

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 2 février 2021

Hôpital cantonal de Genève

Pneumopathies interstitielles de phénotype fibrosant progressif (PF-ILD) et leur traitement

Dr Dan Adler, Médecin adjoint, Service de pneumologie, HUG

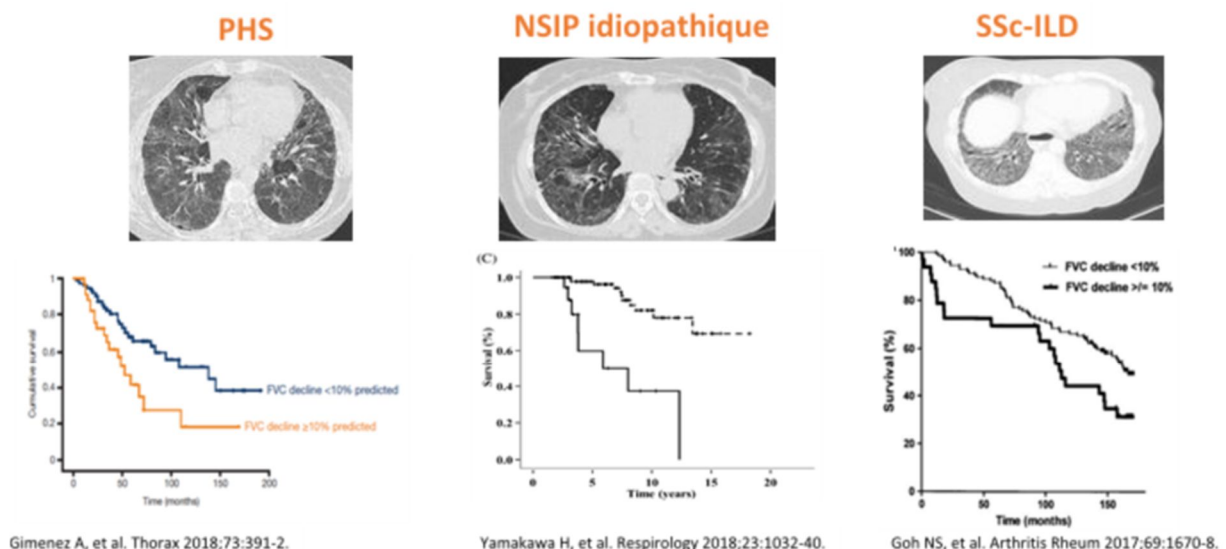
Dans un exposé très dense, l'orateur fait le point sur ces affections pulmonaires chroniques extrêmement invalidantes, et leur classification qui devient importante à l'occasion de progrès thérapeutiques récents.

Jusqu'en 2018, "le monde était simple" et elles n'étaient pas classées. On se contentait de différencier les fibroses pulmonaires idiopathiques (qui répondaient favorablement aux traitements antifibrosants mais réagissaient mal aux immunosuppresseurs) de toutes les autres pour lesquelles on privilégiait une attitude d'observation généralement sur "un tapis d'immunosuppresseurs".

Parmi ces patients, on savait cependant qu'il existait des formes rapidement évolutives, telles que représentées sur la diapositive ci-dessous :

