

Diagnostic, pronostic et traitement

Pneumopathies interstitielles fibrosantes progressives

Dr méd. Carolin Müller^a; Nicole Mattig^b, médecin diplômée; Prof. Dr méd. Thomas K. Geiser^a; Dr méd. Sabina A. Guler^a

^a Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Bern; ^b Arztpraxis Brigerberg, Ried-Brig

Diverses pneumopathies interstitielles peuvent avoir une évolution fibrosante progressive. Les pneumopathies interstitielles fibrosantes progressives se manifestent par des symptômes croissants, une perte de fonction pulmonaire et la progression des altérations radiologiques. De nouveaux résultats d'études montrent qu'il est essentiel, à la fois sur le plan pronostique et sur le plan thérapeutique, d'identifier précocement les patients qui en sont atteints.

Introduction

Les pneumopathies interstitielles (PI; «interstitial lung disease» [ILD]) sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par des altérations inflammatoires et fibrotiques du parenchyme pulmonaire. Globalement, environ 98 habitants pour 100 000 en sont atteints, et l'incidence annuelle est estimée à 19 habitants pour 100 000 [1]. Pour certains sous-types de PI, l'étiologie parvient à être identifiée, tandis que d'autres sont idiopathiques [2–4] (tab. 1).

Un diagnostic approfondi et une différenciation des différentes PI s'avèrent essentiels, car le traitement et le pronostic des sous-types de PI peuvent être très variables [3]. Les divers sous-types de PI ont en commun que leur évolution peut être caractérisée par une fibrose pulmonaire progressive (fig. 1). Les patients touchés présentent une dyspnée et une intolérance à l'effort croissantes, ainsi qu'une mortalité accrue.

Parmi les sous-types de PI qui se manifestent particulièrement souvent sous forme de PI fibrosantes progressives figurent les PI associées aux connectivites, la pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante, la sarcoïdose et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) [2, 5]. Cette dernière est la plus fréquente et la plus grave des PI idiopathiques et elle est quasiment toujours caractérisée par une progression rapide. Chez environ 12% des patients, la PI ne parvient pas à être classifiée et assignée à un sous-type malgré des investigations diagnostiques poussées [6]. Bien que le pronostic soit légèrement plus favorable qu'en cas de FPI [7], env. 30% des patients atteints d'une PI inclassable présentent malgré tout un phénotype progressif [8]. Précisément pour les PI inclassables sur le plan étiologique, une classification en fonction du comportement de la maladie peut s'avérer utile sur le plan pronostique et thérapeutique.

Dans cet article de revue, nous décrivons les PI fibrosantes progressives et abordons les conséquences diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques de ce concept.

Pathogenèse et définition des PI fibrosantes progressives

Certains sous-types de PI peuvent présenter un tableau clinique et des mécanismes biologiques sous-jacents qui se chevauchent et en partie afficher une progression similairement rapide. C'est sur la base de ce constat que le concept de «PI fibrosantes progressives» s'est établi au cours des dernières années. Il désigne les patients atteints de diverses PI sous-jacentes avec un phénotype progressif rapide. La définition des *PI fibrosantes progressives* peut être appliquée à de nombreux sous-types de PI, et les résultats d'études les plus récents soutiennent l'intérêt de ce concept [9–11].

Sur le plan physiopathologique, il se produit une fibrose progressive du parenchyme pulmonaire, qui est déclenchée par des lésions répétitives des cellules épithéliales alvéolaires et des cellules endothéliales vasculaires [12, 13]. L'activation et la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes provoquent une production accrue et une accumulation de matrice extracellulaire. La rigidification du tissu pulmonaire stimule encore davantage les fibroblastes, et les mécanismes de réparation incontrôlés sont auto-entretenus [14, 15]. La raison pour laquelle la fibrose progresse rapidement chez certains patients n'est pas définitivement clarifiée. Des facteurs génétiques sont probablement à l'origine d'une susceptibilité vis-à-vis d'influences environnementales, qui activent la cascade fibrotique [16–19].



