

Pneumologie

Fibrose pulmonaire idiopathique – une lumière à l’horizon!

Thomas Geiser, Manuela Funke

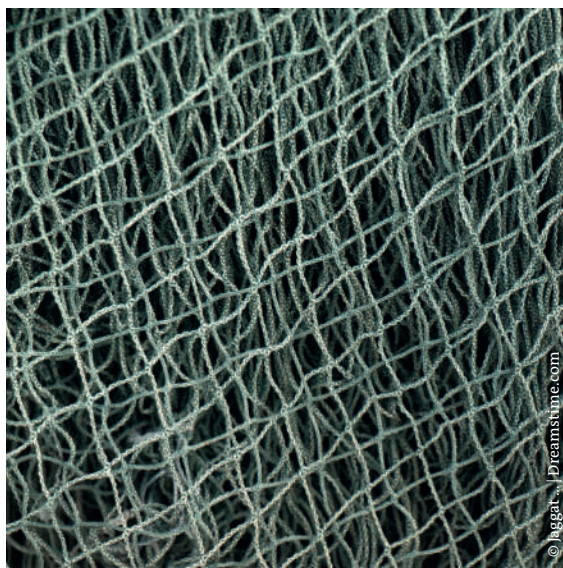
Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Bern

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie pulmonaire chronique associée à un pronostic mauvais. Les approches thérapeutiques médicamenteuses ont jusqu’ici fait défaut. Deux nouvelles substances antifibrotiques permettent désormais d’influencer positivement l’évolution de la maladie et de ralentir la perte de la fonction pulmonaire.

Les approches thérapeutiques convaincantes ont pour l’heure toujours fait défaut

Lors du diagnostic d’une FPI, le patient est souvent pris de désespoir et le médecin de frustration, car les approches thérapeutiques ont jusqu’à maintenant toujours fait défaut. La survie moyenne est de 2 à 4 ans et peut ainsi être comparée à celle d’un cas de tumeur maligne. Bien souvent, le patient ne peut se voir proposer qu’une oxygénothérapie à long terme, qui atténue les symptômes, et dans certains cas une transplantation pulmonaire.

La FPI survient principalement chez les patients âgés et se caractérise par une dyspnée d’effort lentement progressive accompagnée de toux sèche. Au niveau de la fonction pulmonaire, on constate un trouble ventilatoire restrictif avec limitation de la diffusion et hypoxémie d’effort au premier plan. A l’auscultation, on entend fréquemment des râles crépitants au niveau basal, qui doivent faire suspecter la présence d’une FPI. La tomodensitométrie révèle des changements réticulaires accentués au niveau subpleural et recrudescents au niveau basal ainsi que la formation de motifs alvéolés avec bronchectasie par traction, généralement accompagnée de modifications vitreuses légères ou absentes. Une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire est habituellement réalisée pour l’éclaircissement du diagnostic. En cas de signes cliniques et radiologiques typiques et en cas d’exclusion d’autres causes d’une pneumopathie interstitielle, le diagnostic d’une FPI peut être établi, même sans recours à la biopsie pulmonaire. Des concertations multidisciplinaires de pneumologues, radiologues et pathologues, telles qu’elles sont régulièrement menées



dans les centres spécialisés, représentent la référence standard en matière de diagnostic des pneumopathies interstitielles. On a longtemps supposé que les modifications inflammatoires chroniques étaient responsables du développement d’une FPI. En conséquence, des thérapies anti-inflammatoires ont été mises en œuvre. De récentes études de biologie cellulaire et moléculaire ont cependant montré que ce sont bien davantage les microlésions répétées de l’épithélium pulmonaire avec activation des fibroblastes et troubles de la guérison des plaies intra-alvéolaires qui conduisent à la fibrose du parenchyme pulmonaire. Elles ont aussi montré que l’inflammation aiguë en cas de FPI ne semble jouer tout au plus qu’un rôle secondaire. Ainsi, les corticoïdes fréquemment utilisés se sont révélés inefficaces, aussi bien dans le cadre d’une monothérapie qu’en association avec des immunosuppresseurs tels que l’azathioprine. Des anti-inflammatoires plus spécifiques tels que les inhibiteurs de l’interféron gamma ou du TNF-alpha (facteur de nécrose tumorale) n’ont montré aucun effet. De la même manière, aucun avantage n’a pu être mis en évidence dans l’utilisation d’antagonistes des récepteurs de l’endothéline (bosentan, ambrisentan), d’anti-coagulants ou de N-acétylcystéine.



Thomas Geiser

Concept thérapeutique: inhibition du processus fibrotique

Ces observations frustrantes ont mené à la conviction selon laquelle il faut rechercher de nouveaux concepts thérapeutiques qui inhibent directement le processus fibrotique. En cas de FPI, il ne convient pas d'administrer des substances anti-inflammatoires, mais plutôt des substances antifibrotiques qui soit inhibent les facteurs de croissance profibrotiques soit stimulent les médiateurs antifibrotiques. Au cours des dernières années, quelques substances de ce type ont été développées, dont deux sont sorties du lot en 2014 suite à des études cliniques positives: la pirfénidone et le nintedanib.