PF-ILD

Déclin de la CV > 10% est prédicteur de mortalité dans toutes les ILD



Enseignement #1: La CV est un «biomarqueur» des PF-ILD

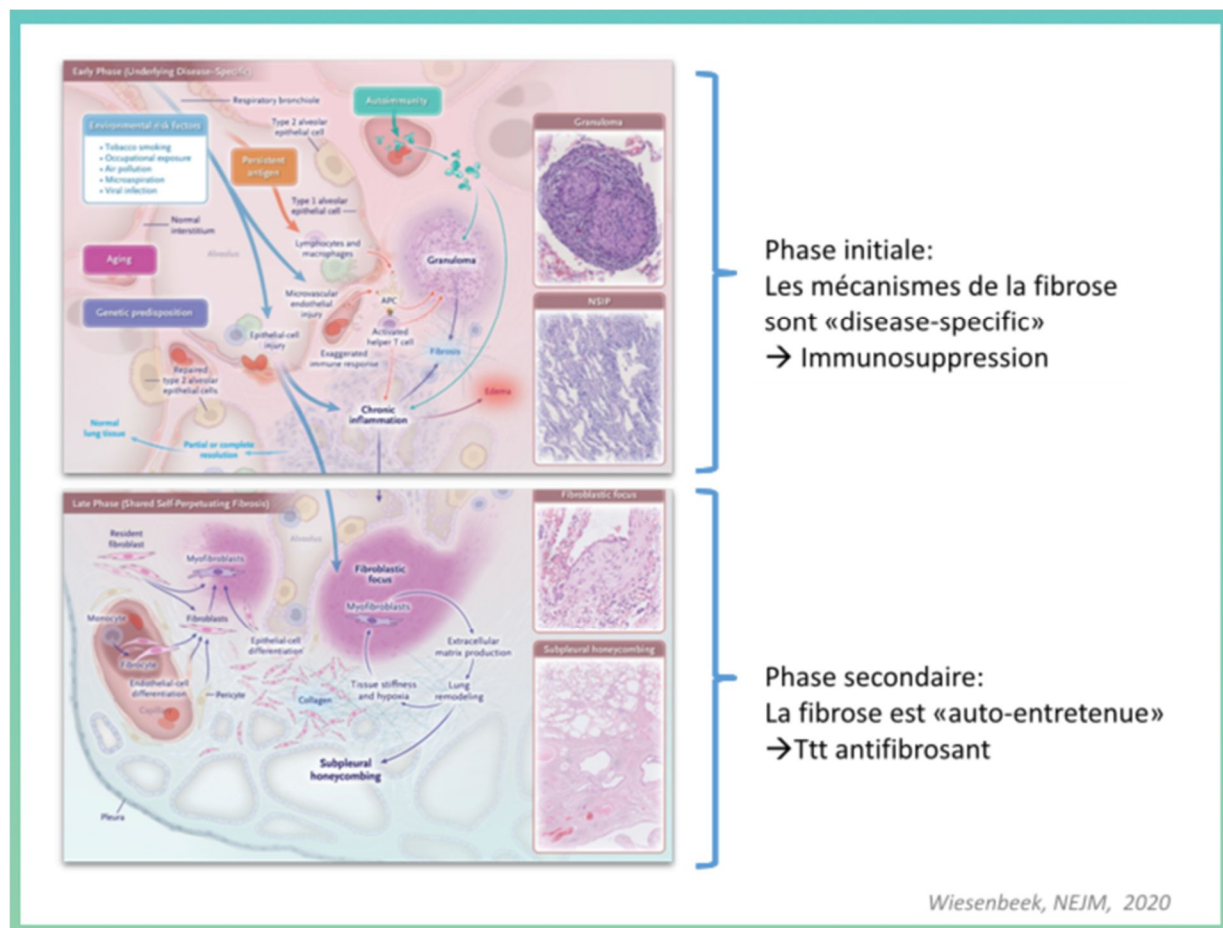
À gauche une pneumopathie d'hypersensibilité (poumon du fermier p.ex.), au milieu une pneumopathie interstitielle non-spécifique et à droite une sarcoïdose : dans les trois cas, malgré un traitement bien conduit (immunosuppression plus ou moins

éviCTION de l'allergène), certains patients voient leur capacité vitale (CV) s'effondrer, avec une évolution rapidement fatale.

Cette diapositive illustre deux notions différentes :

- l'importance de la CV comme biomarqueur de gravité dans ces maladies
- l'existence de deux formes de chacune de ces maladies, avec un sous-groupe d'évolution rapidement défavorable : ce groupe est le centre de cette présentation.

L'évolution de la fibrose semble se faire en deux phases différentes, souvent successives, commandant des approches thérapeutiques différentes : immunosuppression dans la phase initiale, variable suivant l'étiologie (p. ex. CellCept pour la sarcoïdose), puis, dans la deuxième phase où le processus fibrosant paraît auto-entretenu, un traitement antifibrosant.



L'exception notable à cette approche d'immunosuppression première systématique reste cependant la fibrose pulmonaire idiopathique (sujets mâles, âgés, fumeurs ou ex-fumeurs) chez lesquels l'approche immunosuppressive est contre-indiquée.