Carolin Müller

Tableau 1: Glossaire des pneumopathies interstitielles.

Pneumopathies interstitielles («interstitial lung disease» [ILD])	
Pneumopathie interstitielle idiopathique	Fibrose pulmonaire idiopathique («idiopathic pulmonary fibrosis» [IPF])
	Pneumopathie interstitielle non spécifique («nonspecific interstitial pneumonia» [NSIP])
	Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle («respiratory bronchiolitis-ILD» [RB-ILD])
	Pneumopathie interstitielle desquamative («desquamative interstitial pneumonia» [DIP])
	Pneumopathie organisée cryptogénique («cryptogenic organizing pneumonia» [COP])
	Pneumopathie interstitielle aiguë («acute interstitial pneumonia» [AIP])
	Pneumopathie interstitielle inclassable («unclassifiable ILD»)
Pneumopathie interstitielle avec cause connue	Pneumopathies interstitielles médicamenteuses
	Pneumopathies interstitielles associées aux connectivites («connective tissue disease associated ILD» [CTD-ILD])
	Pneumopathies d'hypersensibilité (en partie alvéolite allergique extrinsèque) («hypersensitivity pneumonitis» [HP])
Pneumopathie interstitielle granulomateuse	Sarcoïdose
Pneumopathie interstitielle rare	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire («lymphoid interstitial pneumonia» [LIP])
	Fibroélastose pleuroparenchymateuse («pleuroparenchymal fibroelastosis» [PPFE])
	Histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans («pulmonary Langerhans' cell histiocytosis» [PLCH])
	Lymphangioléiomyomatose («lymphangioleiomyomatosis» [LAM])
	Protéïnose alvéolaire pulmonaire («pulmonary alveolar proteinosis» [PAP])

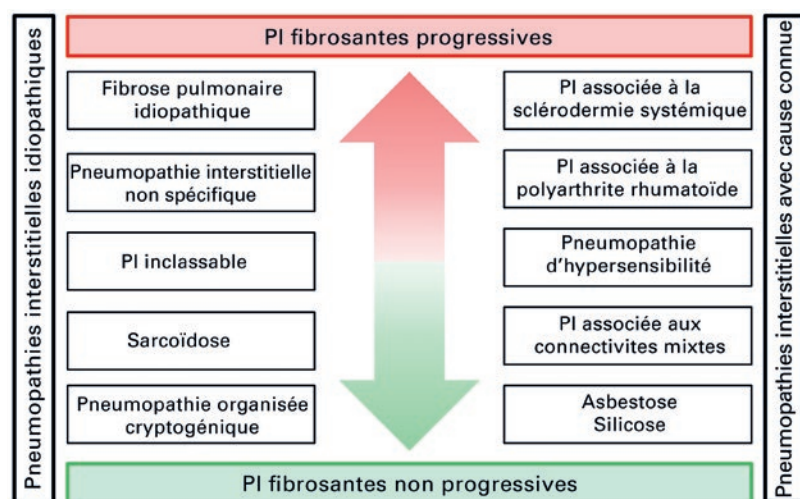


Figure 1: Pneumopathies interstitielles (PI) ayant un risque élevé (rouge) ou faible (vert) d'évoluer sous forme de PI fibrosante progressive.

En principe, la progression est évaluée individuellement au moyen de l'examen clinique, de l'exploration fonctionnelle respiratoire et de l'imagerie. Il n'existe à ce jour pas de définition uniforme universellement reconnue des PI fibrosantes progressives, mais les études cliniques utilisent la définition suivante: il existe une progression pertinente de la fibrose lorsqu'un des critères

suivants est rempli en l'espace d'1-2 ans sous traitement médicamenteux ou non médicamenteux déjà établi:

1. diminution de la capacité vitale forcée (CVF) de $\geq 10\%$;
2. diminution de la CVF de $\geq 5\%$ avec symptômes croissants;
3. Diminution de la CVF de $\geq 5\%$ avec augmentation de la fibrose à la tomодensitométrie (TDM);
4. symptômes croissants avec augmentation de la fibrose à la TDM.

