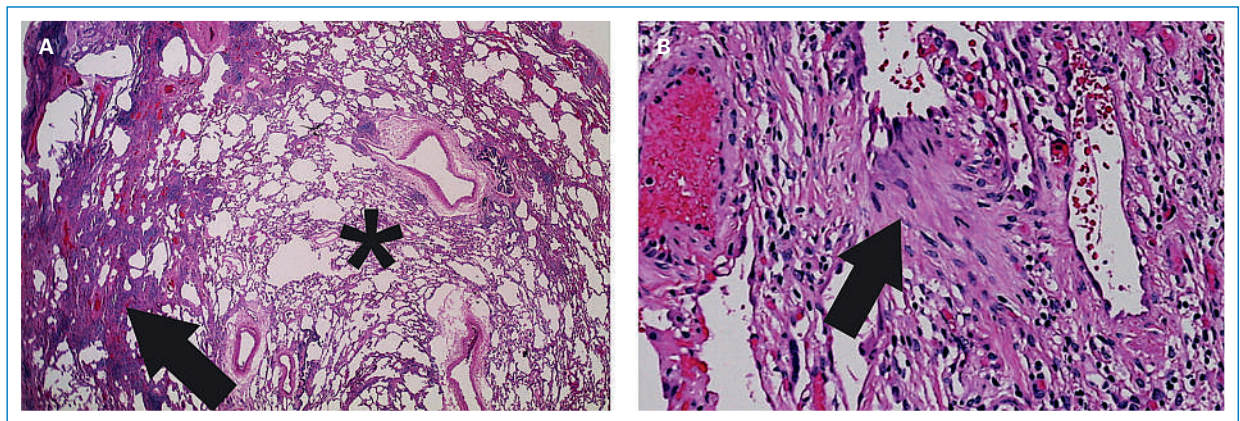


Figure 2

Image histopathologique typique d'une FPI.

(A) Accumulation de cellules conjonctives et de collagène dans du tissu pulmonaire détruit (flèche) à distribution hétérogène à côté de tissu alvéolaire normal (étoile). Il y a surtout des fibroses sous-pleurales (flèche). (Agrandissement original 10x)

(B) Dans les zones de fibrose, il y a typiquement des concentrations de fibroblastes (fibroblast foci, marqués d'une flèche). (Agrandissement original 40x)



Figure 3

Image d'une TC du thorax d'un patient ayant une FPI avec réticulations périphériques à prédominance basale, image typique en nid d'abeille (étoile blanche), et bronchiectasies par traction (flèche). Il y a en plus une décompensation cardiaque aiguë avec cardiomégalie (**) et épanchement péricardique.

Tableau 2

Critères diagnostiques proposés pour l'exacerbation de la FPI d'après Collard [9].

FPI préexistante ou récemment diagnostiquée
Augmentation de la dyspnée en l'espace d'un mois
Augmentation de l'hypoxémie
Nouvelles anomalies sur la TC thoracique (opacités en verre dépoli et/ou consolidations)
Exclusion d'autres diagnostics (infection, insuffisance cardiaque, pneumothorax, embolie pulmonaire)

avec peu ou pas d'inflammation, les succès du traitement par stéroïdes oraux sont excessivement modestes; donc à long terme et même en association à d'autres immunosuppresseurs (par ex. azathioprine), les stéroïdes ne doivent plus être introduit.

Auparavant, une réaction inflammatoire auto-entretenue à un facteur déclenchant inconnu a été rendue responsable de la physiopathologie de la FPI. Il était admis que le tissu pulmonaire était petit à petit détruit par l'inflammation, ce qui se terminait en fibrose [13]. Pour empêcher le passage de l'inflammation à la destruction tissulaire irréversible, des médicaments anti-inflammatoires ont été utilisés – avec un succès très mitigé, nous le savons aujourd'hui [13]. L'hypothèse actuelle de la pathogenèse de la FPI se base sur un trouble de la cicatrisation en réponse à de multiples lésions extrinsèques des alvéoles pulmonaires, en l'absence de réaction inflammatoire notable. Cette nouvelle manière de comprendre la pathogenèse, et la réponse la plupart du temps mauvaise des patients PFI aux stéroïdes oraux anti-inflammatoires, ce que nous savons par expérience, parlent en faveur du fait que l'inflammation n'est pas la composante principale et obligatoire de la pathogenèse de la PFI stable [14]. Il est possible que des anomalies de la réponse immunitaire jouent également un certain rôle. En plus de l'étiologie incertaine de la PFI stable, le mécanisme déclenchant l'exacerbation n'est encore pas non plus clair. Les hypothèses suivantes sont discutées à l'heure actuelle:

- 1) Il s'agit d'un processus autonome dans le cadre de la maladie de base.
- 2) Il se produit une accélération de la maladie de base sans facteur déclenchant précis.
- 3) La maladie de base s'aggrave sous l'effet de différentes facteurs pneumodestructeurs [9].