Risque de progression des pneumopathies interstitielles non-FPI:

Généralisables	Spécifiques
• UIP (microkyste au scanner) • Importantes bronchiectasies de traction • Progression rapide de la maladie respiratoire • Absence de stabilisation sous traitement • Télomères courts • Age	• SSc: Age, origine afro-américaine, maladie récemment diagnostiquée, RGO, étendue de la fibrose • PR: tabagisme, étendue de la fibrose • PH: age, absence d'identification de l'allergène

George, Lancet Respir Med 2020

Prédire le risque de progression de ces patients est devenu une préoccupation majeure depuis que des traitements efficaces sont disponibles : la liste ci-dessus regroupe des critères radiologiques au CT (images microkystiques, développement de bronchiectasies de traction), cliniques (détérioration rapide de la CV ou non-stabilisation sous traitement), âge et génétique.

Les autres facteurs de risque modifiables sont "disease specifics" :

- pour la sclérodémie (SS), importance particulière du traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) avec des IPP, traitement qui doit être inclus à toute tentative de stabilisation de la maladie
- pour l'atteinte pulmonaire liée à la polyarthrite rhumatoïde (PR), arrêt du tabac qui fait dans ce contexte des ravages encore plus important qu'ailleurs
- absence d'éviction dans les pneumopathies d'hypersensibilité (PH).

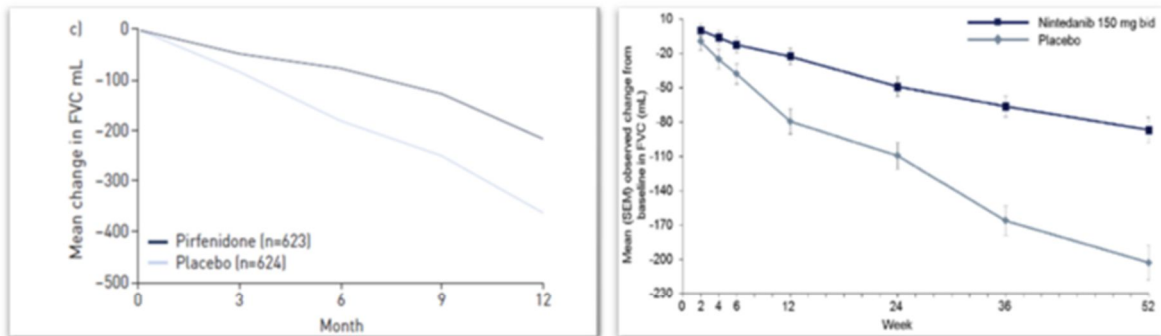
Il n'y pas à l'heure actuelle de définition consensuelle de ces maladies des formes cliniques "*avec phénotype fibrosant progressif*". Lorsqu'elles seront disponibles, elles reposeront très probablement sur une combinaison de critères chiffrés de dégradation de la CV (forcée ou non forcée) et de critères d'aggravation symptomatique ou radiologique, le tout en fonction du temps.

Les diapositives suivantes illustrent les possibilités thérapeutiques disponibles actuellement pour ces patients depuis quelques années. Rappelons que ces études

regroupent uniquement des patients sévères, évoluant défavorablement sous les traitements de première ligne (soit des patients avec phénotype fibrosant progressif).

La première plaque présente les deux études parues dans le même numéro de 2014 du NEJM, qui concernent des collectifs de patients avec fibrose pulmonaire idiopathique : les deux molécules testées obtiennent des résultats sensiblement identiques, soit un ralentissement de moitié de la dégradation de la CV avec un recul d'une année.

FPI: Pirfénidone (ASCEND) et Nintedanib (IMPULSIS)