En tant que paramètre de la fonction pulmonaire supplémentaire, une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) de $\geq 15\%$ en l'espace d'1-2 ans est considérée comme significative. Dans ce cas, il convient de songer à une hypertension pulmonaire dans le cadre du diagnostic différentiel. Outre les critères mentionnés, des facteurs supplémentaires sont également pris en compte au cas par cas. En font partie les performances physiques, l'oxygénation et les exacerbations respiratoires.

Examens

Seule l'évolution clinique permet de déterminer si une PI fibrosante progressive est présente chez un patient individuel, et lors de la première présentation, il est avant tout essentiel de réaliser un bilan étiologique minutieux de la PI. Celui-ci s'avère complexe et, compte tenu des symptômes non spécifiques, il est malheureusement fréquent qu'il ne soit que réalisé tardivement dans l'évolution de la maladie. Les patients atteints de PI se présentent typiquement avec une dyspnée, tout d'abord uniquement durant l'effort, puis également au repos, ainsi qu'avec une toux chronique souvent sèche. Une anamnèse détaillée est essentielle dans le cadre du bilan diagnostique et elle peut livrer des renseignements importants quant à l'étiologie et au sous-type de la PI. Outre le statut tabagique, il convient également d'interroger le patient quant à la prise de médicaments pneumotoxiques [20], à des radiothérapies préalables et à des expositions professionnelles (par ex. amiante). Une évaluation systématique des expositions à des antigènes pouvant déclencher une pneumopathie d'hypersensibilité s'avère également essentielle. A l'auscultation pulmonaire, des râles crépitants fins sont souvent perçus. De plus, des anomalies non spécifiques, telles qu'un hippocratisme digital, et des manifestations extra-pulmonaires, comme une sclérodactylie dans le cadre d'une sclérodémie systémique, peuvent être présentes. L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle le plus souvent un trouble ventilatoire restrictif, ainsi qu'une limitation de la capacité de diffusion. La spirométrie peut montrer des signes de restriction, mais une