Le reflux gastro-œsophagien par ex. est considéré comme potentiel facteur déclenchant d'exacerbations [10]. D'autres facteurs pneumodestructeurs sont biopsies, opérations, chimiothérapies, radiothérapies, interféron gamma et fin progressive d'un traitement par stéroïdes [15]. Il y a en outre l'hypothèse que des pathogènes occultes (viraux ou bactériens) puissent déclencher une exacerbation dans un poumon déjà malade [10, 16, 17]. Sont en sa faveur les symptômes d'allure grippale souvent présents, avec fièvre, et la

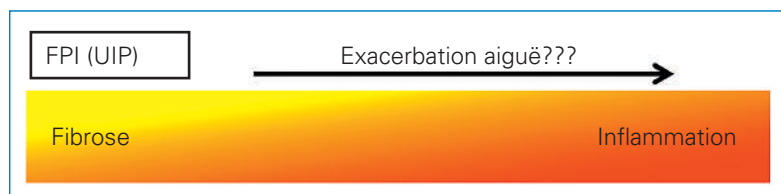


Figure 4

La FPI stable se présente avec une fibrose progressive sans composante inflammatoire sous-jacente. Mais il y a probablement un processus inflammatoire dans l'exacerbation de la FPI; figure modifiée d'après [12].

manifestation saisonnière des exacerbations [17]. Il n'est cependant pas toujours possible de découvrir un pathogène [10, 16, 17]. S'il y a une infection, elle induit une réaction inflammatoire. Sont-ce les processus inflammatoires ou fibrosants accélérés qui dominent dans l'exacerbation? Cette question est toujours sans réponse (fig. 4). Parlent pour la composante inflammatoire des caractéristiques comme le tableau clinique, avec parfois fièvre et symptômes d'allure grippale, les opacités en verre dépoli sur la TC du thorax, et les cellules inflammatoires plus nombreuses (surtout neutrophiles) dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire [9, 18]. Il n'est actuellement pas encore possible de connaître définitivement la pathogenèse de l'exacerbation de la FPI.

Traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique et de son exacerbation

La connaissance de la pathogenèse entre autre est déterminante pour développer une stratégie thérapeutique. Ceci est particulièrement valable pour une pathologie telle que la FPI, pour laquelle il n'y a actuellement aucun traitement curatif [4]. A cause de l'inflammation postulée, les stéroïdes ont longtemps été utilisés comme traitement à long terme de la FPI stable. De récentes études ont cependant montré qu'ils ne peuvent plus être recommandés, vu la compréhension actuelle de la pathogenèse [13] et leur infériorité par rapport au placebo démontrée dans des études cliniques [19]. Les stéroïdes sont donc déconseillés comme traitement à long terme de la FPI dans les dernières recommandations internationales [5].

Plusieurs substances telles qu'anticoagulants, interféron gamma, antagonistes du récepteur de l'endothéline, et d'autres ont été testées dans des études cliniques, malheureusement avec des résultats négatifs [4]. Seule la pirféridone (un médicament ayant un effet anti-inflammatoire, antifibrotique et antioxydant) est pour la première fois disponible pour le traitement de la FPI [4]. Elle stabilise à long terme la fonction pulmonaire et la distance parcourue en 6 minutes, mais peut avoir des effets indésirables gastro-intestinaux et provoquer des exanthèmes par photosensibilité [20, 21]. Précisons toutefois que ces effets indésirables peuvent souvent être réduits à un minimum par un suivi médical rapproché, et n'imposent que rarement une interruption du traitement. La pirféridone n'est pas encore

officiellement admise en Suisse, mais peut être demandée à des centres spécialisés si son indication est posée. D'autres médicaments prometteurs sont actuellement testés dans des études cliniques, dont les inhibiteurs de la tyrosine kinase [4].

Réduction de l'incidence des exacerbations

Les études publiées jusqu'ici sur le traitement de la FPI se sont surtout intéressées aux effets des médicaments sur l'évolution de la FPI chronique. De rares études examinent l'exacerbation comme autre paramètre ou en documentent les options thérapeutiques. Une étude à long terme, randomisée et contrôlée contre placebo, a observé initialement une diminution des exacerbations avec la pirféridone, qui n'a malheureusement pas pu être confirmée par la suite [20, 21]. Une baisse de l'incidence des exacerbations a également été observée dans plusieurs études rétrospectives avec des immunosuppresseurs tels que ciclosporine A [22, 23] et tacrolimus [24]. Mais il n'y a encore aucune étude prospective, randomisée et contrôlée contre placebo à ce sujet.

Traitement des exacerbations de la SPI

La polymyxine B, substance absorbant les cytokines, a été utilisée avec succès en perfusion pour le traitement d'exacerbations de la FPI. Les études rétrospectives supposent une diminution des cytokines circulantes [25, 26]. L'anticoagulation a également été testée avec succès à long terme dans une étude randomisée, mais pas contrôlée contre placebo, avec une baisse initiale de la mortalité des exacerbations [27]. Mais le résultat de cette étude est très limité à cause des interruptions de traitement et de son design non en double aveugle. Une récente étude randomisée, contrôlée contre placebo et avec nettement plus de participants, a montré une mortalité plus élevée dans le groupe anticoagulé et a dû être interrompue prématurément après 28 semaines [28]. Ce qui fait que l'anticoagulation ne peut actuellement plus être recommandée comme traitement de la FPI stable, ni de son exacerbation.

Globalement, aucun avantage convaincant n'a pu être démontré pour les traitements cités. Les immunosuppresseurs ne sont actuellement pas proposés dans les recommandations internationales pour le traitement de l'exacerbation de la FPI. La seule exception est le traitement par stéroïdes pour la majorité de ces patients, bien qu'il n'y ait encore aucune preuve de leur efficacité [5]. Cette recommandation est actuellement d'ailleurs remise en question [29].

Stéroïdes pour le traitement de l'exacerbation de la FPI

Malgré l'absence de preuve de l'intérêt thérapeutique des stéroïdes pour le traitement de l'exacerbation de la FPI, il y a des arguments cliniques de réponse de cas isolés. Parlent en leur faveur les signes décrits d'une activité inflammatoire: la clinique, les opacités en verre dépoli typiques à la HRCT, nouvelles dans l'exacerbation et clairement distinctes des lésions fibrosées, les cellules inflammatoires, neutrophiles surtout, plus nombreuses

dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Un autre argument d'un éventuel effet positif des stéroïdes est une atteinte alvéolaire diffuse sur fond d'UIP, histologiquement démontrable dans une exacerbation de la FPI [18]. Cette atteinte alvéolaire diffuse fait penser à l'image du poumon de choc, l'ARDS (acute respiratory distress syndrome). Par analogie avec le bénéfice décrit des stéroïdes dans l'ARDS, un effet comparable est donc attendu dans l'exacerbation de la FPI [30]. Il y a certains parallèles entre l'exacerbation aiguë de la FPI et d'autres tableaux cliniques répondant bien, par expérience; de plus, vu le manque d'alternatives thérapeutiques, ce traitement est entrepris dans la plupart des cas. Parle contre l'emploi des stéroïdes le manque d'études sur ce traitement pour l'exacerbation de la FPI, documenté en 2011 dans les recommandations internationales [5].

C'est pour cette raison que nous avons fait une revue systématique de la littérature (données non publiées). En résumé, il n'y a toujours aucune étude publiée, prospective, randomisée, contrôlée contre placebo, qui a examiné explicitement l'efficacité des stéroïdes lors d'une exacerbation de la FPI. La mise en route d'une immunosuppression dans la FPI stable n'est plus recommandée [19]; cette expérience faite avec un traitement préconisé pendant des années devrait bien montrer qu'il faut être prudent avec les standards thérapeutiques qui n'ont pas été vérifiés dans des études cliniques randomisées et contrôlées contre placebo.

Un autre point important, incitant lui aussi à la prudence, est qu'une infection ne peut pas toujours être catégoriquement exclue lors du diagnostic d'exacerbation de la FPI. En cas de décompensation respiratoire, un lavage broncho-alvéolaire donnant éventuellement le diagnostic est souvent difficile, voire irréalisable. Si une infection non diagnostiquée est à l'origine de l'exacerbation, il y a le risque d'un effet potentiellement négatif des stéroïdes oraux.

Conclusion

A première vue, les PI, surtout pour ce qui est de leur présentation clinique, semblent former un groupe homogène. Mais en y regardant de plus près, elles se présentent comme des tableaux cliniques individuels avec des options thérapeutiques différentes.

Dans la FPI, il y a un changement de paradigme en ce qui concerne la présentation de la pathogenèse sous-jacente, et notamment aussi les éventuelles options thérapeutiques. Selon les résultats d'études récentes, le traitement par stéroïdes n'est plus recommandé dans la FPI chronique [19]. Pour le bénéfice des stéroïdes dans l'exacerbation de la FPI, l'évidence scientifique fait encore défaut, mais certains points parlent en leur faveur à titre expérimental.

Des études multicentriques contrôlées contre placebo sont attendues avec impatience pour pouvoir déterminer la véritable valeur des stéroïdes dans l'exacerbation de la FPI. Il faudrait si possible recruter des patients dans des études nationales et internationales. Si ce n'est pas possible, ou si le patient refuse, un traitement par stéroïdes peut être tenté après exclusion des causes de l'aggravation de la situation pulmonaire.

Remerciements

Nous remercions Stephan Schäfer (Pathologisches Institut, Universität Bern) pour les clichés histopathologiques, Patrick Brun et Philipp Grob-Blum pour leur soutien à la rédaction de ce travail.

Correspondance:

Dr Manuela Funke
 Universitätsklinik für Pneumologie
 Inselspital
 CH-3010 Bern
[manuela.funke-chambour\[at\]insel.ch](mailto:manuela.funke-chambour[at]insel.ch)

Références

La liste complète des références numérotées est disponible sous www.medicalforum.ch