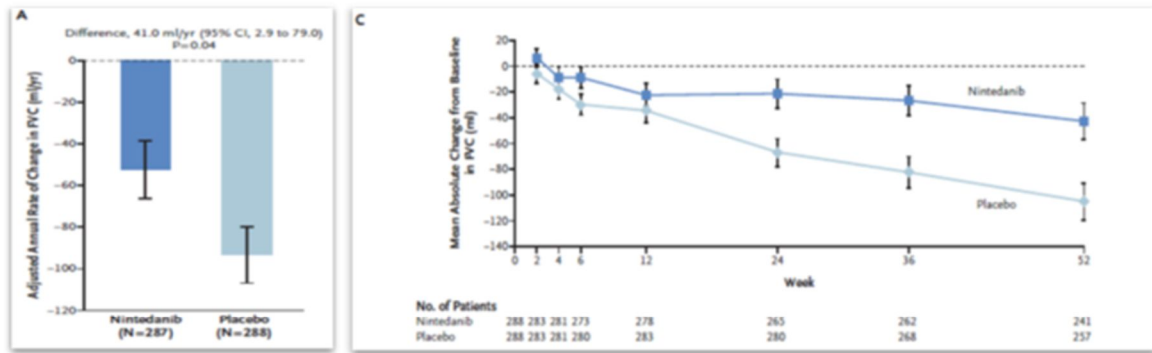


King, NEJM 2014; Richeldi NEJM 2014

Les plaques suivantes concernent uniquement des patients avec phénotype fibrosant progressif, mais après exclusion des patients avec fibrose pulmonaire idiopathique. Elles testent les mêmes médicaments.

La première (Distler, NEJM 2019) étudie des patients avec fibrose pulmonaire progressive liée à la sclérodermie (SS). On retrouve ici un effet identique à celui décrit chez des patients avec fibrose pulmonaire idiopathique, réduction de moitié de la dégradation fonctionnelle (CV) à un an avec le traitement antifibrotique.

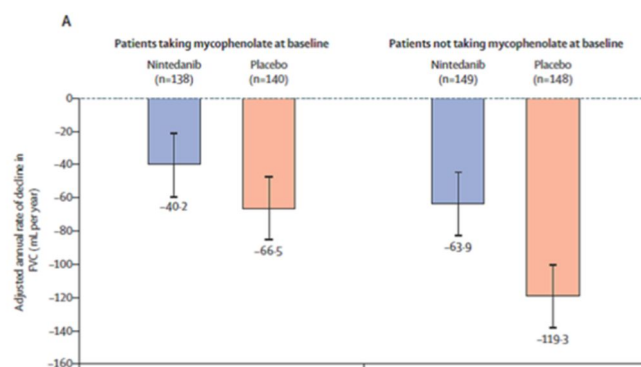
Résultats



Distler, NEJM 2019

Une analyse de sous-groupes (publiée plus tard) est particulièrement intéressante dans le contexte de la sclérodémie : elle révèle (ci-dessous) que l'effet du nintedanib est identique chez les patients sous mycophénolate (CellCept) et chez ceux qui n'en prennent pas. Tout se passe donc comme si les deux traitements non seulement sont compatibles l'un avec l'autre chez le même patient, mais encore qu'ils sont réellement additifs dans ce contexte, ce qui est évidemment très prometteur pour ces patients.

Analyses de sous-groupes (II)