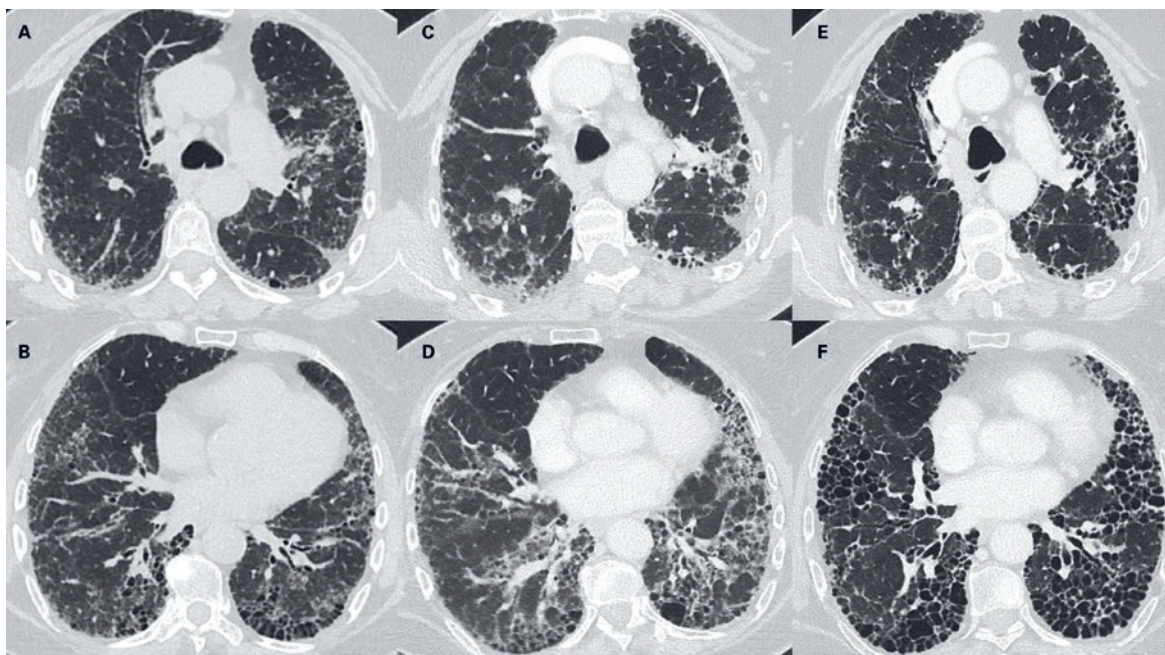


Figure 2: Tomodensitométrie thoracique chez une patiente atteinte de pneumopathie interstitielle fibrosante progressive dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Séries de clichés axiaux apicaux (A, C, E) et basaux (B, D, F) lors de la pose du diagnostic (A, B), après 3 ans (C, D) et après 5 ans (E, F). Ils révèlent une fibrose pulmonaire avec réticulations croissantes, bronchiectasies par traction et lésions en rayon de miel.

confirmation par pléthysmographie corporelle est néanmoins nécessaire. Des mesures en série, notamment de la CVF, s'avèrent cruciales pour l'évaluation de la progression de la maladie.

Dépendant du contexte clinique, le diagnostic sérologique peut aider à détecter une maladie systémique sous-jacente jusqu'alors non diagnostiquée, telle qu'une connectivite ou une vascularite. L'imagerie joue un rôle central dans le diagnostic de la fibrose pulmonaire [21]. La radiographie conventionnelle du thorax peut montrer un volume pulmonaire réduit et des opacités réticulaires. Les anomalies ne sont toutefois pas spécifiques et ne permettent pas de poser un diagnostic. De même, l'absence d'anomalies à la radiographie conventionnelle n'exclut pas la présence d'une PI. La TDM haute résolution (TDM-HR) permet de préciser le type de PI et sa sévérité [2, 3] (fig. 2).

Une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire est indiquée dans de nombreux cas. Elle sert à exclure des infections et à rechercher une origine maligne; par ailleurs, la répartition cellulaire peut livrer des indices précieux quant à la PI sous-jacente. Les biopsies transbronchiques continuent à jouer un rôle important avant tout en cas de suspicion de sarcoïdose. La cryobiopsie transbronchique bronchoscopique et la biopsie pulmonaire chirurgicale permettent de prélever des échantillons tissulaires de taille nettement plus importante, qui permettent souvent de classer la PI. En revanche, le bénéfice diagnostique doit être mis en balance avec le risque péri-interventionnel (entre autres exacerbation de la maladie de base).

La discussion multidisciplinaire du cas («IDL board»), avec l'implication de la pneumologie, de la radiologie, de la pathologie et parfois de la rhumatologie, s'est établie en tant qu'approche de référence dans le diagnostic de la PI au cours des dernières années [22, 23].

Evolution et pronostic

Au moment de la pose du diagnostic, l'évolution ultérieure de la maladie est souvent difficile à prédire. Parmi les facteurs de risque de progression de la fibrose pulmonaire figurent entre autres l'âge avancé, le sexe masculin, la présence d'une fibrose radiologique déjà sévère au moment du diagnostic, ainsi qu'une mauvaise fonction pulmonaire. Dans le cadre de diverses PI, une diminution de la fonction pulmonaire est en particulier associée à un pronostic défavorable [24–26].

Globalement, les patients atteints de PI fibrosantes progressives ont un plus mauvais pronostic et une mortalité plus élevée que ceux sans progression [24–26]. La FPI, en tant que prototype de PI fibrosante progressive, présente l'évolution la plus rapide et est associée au pronostic le plus défavorable, avec une survie moyenne de 2–5 ans. L'évolution de la maladie est variable. Tandis que certains patients présentent une diminution continue de la fonction pulmonaire, d'autres présentent une évolution par poussées ou des exacerbations récurrentes [2, 27]. L'exacerbation aiguë représente la forme la plus impressionnante de progression de la PI et elle est associée à une mortalité d'environ 50%. Elle se ma-

nifeste par une détérioration soudaine des symptômes respiratoires et par l'apparition nouvelle d'opacités pulmonaires bilatérales à l'imagerie [28].

Traitement

Hormis la transplantation pulmonaire, il n'existe toujours pas de traitement curatif. L'objectif du traitement est de stabiliser la maladie, d'obtenir le meilleur contrôle possible des symptômes et de préserver le plus longtemps possible la fonctionnalité au quotidien. Les possibilités thérapeutiques englobent à la fois des mesures médicamenteuses et non médicamenteuses.

La question de savoir si un traitement médicamenteux doit être initié doit être minutieusement évaluée au cas par cas. Ce faisant, il convient d'une part d'évaluer la sévérité de la PI et d'estimer l'évolution future, et d'autre part de mettre en balance le bénéfice thérapeutique attendu, en tenant compte de l'âge, des comorbidités et de la préférence du patient, et les effets indésirables potentiels. Lorsque l'initiation d'un traitement n'est pas indiquée ou pas souhaitée par le patient au moment de la pose du diagnostic, des contrôles de suivi cliniques et de la fonction pulmonaire devraient avoir lieu à intervalles rapprochés (tous les 3–6 mois) afin de ne pas passer à côté d'une progression de la pneumopathie.

Traitement médicamenteux

Jusqu'à récemment, le traitement par médicaments antifibrotiques était réservé aux patients atteints de FPI, tandis que les PI d'autre étiologie étaient plutôt traitées par immunosuppresseurs.

Il est particulièrement important pour la stratégie thérapeutique de subdiviser les PI en FPI versus non-FPI, car il a pu être montré qu'un traitement immunosup-

presseur à long terme était néfaste en cas de FPI [29], alors qu'il peut influencer favorablement l'évolution pour d'autres formes de PI [30, 31]. Ainsi, des études randomisées et contrôlées ont montré que les patients atteints d'une PI associée à la sclérodermie systémique présentaient une amélioration de la CVF de 2,5% après un an de traitement par cyclophosphamide et que le même effet pouvait également être obtenu avec le mycophénolate mofétil, qui est moins toxique [31, 32]. Les patients atteints de pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante et de sarcoidose peuvent également profiter d'une immunosuppression; dans ce contexte, un traitement d'association avec un glucocorticoïde à faible dose est le plus souvent utilisé [30, 33]. Il convient de garder à l'esprit que ces traitements immunosuppresseurs sont toujours «off-label» dans les PI.

En Suisse, deux antifibrotiques sont autorisés pour le traitement de la FPI, à savoir la pirfénidone et le nintédanib [34–36]. Les deux médicaments influencent la migration, la différenciation et l'activation des fibroblastes, qui jouent un rôle central dans la survenue et la progression de la fibrose. En outre, les deux médicaments ont aussi une action anti-inflammatoire. Chez les patients atteints de FPI, des études contrôlées contre placebo ont montré que la diminution de la CVF était ralentie d'env. 50% avec les deux antifibrotiques. De plus, des analyses post-hoc ont indiqué une réduction des hospitalisations et une survie prolongée sous traitement [37–39].

Des études très récentes montrent un effet similaire des antifibrotiques en cas de PI non-FPI. La première étude, qui a pu montrer un ralentissement de la progression de la maladie en cas de PI non-FPI, a inclus 576 patients avec PI associée à la sclérodermie systémique. Chez ces patients également, un ralentissement relatif de la diminution de la CVF de l'ordre de 44% a été constaté sous nintédanib. L'étude n'a pas révélé de changement de la qualité de vie [40]. Le nintédanib est aussi depuis peu autorisé en Suisse en tant que premier médicament pour le traitement de la PI associée à la sclérodermie systémique.

Pour les patients avec d'autres sous-types de PI et un phénotype progressif, des études récemment publiées ont également montré qu'à la fois le nintédanib et la pirfénidone réduisaient la diminution de la fonction pulmonaire d'environ 50%. Un impact positif pertinent sur la qualité de vie ou la mortalité n'a pas été observé [9, 11]. Tandis que les patients du groupe placebo ont perdu en moyenne 188 ml de CVF par an, la perte de CVF dans le groupe sous nintédanib ne s'élevait qu'à 81 ml/an [9]. On ne sait pas encore si le ralentissement de la perte de fonction pulmonaire a également un impact sur la survie à long terme, mais des études antérieures indiquent qu'une diminution rapide de la CVF est associée à une mortalité accrue [24, 25, 41, 42].

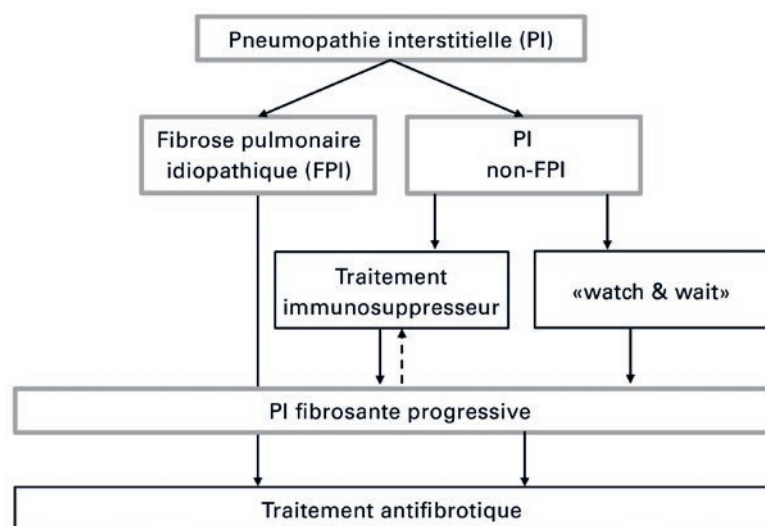


Figure 3: Place du traitement immunosuppresseur et antifibrotique dans la prise en charge des pneumopathies interstitielles (PI).

Ces résultats soutiennent l'importance clinique du concept de PI fibrosantes progressives, qui englobe divers sous-types de PI et qui influencera de plus en plus les décisions thérapeutiques (fig. 3).

De nombreuses questions relatives à l'usage optimal des antifibrotiques dans le cadre des PI fibrosantes progressives restent encore ouvertes. Actuellement, on ne sait pas si et dans quelles situations un traitement antifibrotique doit être préféré à un traitement immunosuppresseur, quand un traitement immunosuppresseur déjà établi doit être remplacé par un traitement antifibrotique ou quand il doit être combiné avec un traitement antifibrotique. Précisément en raison de ces incertitudes, il est pertinent d'orienter précocement les patients vers un centre hospitalier afin qu'ils y bénéficient d'une évaluation thérapeutique individuelle et puissent être inclus dans des études.

Mesures non médicamenteuses

Indépendamment de la PI sous-jacente, les mesures non médicamenteuses englobent l'arrêt conséquent du tabagisme et l'éviction des expositions qui peuvent être associées à la PI chez un patient individuel. La réadaptation pulmonaire améliore la dyspnée et la qualité de vie chez de nombreux patients [43]. Certains profitent également d'une oxygénothérapie à domicile au repos et durant l'effort physique [44]. La vaccination antipneumococcique unique et la vaccination annuelle contre la grippe sont indiquées chez pratiquement tous les patients souffrant d'une PI. Lorsqu'un patient remplit les conditions requises pour bénéficier d'une transplantation pulmonaire, il convient de procéder précocement aux clarifications correspondantes. Enfin, un soutien de soins palliatifs est aussi bien souvent nécessaire et judicieux pour les patients et leurs proches.

Correspondance:
Dr méd.
Sabina A. Guler, MHSc
Oberärztin
Universitätsklinik für
Pneumologie
Inselspital Bern
Freiburgstrasse,
CH-3010 Bern
sabina.guler[at]insel.ch

L'essentiel pour la pratique

- Différents sous-types de pneumopathies interstitielles (PI) peuvent se manifester sous forme de PI fibrosante progressive, qui est associée à une morbidité et une mortalité élevées.
- Un diagnostic minutieux et une classification des PI s'avèrent essentiels. Il est particulièrement important pour la détermination de la stratégie thérapeutique médicamenteuse et pour l'évaluation du pronostic de faire la distinction entre fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et PI non-FPI.
- Le phénotypage sur la base du comportement de la maladie est complémentaire à la classification étiologique de la PI et il peut s'avérer utile pour les patients atteints d'une PI inclassable.
- De premières données issues d'études cliniques soutiennent l'intérêt des médicaments antifibrotiques en cas de PI fibrosantes progressives.
- En raison de l'incertitude diagnostique et thérapeutique, les patients atteints de PI fibrosantes progressives devraient faire l'objet d'une évaluation par une équipe spécialisée multidisciplinaire.

Discussion/perspectives

Les nouvelles connaissances issues d'études observationnelles et d'études médicamenteuses randomisées et contrôlées amènent de plus en plus les cliniciens et les chercheurs à se concentrer sur le comportement des PI fibrosantes et en particulier sur le phénotype des PI fibrosantes progressives. Ce nouveau développement ouvre de nouvelles options thérapeutiques pour les patients atteints de PI non-FPI, en particulier pour ceux avec PI inclassable. Toutefois, certaines questions restent actuellement encore ouvertes concernant le diagnostic et le traitement. Un positionnement international concernant la définition des PI fibrosantes progressives fait encore défaut, tout comme des lignes directrices précisant comment le nouveau concept peut être intégré de manière optimale dans la prise en charge clinique. Actuellement, à la fois les médicaments immunosuppresseurs et les médicaments antifibrotiques sont le plus souvent administrés en off-label dans le cadre des PI non-FPI, et des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer dans quelles situations il convient de préférer le traitement immunosuppresseur au traitement antifibrotique, et vice-versa. La sécurité et l'efficacité des traitements combinés doivent elles aussi encore être davantage évaluées.

Bien que le concept de PI fibrosantes progressives gagne en importance dans la pratique clinique quotidienne, il ne remplace en aucun cas la classification étiologique établie des PI. Le typage des PI sur la base de leur cause reste la principale étape en vue d'un traitement optimal. Dans ce contexte, la concertation multidisciplinaire (interstitial lung disease board) constitue l'approche de référence pour la prise des décisions diagnostiques et thérapeutiques; dès lors, ces patients complexes sont de préférence évalués dans un centre spécialisé dans les PI.

Les patients présentant une fibrose pulmonaire souffrent beaucoup de l'altération de leur qualité de vie. Les connaissances les plus récentes permettent d'être optimiste quant à la possibilité de pouvoir leur proposer dans un avenir proche de nouvelles options thérapeutiques, même si la route vers un traitement curatif est encore longue.

Remerciements

Nous remercions le Dr Alexander Pöllinger, de l'Institut universitaire de radiologie diagnostique, interventionnelle et pédiatrique de l'Inselspital de Berne, pour les clichés radiologiques.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08694>.