L'étude ASCEND a démontré que la progression de la FPI peut être ralentie avec la pirfénidone, ce qui a pu être documenté par une chute retardée de la capacité vitale forcée (CVF) [1]. Au fil du temps, la diminution de la CVF en cas de FPI s'est imposée comme critère d'évaluation primaire et comme paramètre de l'évolution de la maladie, représentant un marqueur pronostique et étant à hauteur moyenne d'env. 200 ml/an en cas de FPI non traitée. Des résultats antérieurs, tirés du programme d'étude CAPACITY et publiés en 2011 [2], ont donné lieu à des discussions, car une étude avec la pirfénidone avait montré des résultats positifs vis-à-vis du critère d'évaluation primaire (diminution de la CVF) alors qu'une autre étude avec un design identique avait montré des résultats négatifs. Grâce à l'étude ASCEND contrôlée contre placebo, dans laquelle 555 patients ont été inclus et traités pendant 52 semaines par pirfénidone, les résultats positifs ont pu être confirmés [1]. La tolérance de la pirfénidone est généralement bonne; les effets indésirables sont principalement de nature gastro-intestinale ou dermatologique (phototoxicité) mais n'entraînent que rarement un arrêt du traitement en cas de bonne prise en charge du patient. La pirfénidone (Esbriet®) est déjà autorisée dans plus de 30 pays, dont certains de l'Union européenne, et peut être prescrite en Suisse par des centres spécialisés.

La seconde substance ayant montré un effet positif chez les patients présentant une FPI est l'inhibiteur de la tyrosine kinase nintedanib (Vargatef®), administré par voie orale. Le nintedanib inhibe la production des facteurs profibrotiques VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor) et PDGF (Platelet Derived Growth Factor) [3]. En 2014 ont été publiées les études INPULSIS-1 et INPULSIS-2, qui ont montré – comme pour la pirfénidone – un ralentissement de la perte de la fonction pulmonaire (diminution de la CVF) et donc un ralentis-

sement de la progression de la maladie [4]. L'effet du nintedanib sur la fréquence d'exacerbation variait dans les études INPULSIS-1 et INPULSIS-2. Même si l'étude n'était pas suffisamment puissante pour atteindre des différences statistiquement significatives en termes de mortalité, il y avait une tendance à la baisse de la mortalité sous nintedanib. Quant aux effets indésirables, c'est principalement des diarrhées qui sont rapportées, mais elles ont généralement été bien maîtrisées grâce à une adaptation de la dose et à la prise d'anti-diarrhéiques. Le nintedanib est actuellement disponible en Suisse dans des centres spécialisés dans le cadre d'un programme «Compassionate Use». Après des années d'attente et de nombreuses études décevantes, deux substances sont enfin à notre disposition pour le traitement de la FPI et, espérons-le, seront bientôt autorisées en Suisse. Beaucoup de questions restent néanmoins ouvertes et doivent être éclaircies minutieusement par d'autres études: Quels patients profitent en première ligne de ces formes thérapeutiques (onéreuses)? Quand doit être initié le traitement médicamenteux? Quels sont les paramètres d'évolution adaptés pour l'évaluation du succès thérapeutique? Est-il possible d'identifier des répondeurs spécifiques au traitement par pirfénidone ou par nintedanib? Une thérapie combinée avec les deux substances est-elle judicieuse dans certains cas? Et combien de temps persistent les effets du traitement? Afin de pouvoir apporter une réponse à ces questions, l'inclusion des patients atteints de FPI traités dans les études et registres est d'une importance capitale.

Nous sommes encore loin d'une guérison de la FPI. Cependant, ces deux nouveaux médicaments permettent de parler sans rougir d'une bonne avancée dans le traitement de la FPI. Il reste à espérer que de nouvelles substances antifibrotiques avec un bon profil efficacité/effets indésirables suivront. Et, last but not least, ces nouvelles options thérapeutiques ne peuvent être utilisées à profit que lorsque le médecin de famille, lors de la consultation, pense à cette maladie et qu'il initie des examens spécialisés pour mise au point diagnostique. Le médecin de premier recours joue ainsi un rôle central dans le diagnostic: une dyspnée d'effort accompagnée de râles crépitants au niveau basal n'est pas toujours le signe d'un problème cardiaque, mais peut parfois indiquer une maladie pulmonaire fibrotique!

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Prof. Thomas Geiser
Direktor und Chefarzt,
Universitätsklinik
für Pneumologie, Inselspital
CH-3010 Bern
[thomas.geiser\[at\]insel.ch](mailto:thomas.geiser[at]insel.ch)