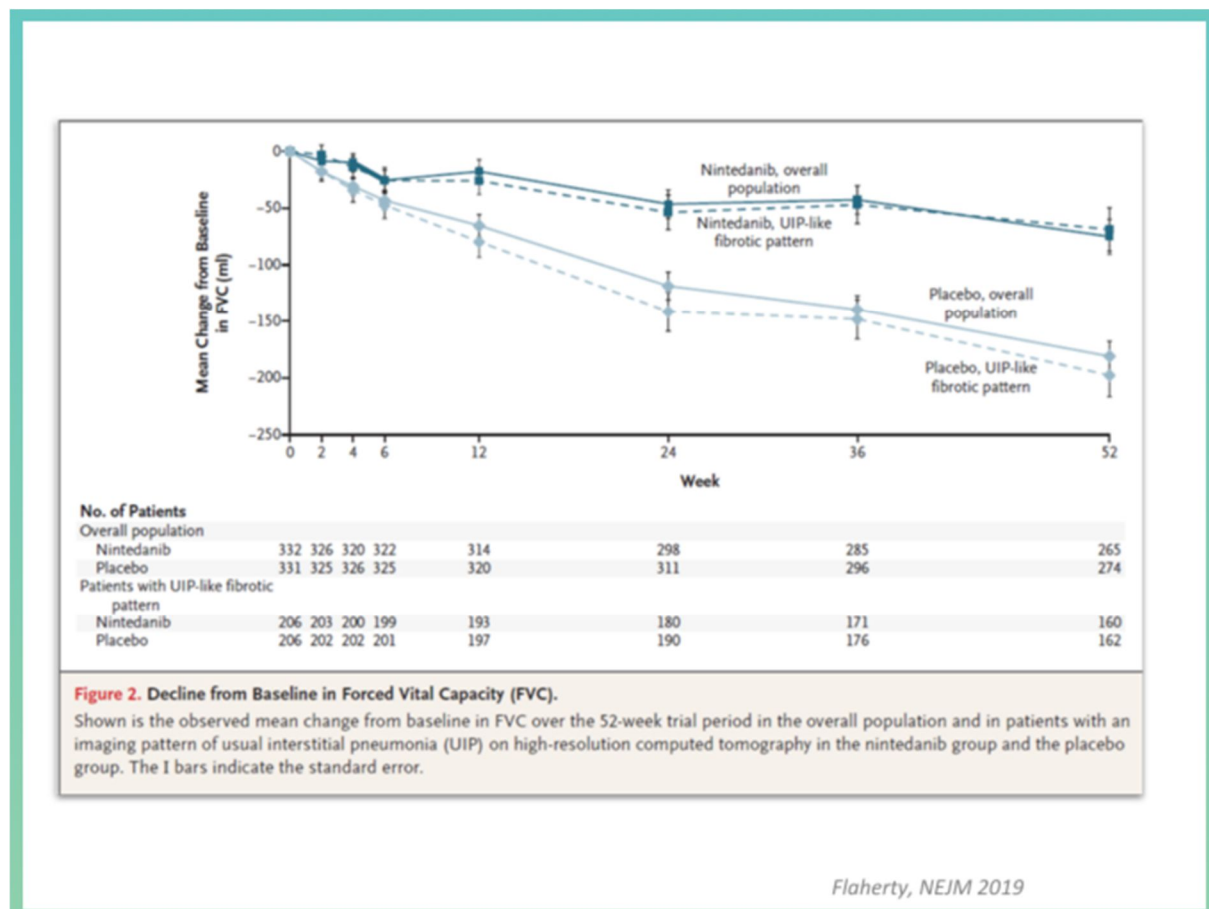


Enseignement #4: Le Nintedanib et le mycophénolate peuvent être additionnés

Highland, Lancet Respir Med 2021

Une autre étude récente (Maher, *Lancet Respir Med* 2020) regroupe des patients atteints de fibrose restant non classable même après biopsie pulmonaire, mais qui présentent les caractères cliniques (dégradation de la CV au cours du temps) et radiologiques (extension de la fibrose) caractéristiques d'une pneumopathie avec phénotype fibrosant progressif. Chez ces patients, la seconde molécule testée en 2014 (la pirfenidone) ralentit significativement la dégradation clinique et radiologique des patients.

La dernière étude récente a testé à nouveau le nintedanib de 2014, cette fois-ci chez des patients à phénotype fibrosant progressif (définition clinique et radiologique) après exclusion des fibroses pulmonaires idiopathiques. Il s'agissait essentiellement de pneumopathies d'hypersensibilité (p. ex. poumon du fermier ou poumon d'éleveur d'oiseaux), ou liées à des pathologies auto-immunes (p. ex. PR ou SS).



Une fois encore, et les graphiques se confondent d'une étude à l'autre, le nintedanib comparé au placebo se révèle capable de ralentir environ de moitié la dégradation clinique et radiologique à un an de ces patients.

Ces traitements ont des effets secondaires fréquents (70% des patients), heureusement souvent maîtrisables et n'entraînant l'arrêt du traitement que dans 20% des cas. Il s'agit avant tout de diarrhées, de dyspepsie et d'altérations des tests hépatiques.

Si l'on cherche à faire la synthèse des informations présentées jusqu'ici, on peut se reporter à l'algorithme ci-dessous qui concerne toutes les fibroses pulmonaires,

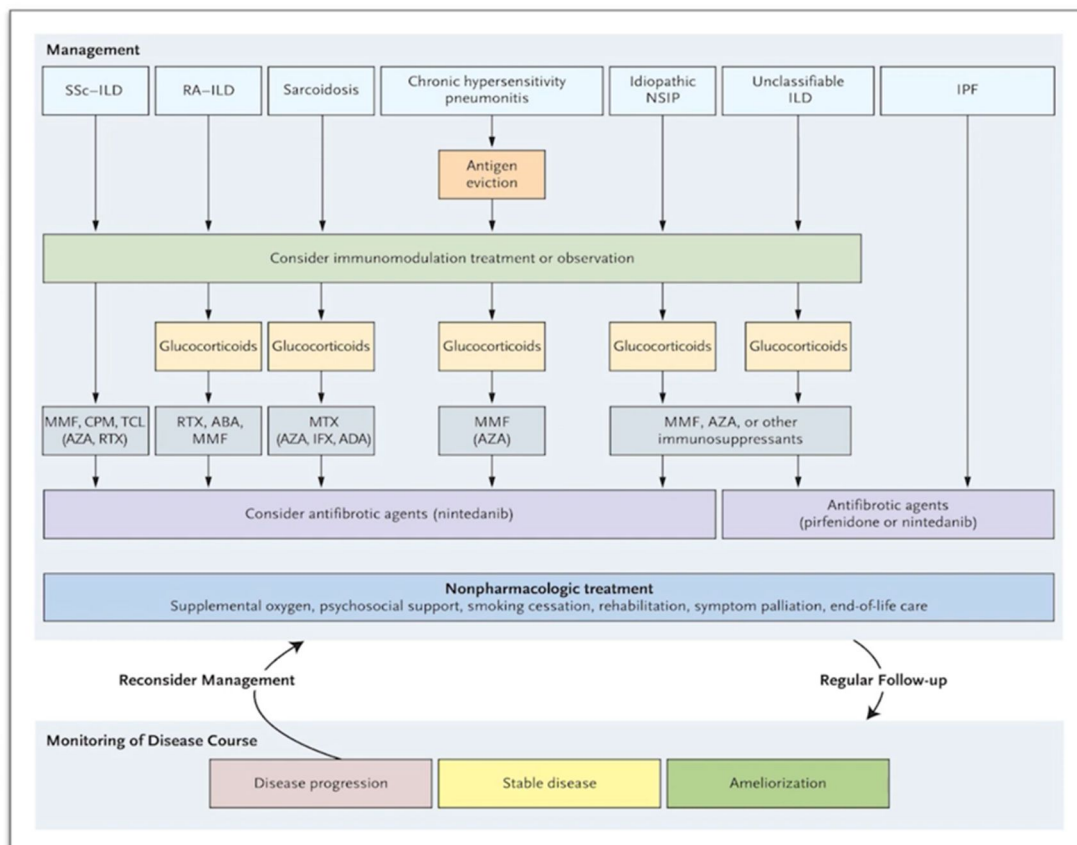
incluant la fibrose idiopathique. Ces derniers patients (IPF, à droite) ne doivent recevoir aucune forme d'immunosuppression ; ils pourront par contre, en cas d'évolution défavorable, recevoir un des agents antifibrosants présentés plus haut.

Pour l'ensemble des autres patients avec pneumopathies fibrosantes susceptibles de s'aggraver, on peut commencer par une période d'observation ou une première approche par immunosuppression.

Il va sans dire que les porteurs d'une maladie d'hypersensibilité se verront proposer en premier une tentative d'identification de l'allergène, suivie d'une éviction avant toute autre approche thérapeutique.

L'approche immunosuppressive, à l'exception des sclérodermiques pour lesquels on donnera d'emblée du mycophénolate, commencera le plus souvent par un glucocorticoïde, auquel on adjoindra éventuellement l'azathioprine ou des médicaments plus spécifiques en fonction du contexte diagnostique.

Si l'effet du traitement immunosuppresseur est insuffisant ou s'épuise avec le temps, on considérera en adjonction un traitement antifibrotique.



« Spectrum of fibrotic ILD », Wisjenbeck, NEJM 2020

Ces cas sont très complexes et leur prise en charge optimale nécessite souvent la mobilisation de plusieurs équipes médicales de spécialités : a été créée récemment aux HUG une réunion spécifique multidisciplinaire dédiée à l'évaluation et aux décisions thérapeutiques concernant ces malades.

En conclusion :

- Environ 25% des cas de fibroses pulmonaires en dehors de la fibrose idiopathique peuvent s'aggraver malgré un traitement immunosuppresseur bien conduit
- Un traitement antifibrotique (nintedanib ou pirfenidone) ralentit le déclin fonctionnel des patients atteints de fibroses progressives
- Les décisions de traitement individualisées de ces patients sont suffisamment complexes pour devoir être prises par une réunion multidisciplinaire qui leur est dédiée (ILD-BOARD des HUG).

Compte-rendu de la Dre Besa Zenelaj
besazenelaj@gmail.com

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch