

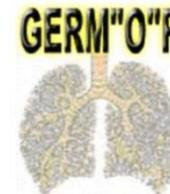
Fibrose pulmonaire idiopathique

Pr Vincent COTTIN

Centre National de Référence des Maladies Pulmonaires Rares
Lyon
France



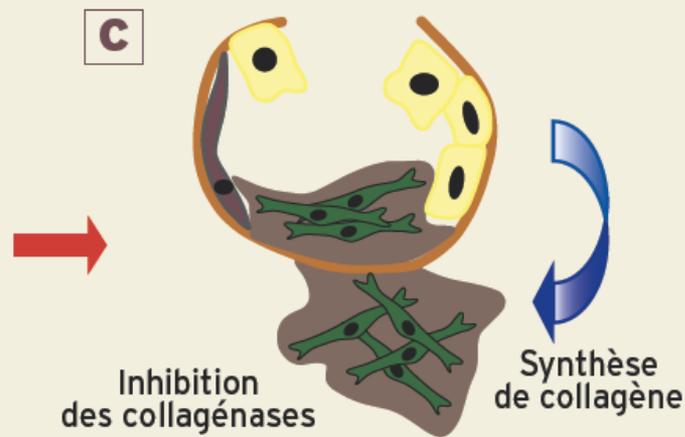
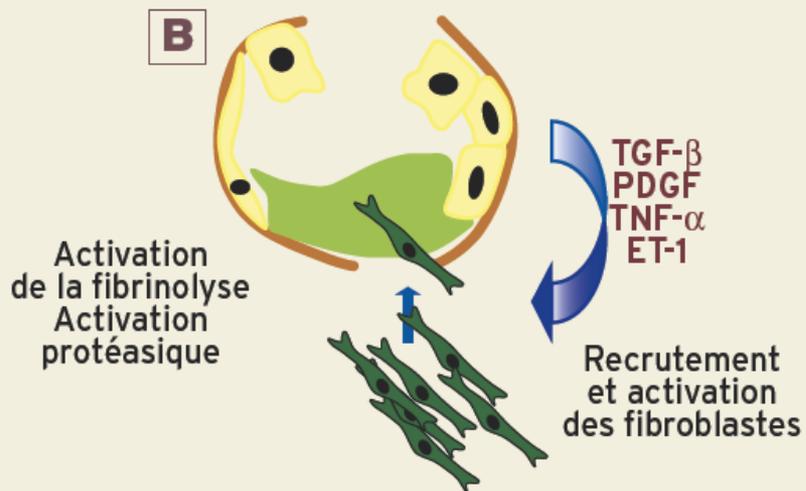
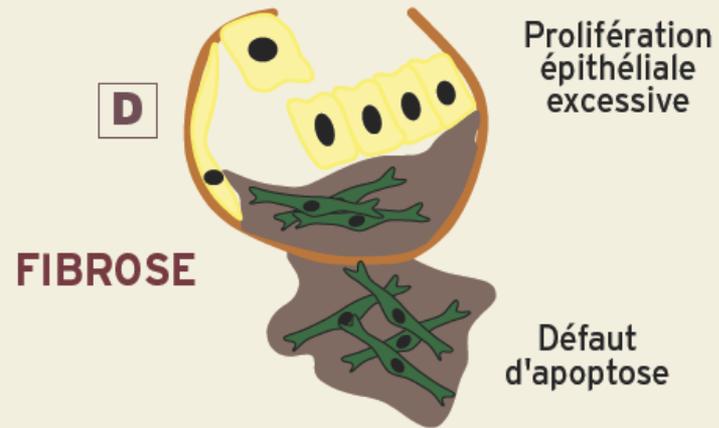
*Centre de Référence
des Maladies
Pulmonaires Rares*

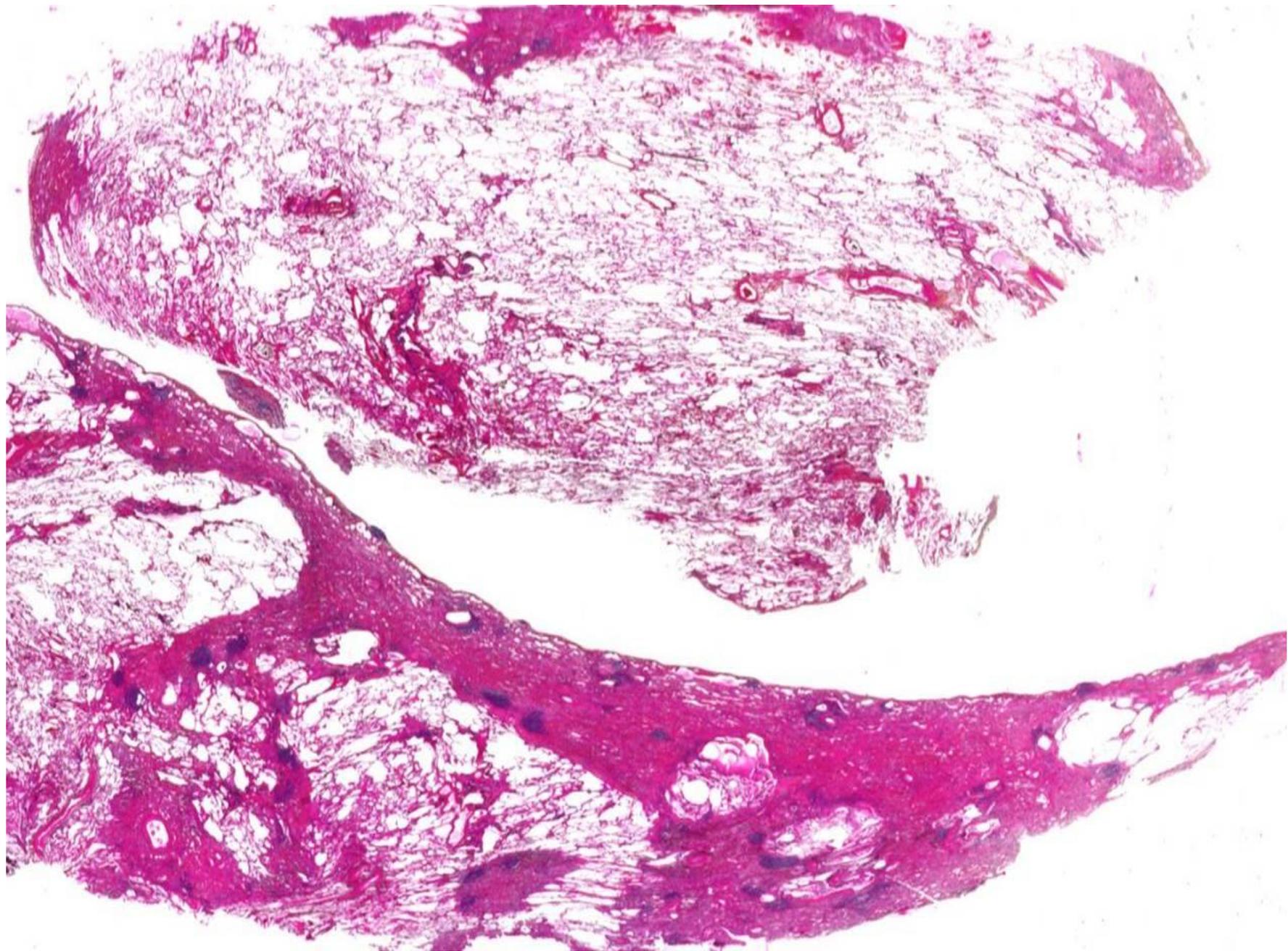


Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) : processus apparenté à une cicatrisation excessive des poumons

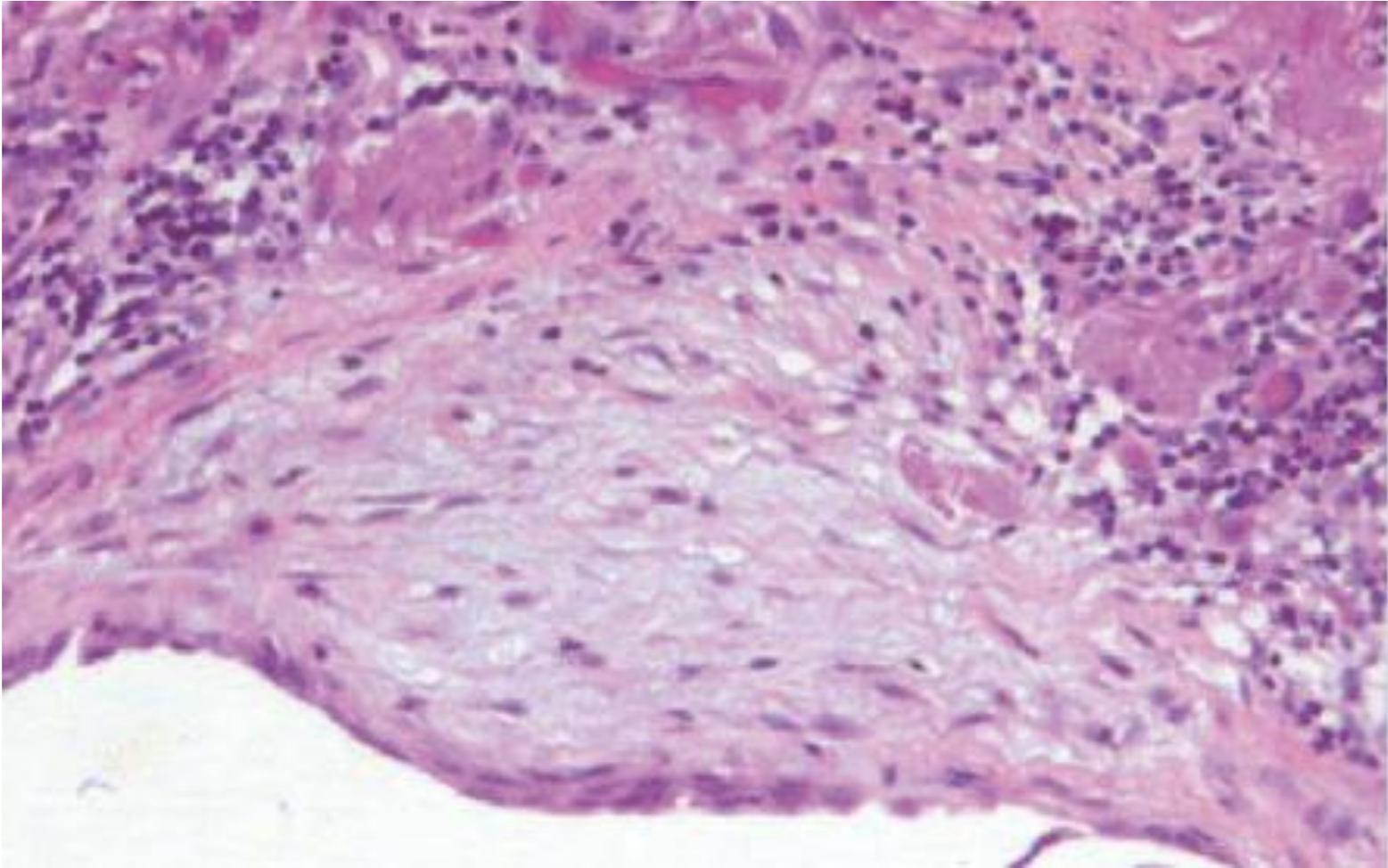


- La FPI est caractérisée par une modification progressive de la structure des poumons.
- La prolifération de cellules fabriquant de la fibrose (collagène) empêche le bon fonctionnement du poumon qui devient rigide et se rétracte.
- Le passage de l'oxygène est diminué et la respiration n'est plus correctement assurée.
- La fibrose est un phénomène irréversible qui s'étend progressivement dans tout le poumon.





Foyer fibroblastique : siège de la formation de la fibrose



FPI : personnes atteintes et facteurs de risque

- Il existe plusieurs causes de fibrose pulmonaire. On parle de FPI (*Idiopathique*) quand on ne connaît pas la cause exacte de la maladie.
- D'autres maladies peuvent causer une fibrose pulmonaire (non idiopathique)
- Plusieurs milliers de personnes seraient atteintes de FPI en France (prévalence: 16 / 100 000 habitants)
- La FPI débute en général entre 60 et 75 ans, touche plus souvent les hommes que les femmes, et plus souvent les fumeurs ou anciens fumeurs.
- D'autres facteurs de risque de FPI sont connus : exposition aux poussières de bois ou de métaux, certaines professions, pollution atmosphérique (exacerbations), reflux gastro-oesophagien, peut-être certaines infections virales

Pneumopathies interstitielles diffuses

PID de cause connue

- Pneumoconioses (asbestose, silicose, bérylliose)
- Pneumopathies médicamenteuses
- Pneumopathies d'hypersensibilité
- Pathologie néoplasique (carcinome bronchiolo-alvéolaire ; lymphangite carcinomateuse ; lymphome)
- Infections chroniques (pneumocystose, miliaire tuberculeuse)
- Insuffisance cardiaque

PID de cause inconnue

Sarcoïdose

Autres

- Histiocytose X
- Protéïnose alvéolaire
- Pneumopathie chronique à éosinophile

Vascularites

- Granulomatose éosinophile avec polyangéite (Churg et Strauss)
- Granulomatose avec polyangéite (Wegener)

Connectivites

- Polyarthrite rhumatoïde
- Sclérodermie
- Polymyosite et dermatopolymyosite
- Syndrome de Gougerot-Sjögren

Pneumopathies interstitielles idiopathiques

- Fibrose pulmonaire idiopathique ←
- Pneumopathie interstitielle non spécifique
- Pneumopathie organisée cryptogénique
- Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle
- Pneumopathie interstitielle desquamative

FIGURE 1 Classification des principales pneumopathies interstitielles diffuses (PID) chroniques.

Symptômes (manifestations cliniques)

- Début souvent insidieux:
 - Essoufflement d'effort d'installation progressive : principal symptôme de la maladie ; il apparaît d'abord à l'effort, et s'aggrave progressivement pour, parfois, devenir permanent
 - toux sèche
- Parfois des signes généraux
 - amaigrissement, fébricule, asthénie,
- Rarement
 - douleurs articulaires, ou signes touchant d'autres organes (peau, muscles, phénomène de Raynaud, syndrome sec, etc.) : rechercher une fibrose pulmonaire associée à une autre maladie

Que trouve le médecin à l'examen clinique ?

- **Râles crépitants secs « velcro » à l'auscultation des bases des poumons**
- Parfois un hippocratisme digital



- Parfois des signes orientant vers une cause de la fibrose

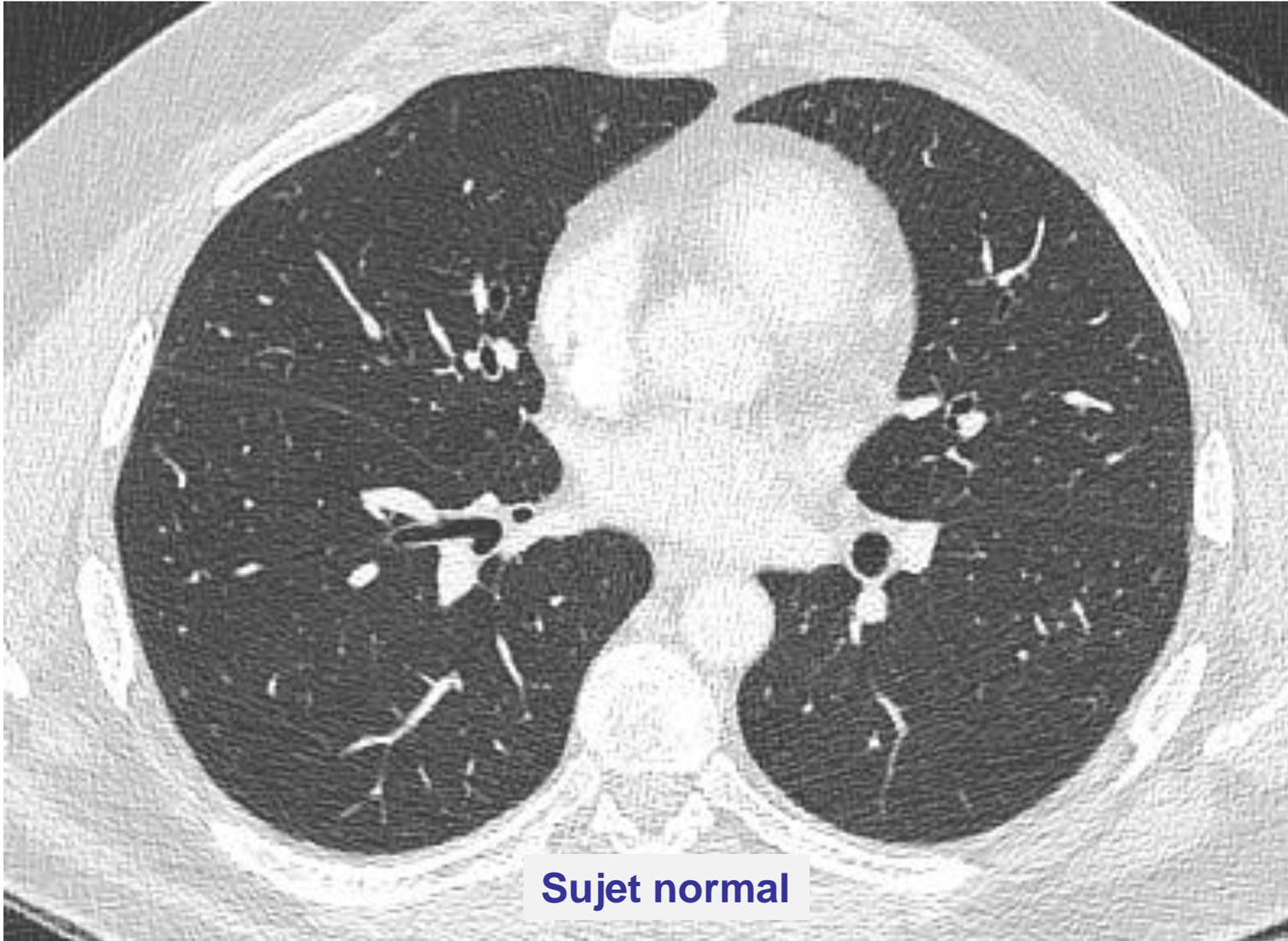
Principaux examens

www.maladies-pulmonaires-rares.fr

- Imagerie : scanner des poumons (scanner thoracique)
- Fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire,
- Analyses de sang : recherche d'autres maladies (maladies auto-immunes)
- Parfois biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale

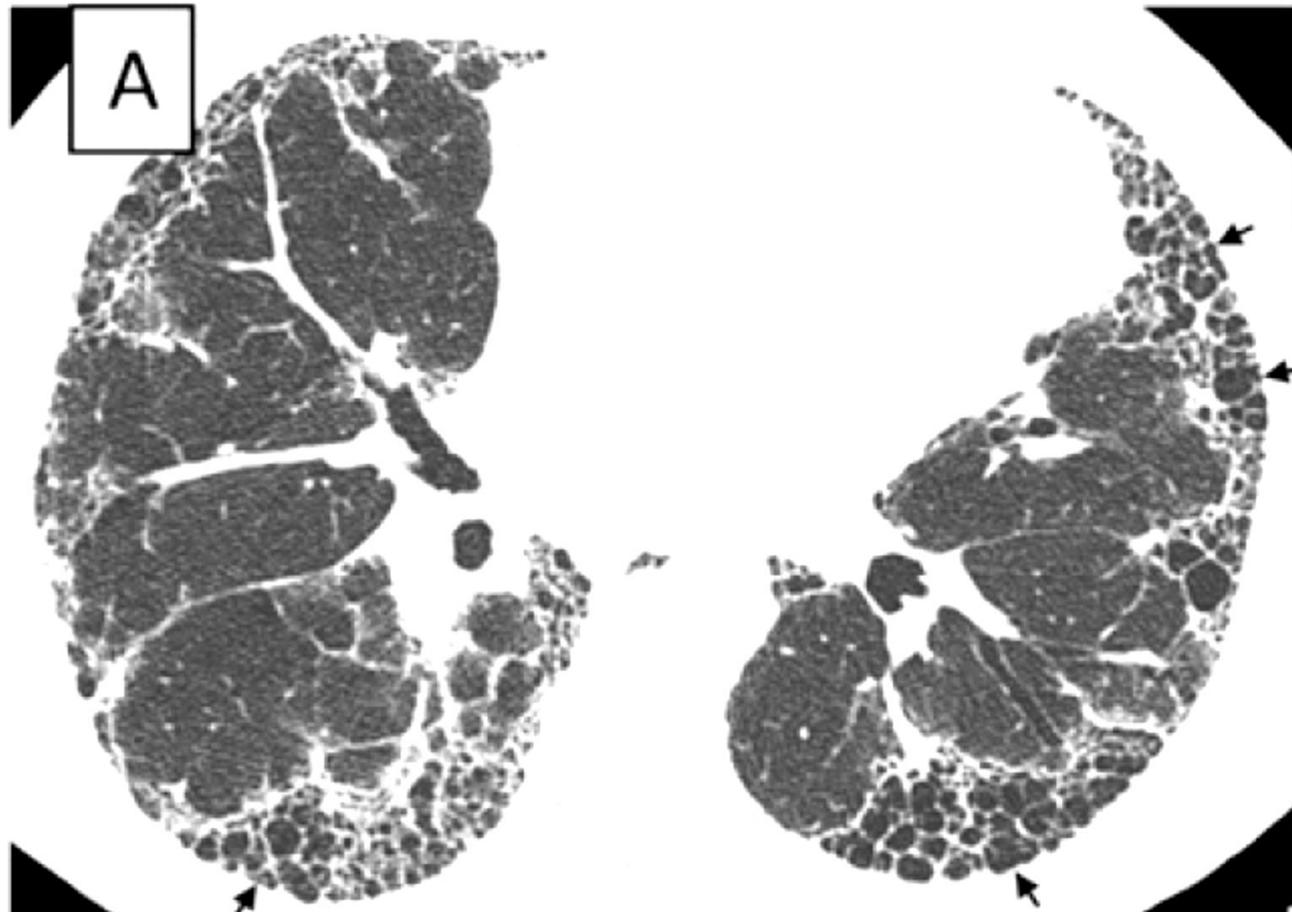
- Exploration fonctionnelle respiratoire : spirométrie, DLco (retentissement de la maladie sur la fonction pulmonaire, suivi de l'évolution de la maladie)

Scanner thoracique



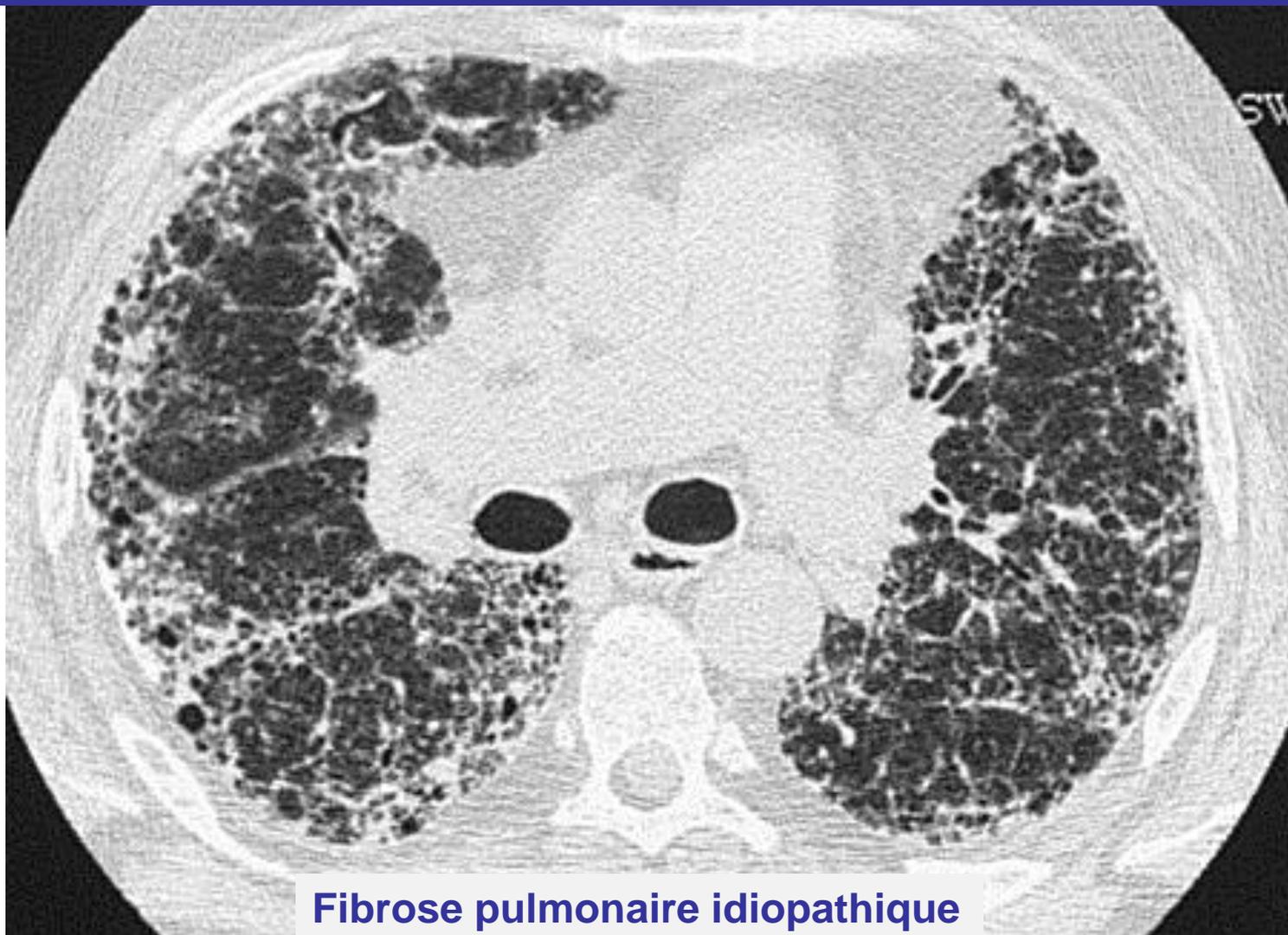
Sujet normal

Scanner thoracique (aspect en rayon de miel)



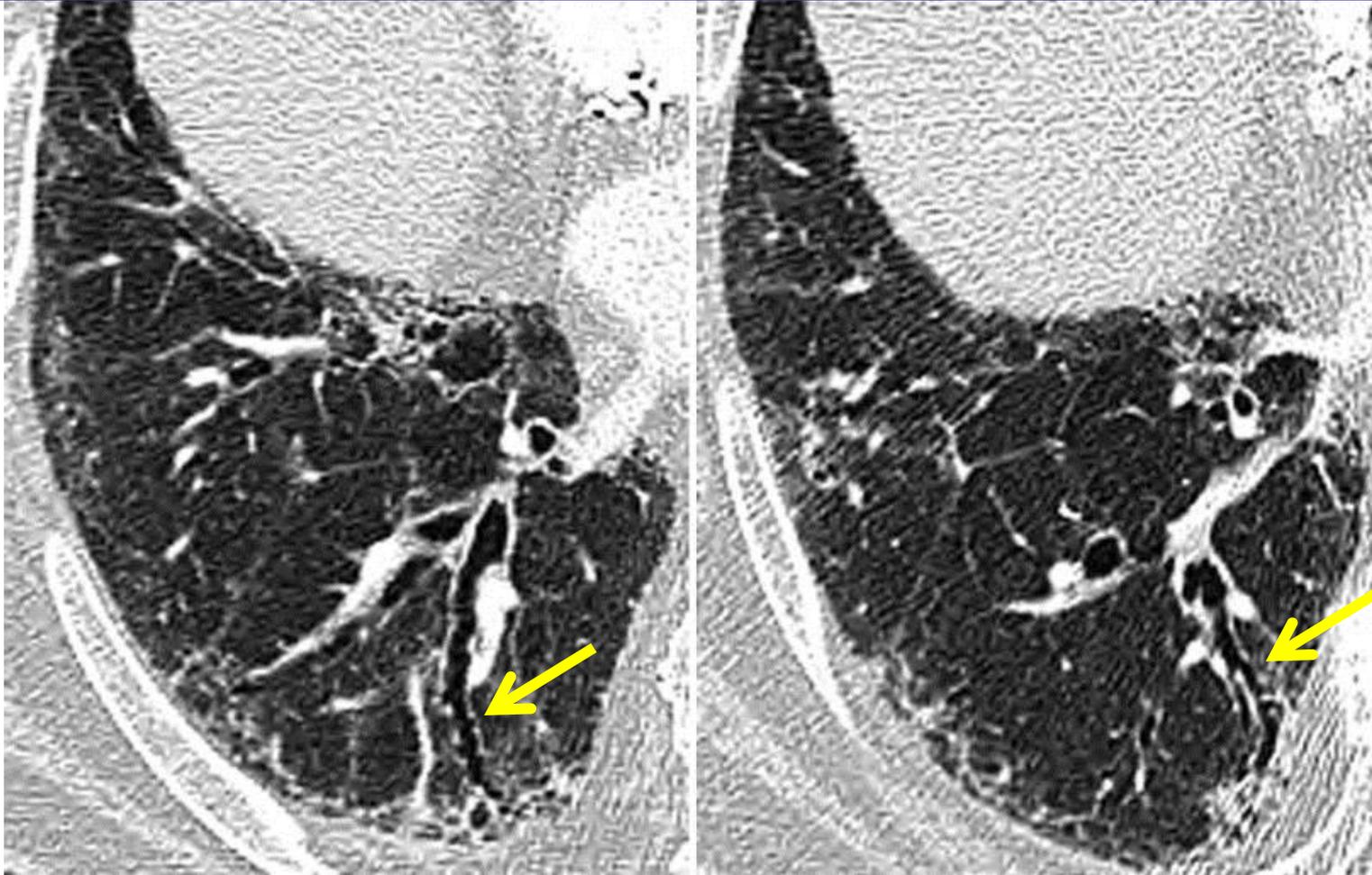
Fibrose pulmonaire idiopathique

Scanner thoracique (réticulation)



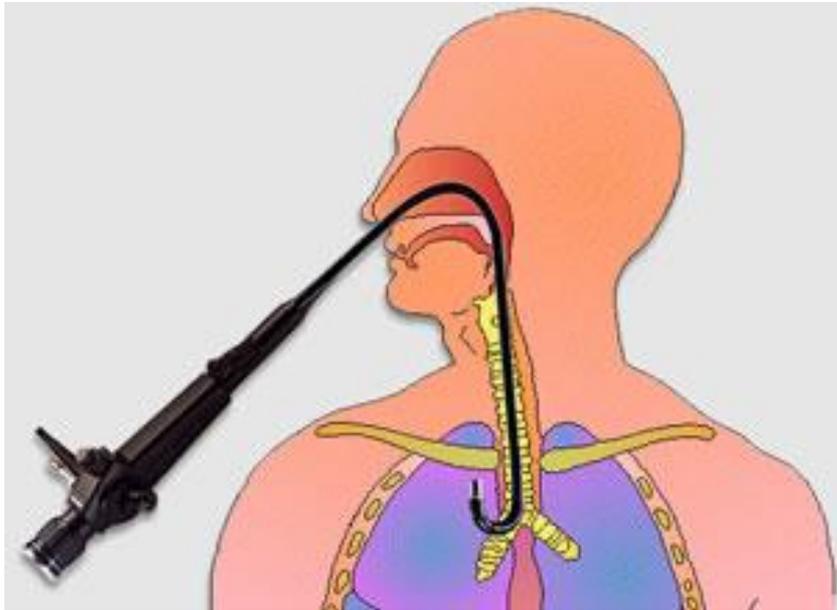
Fibrose pulmonaire idiopathique

Scanner thoracique (bronchectasies par traction)

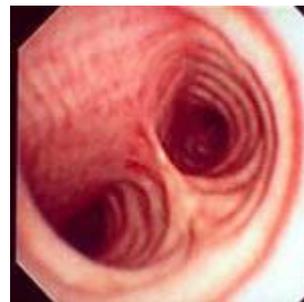


Fibrose pulmonaire idiopathique

Fibroscopie bronchique (et lavage broncho-alvéolaire, LBA)



fibroscopie bronchique

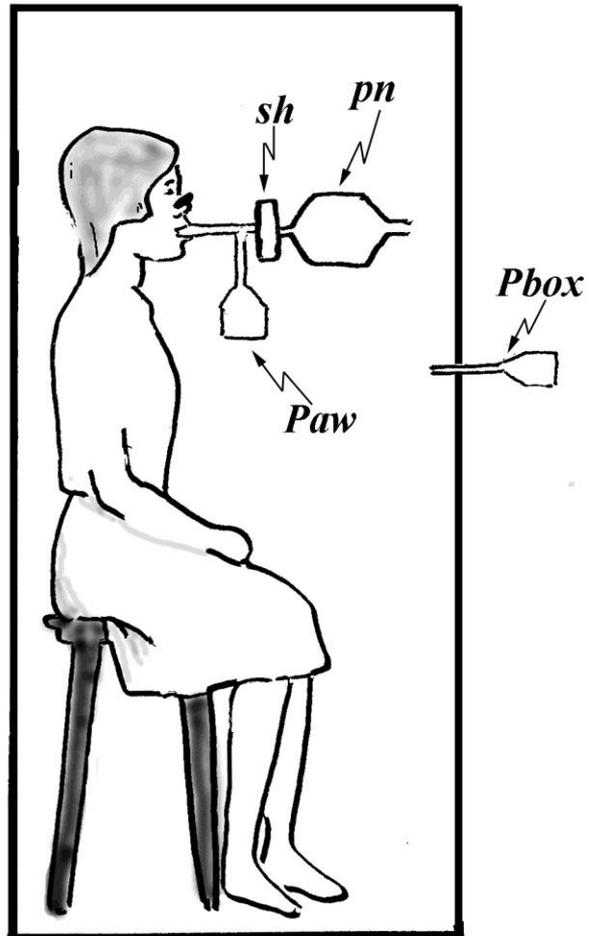


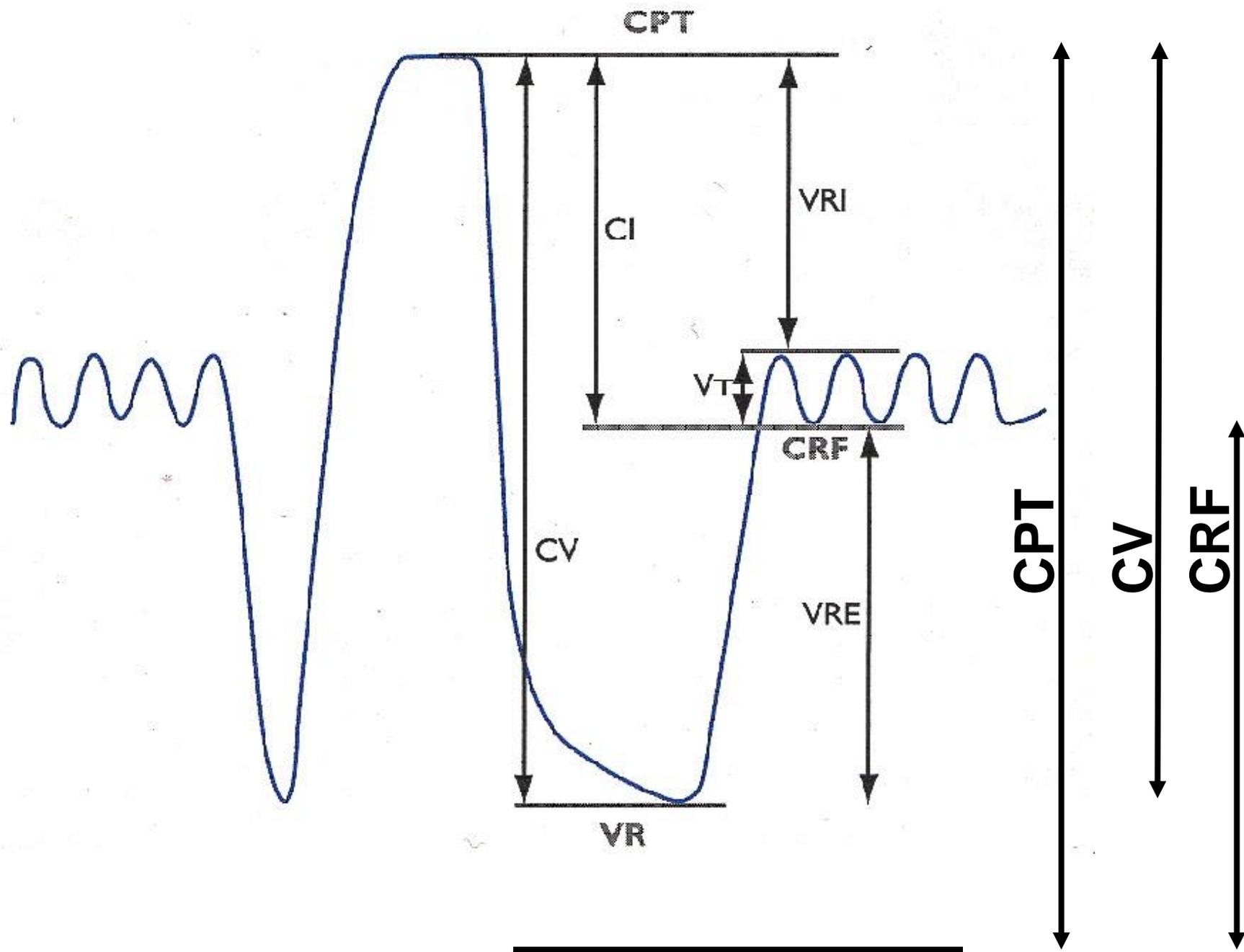
Spirométrie

Un examen non invasif



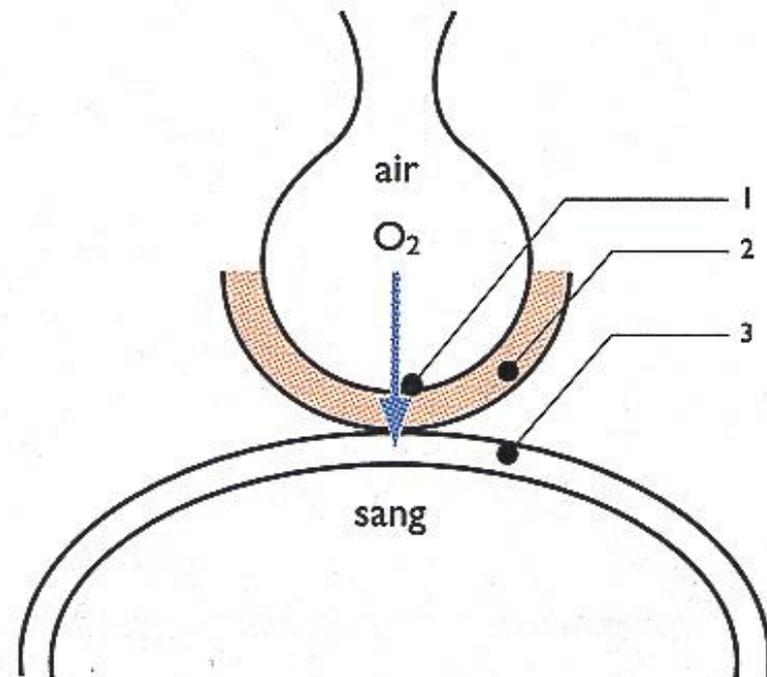
Pléthysmographie





Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

- Spirométrie
- Pléthysmographie
- Mesure du transfert du CO (« DLco »)
 - permet d'apprécier la **diffusion des gaz** entre l'alvéole et le capillaire pulmonaire
- Gazométrie artérielle



Au cours de la FPI :

Trouble ventilatoire restrictif : diminution des volumes pulmonaires
Diminution de la DLco

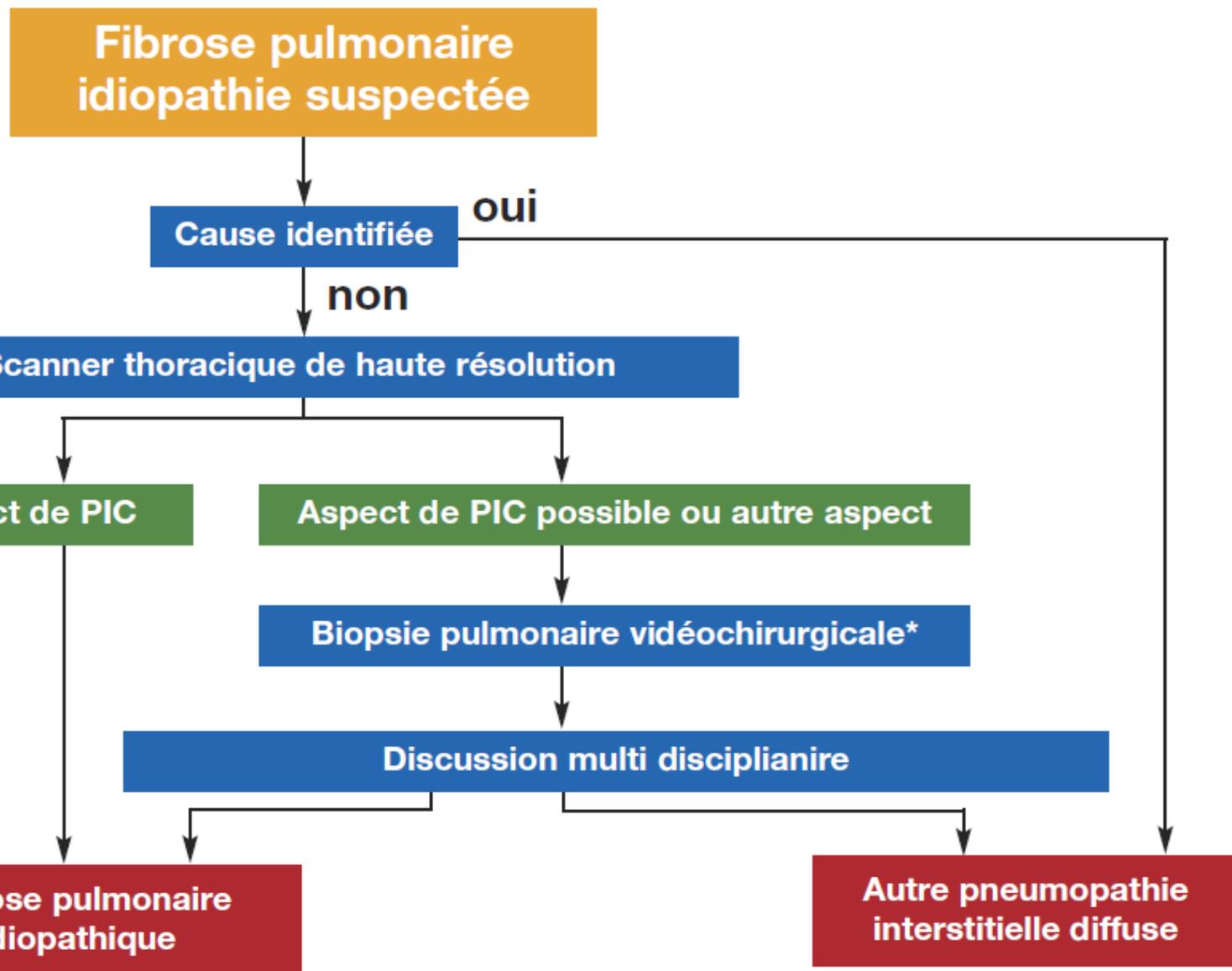
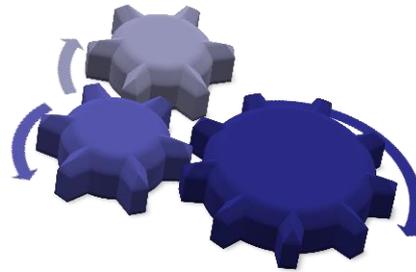


FIGURE 3 Algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique. *La biopsie pulmonaire est envisagée en l'absence de contre-indications liées aux comorbidités, à l'âge (moins de 70-75 ans habituellement), à l'évolutivité de la maladie (exacerbation aiguë), ou à la fonction respiratoire, et en tenant compte des choix du patient. PIC : pneumopathie interstitielle commune.

Discussion multidisciplinaire (DMD)



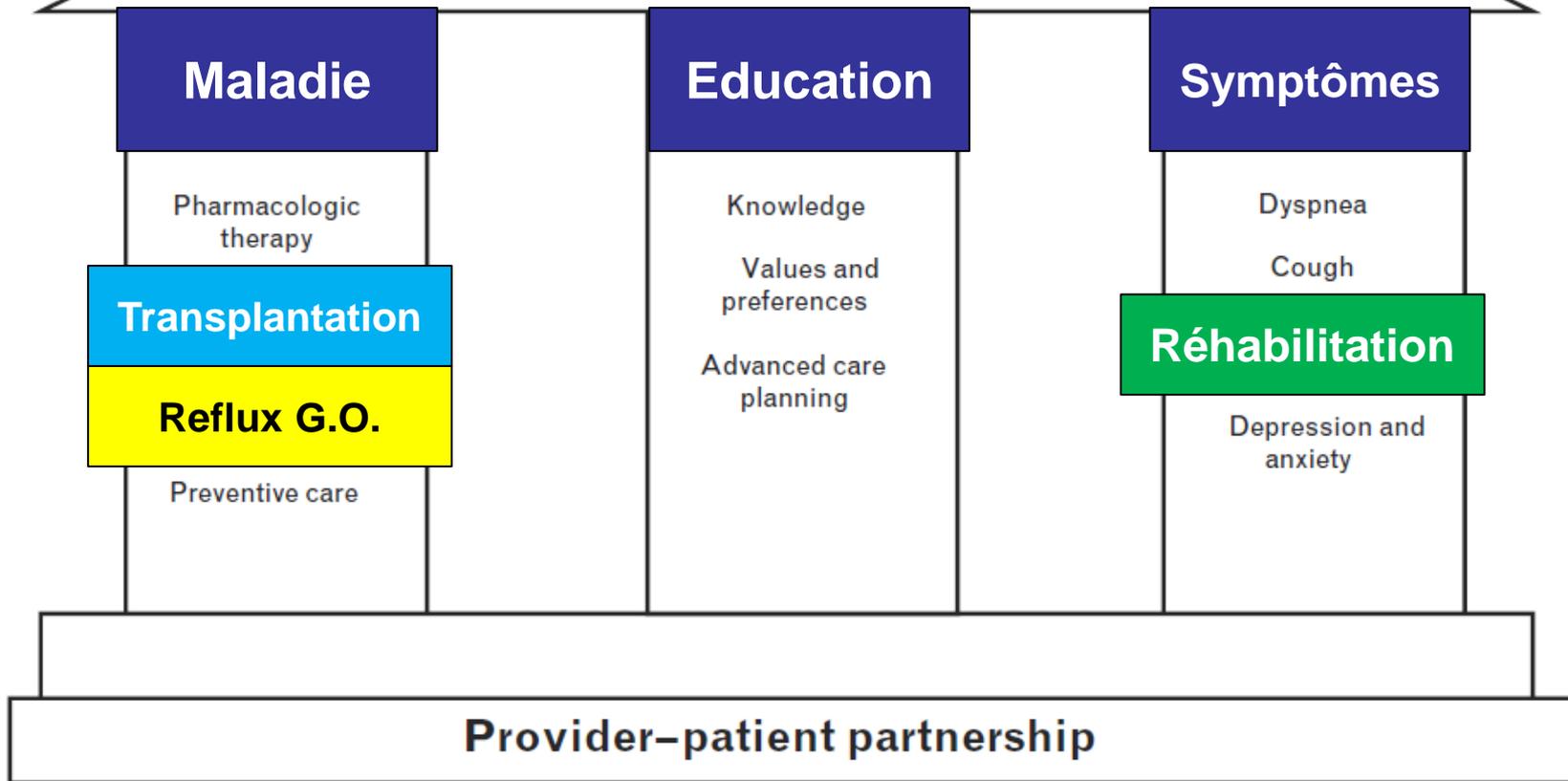
Formes familiales et génétiques

- 5 à 10% des fibroses pulmonaires seraient d'origine génétique
- Quand évoquer une cause génétique ?
 - Plusieurs cas dans une famille
 - Personne jeune (< 50 ans)
 - Signes évocateurs (peau, ongles, sang, foie, blanchiment prématuré des cheveux)
- Connait-on des mutations ?
 - Gènes de la télomérase (TERT, TERC) ou du surfactant (SFTPC)
 - 25% des formes familiales ; <5% des formes sporadiques
 - Chercher les mutations a de l'importance pour la recherche, parfois pour le conseil génétique, ou en cas de greffe pulmonaire

FPI : complications et risques

- Évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique
 - Aggravation de l'essoufflement pour des efforts de moins en moins importants
 - Nécessité de recourir à l'oxygène à l'effort puis au repos
- Exacerbations aiguës de FPI (« poussées aiguës »)
- Hypertension (artérielle) pulmonaire (HTAP)
- La maladie diminue généralement l'espérance de vie
- L'évolution de la maladie est très variable d'une personne à l'autre et difficilement prévisible

Prise en charge de la FPI



FPI : principes de prise en charge

- Ralentir l'évolution
 - **Deux médicaments** ralentissent l'évolution chronique de moitié environ : pirfénidone (ESBRIET®), nintédanib (OFEV®)
- Éviter les facteurs d'aggravation
 - Traitement du **reflux** gastro-oesophagien si présent ;
 - **Vaccination** contre la grippe et le pneumocoque
 - Éviter les pics de pollution (?)
 - Limiter le contact avec les personnes ayant une infection respiratoire
- Améliorer les symptômes
 - Réhabilitation respiratoire, maintien de l'activité
 - oxygénothérapie si indiquée,
 - traitement symptomatique (toux)
- **Transplantation**
 - Le plus souvent un poumon; en l'absence de contre-indication par les comorbidités; avant 60-65 ans



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française



CrossMark



French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. From the National Reference and the Competence centers for rare diseases and the Société de Pneumologie de Langue Française

V. Cottin^{a,*}, B. Crestani^b, D. Valeyre^c, B. Wallaert^d,
J. Cadranel^e, J.C. Dalphin^f, P. Delaval^g,
D. Israel-Biet^h, R. Kesslerⁱ, M. Reynaud-Gaubert^j,
J.F. Cordier^a, B. Aguilaniu^k, B. Bouquillon^l,
P. Carré^m, C. Danelⁿ, J.-B. Faivre^o, G. Ferreti^p,
N. Just^q, S. Kouzan^r, F. Lebagry^s,
S. Marchand Adam^t, B. Philippe^u, G. Prévot^v,
B. Stach^w, F. Thivolet-Béjui^x

Recommandations françaises pour la prise en charge de la FPI

Traitements médicamenteux

Recommandé de ne pas	Non recommandés	Possible	Recommandé
Triple combinaison Anticoagulants Ambrisentan	Corticoïdes Immunosuppresseurs Colchicine Ciclosporine A Interferon- γ -1b Bosentan Macitentan Etanercept Sildénafil Imatinib	NAC	Pirfénidone (FPI légère à modérée) Nintédanib (?)

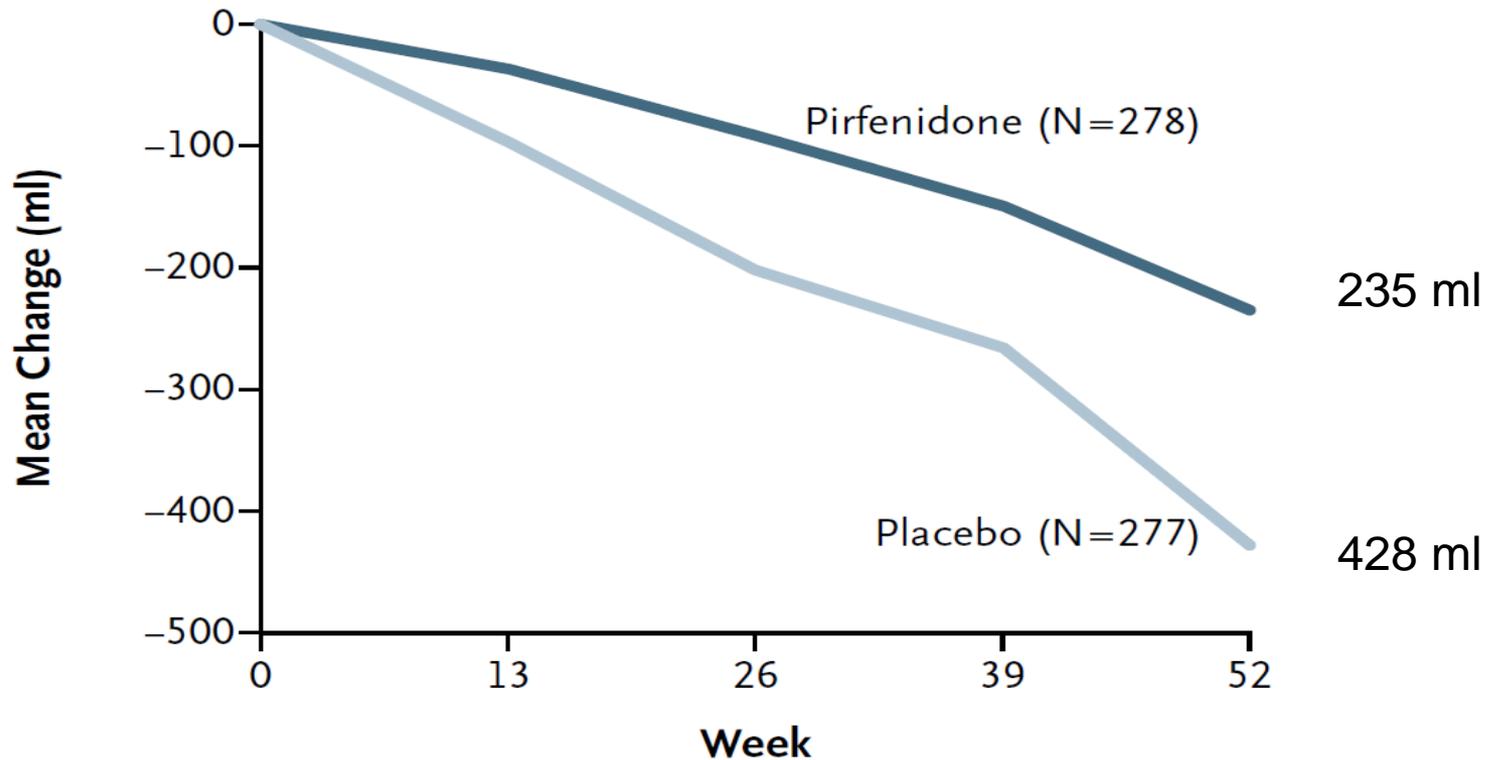
Recommandations françaises pour la prise en charge de la FPI

Traitements non spécifiques

Mesure	Recommandation	Remarques
Vaccination antigrippale et antipneumococcique	Recommandée	Faible niveau de preuve
Oxygénothérapie de longue durée	Recommandée	Au stade d'IRC grave avec hypoxémie sévère au repos
Transplantation pulmonaire	Recommandée	Si < 65 ans ; informer et évaluer précocement
Réhabilitation respiratoire	Proposée	Si limitation de la capacité à l'exercice et handicap significatif
Rechercher le reflux à l'interrogatoire et le traiter	Proposé	Faible niveau de preuve
Corticothérapie transitoire pour la toux rebelle	Possible	Faible niveau de preuve
Oxygénothérapie à l'effort	Possible	Si dyspnée d'effort importante et désaturation à l'effort < 88% lors des activités quotidiennes ou d'un TM6'
Dérivés morphiniques à faible dose	Possible	Si dyspnée importante, en l'absence d'hypercapnie, et en évaluant leur efficacité et leur tolérance

Pirfenidone (essai ASCEND)

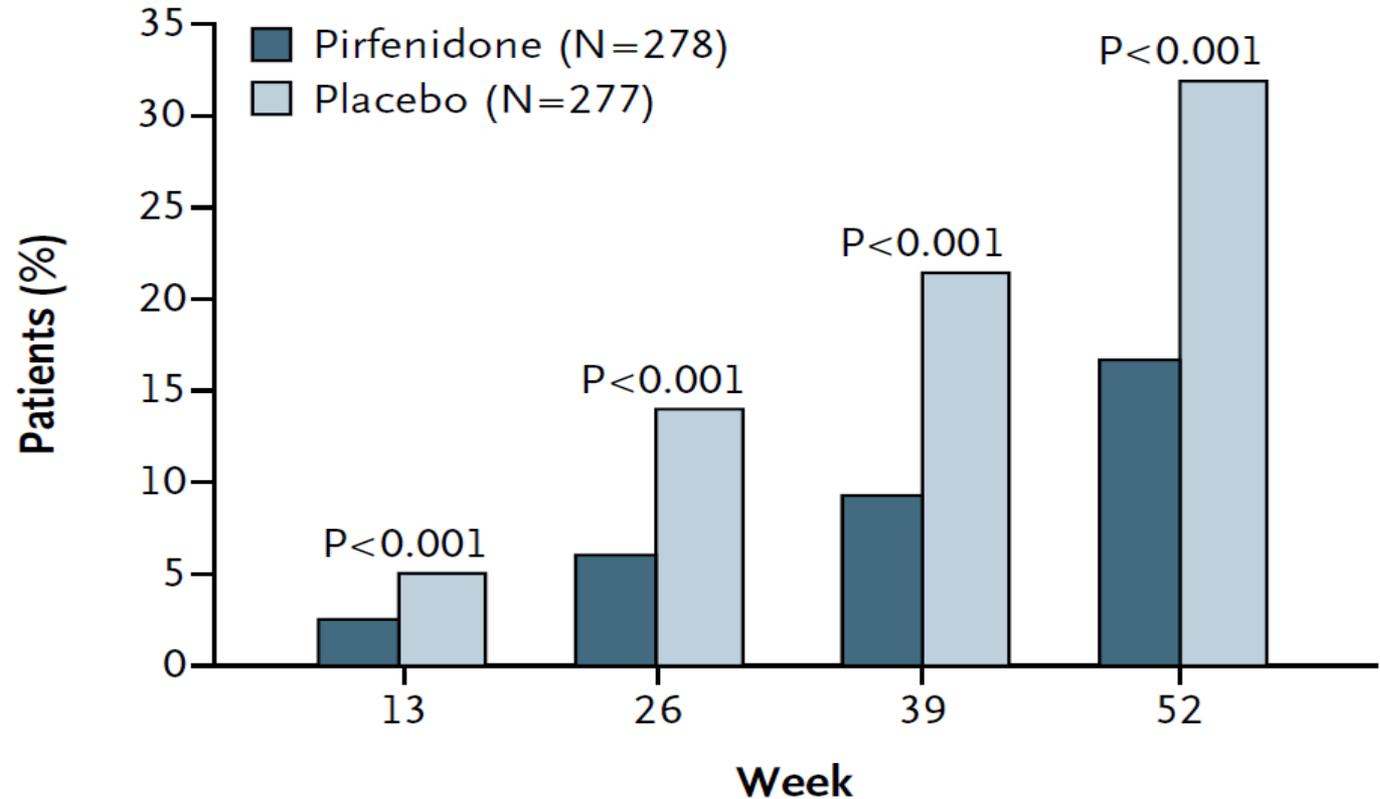
Change in FVC



Absolute difference, mL	59.6	111.0	116.7	192.8
Relative difference	62.5%	54.9%	43.9%	45.1%
Rank ANCOVA P-value	<0.000001	<0.000001	0.000002	<0.000001

Pirfenidone (essai ASCEND)

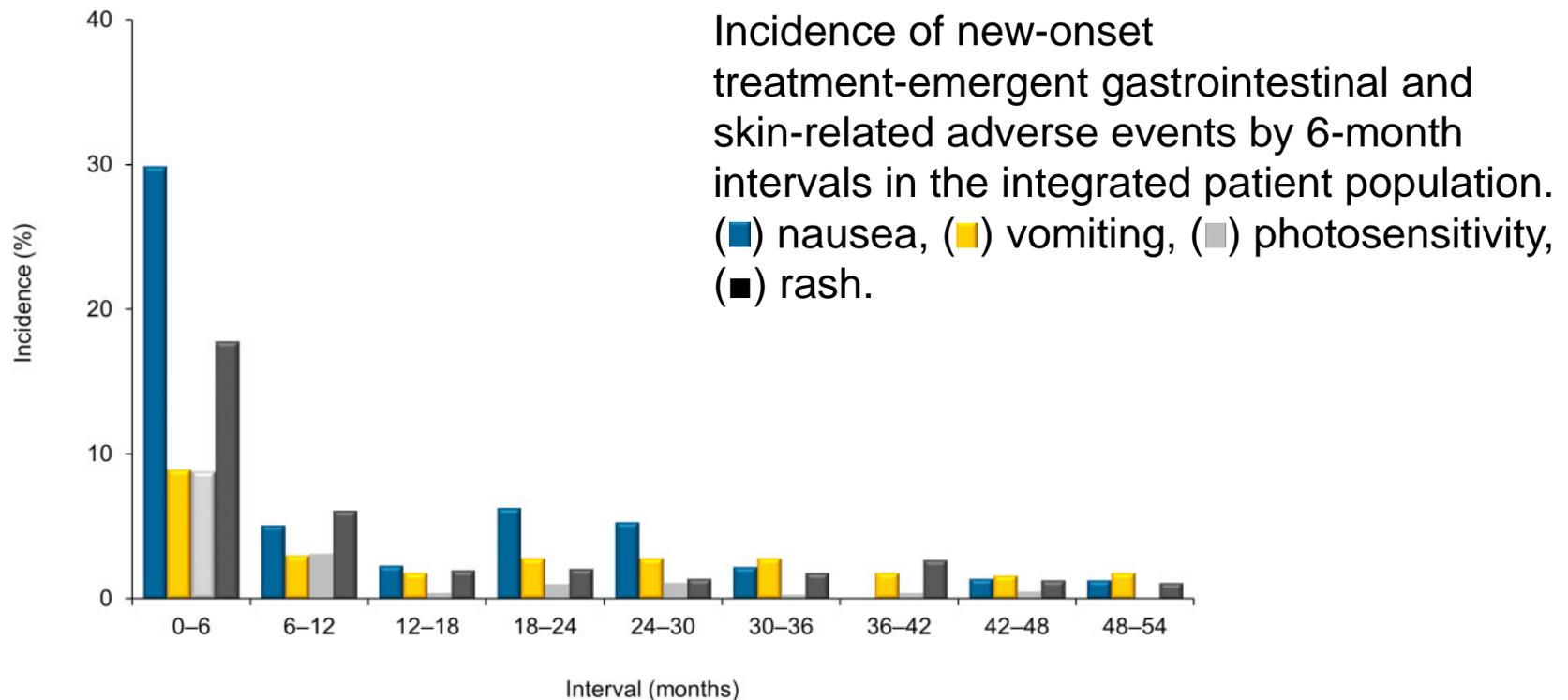
Decreased FVC or Death



Absolute Difference	2.5%	7.9%	12.3%	15.3%
Relative Difference	54.0%	58.0%	57.8%	47.9%
Rank ANCOVA p-value	<0.000001	<0.000001	0.000002	<0.000001

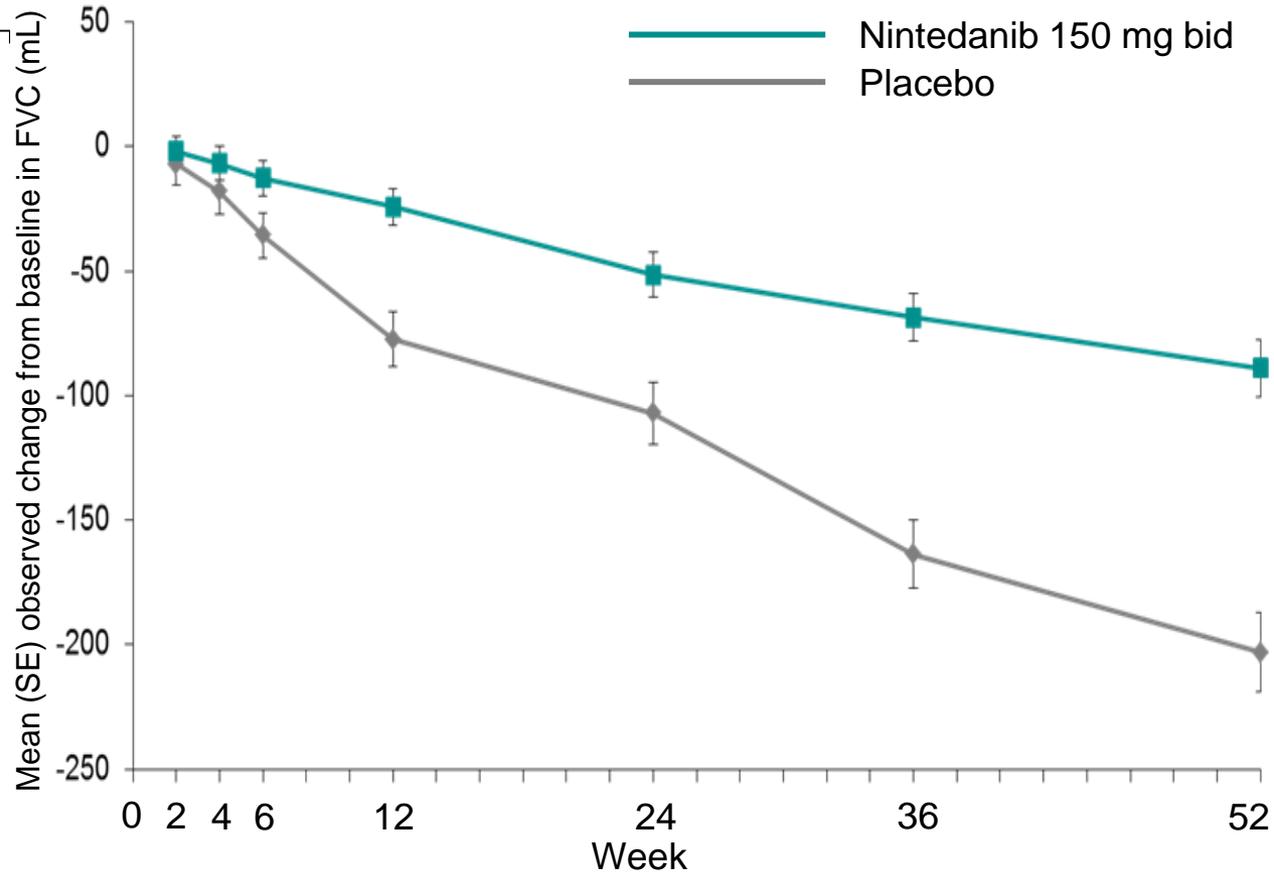
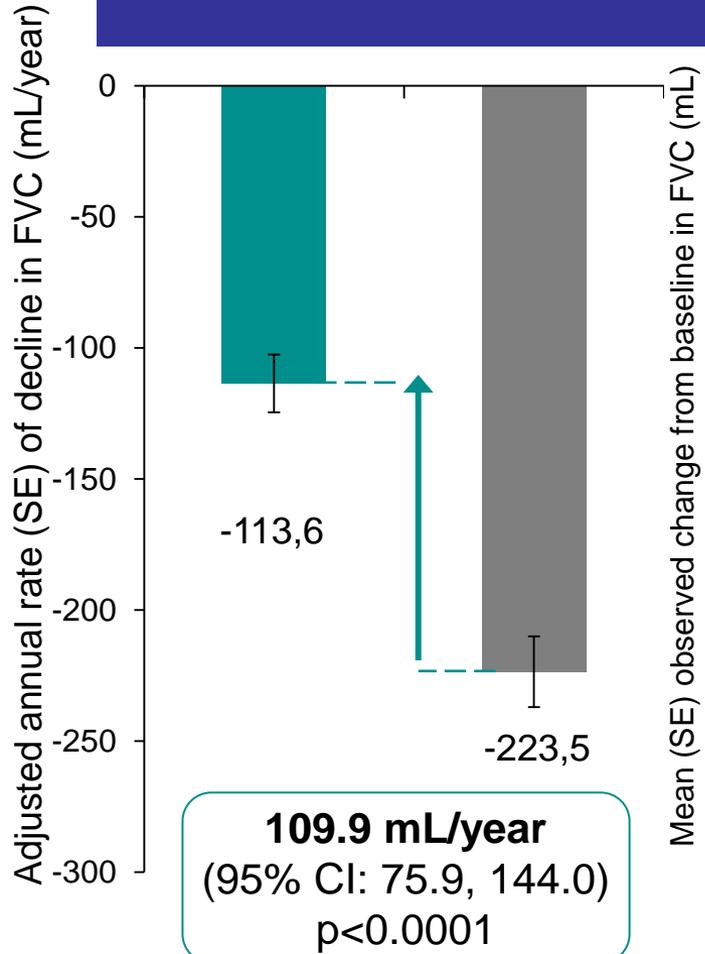
Pirfénidone : chronologie des effets indésirables

Les effets secondaires surviennent plus souvent au début du traitement et peuvent en général être gérés par l'adaptation des doses et la prévention



Nintédanib :

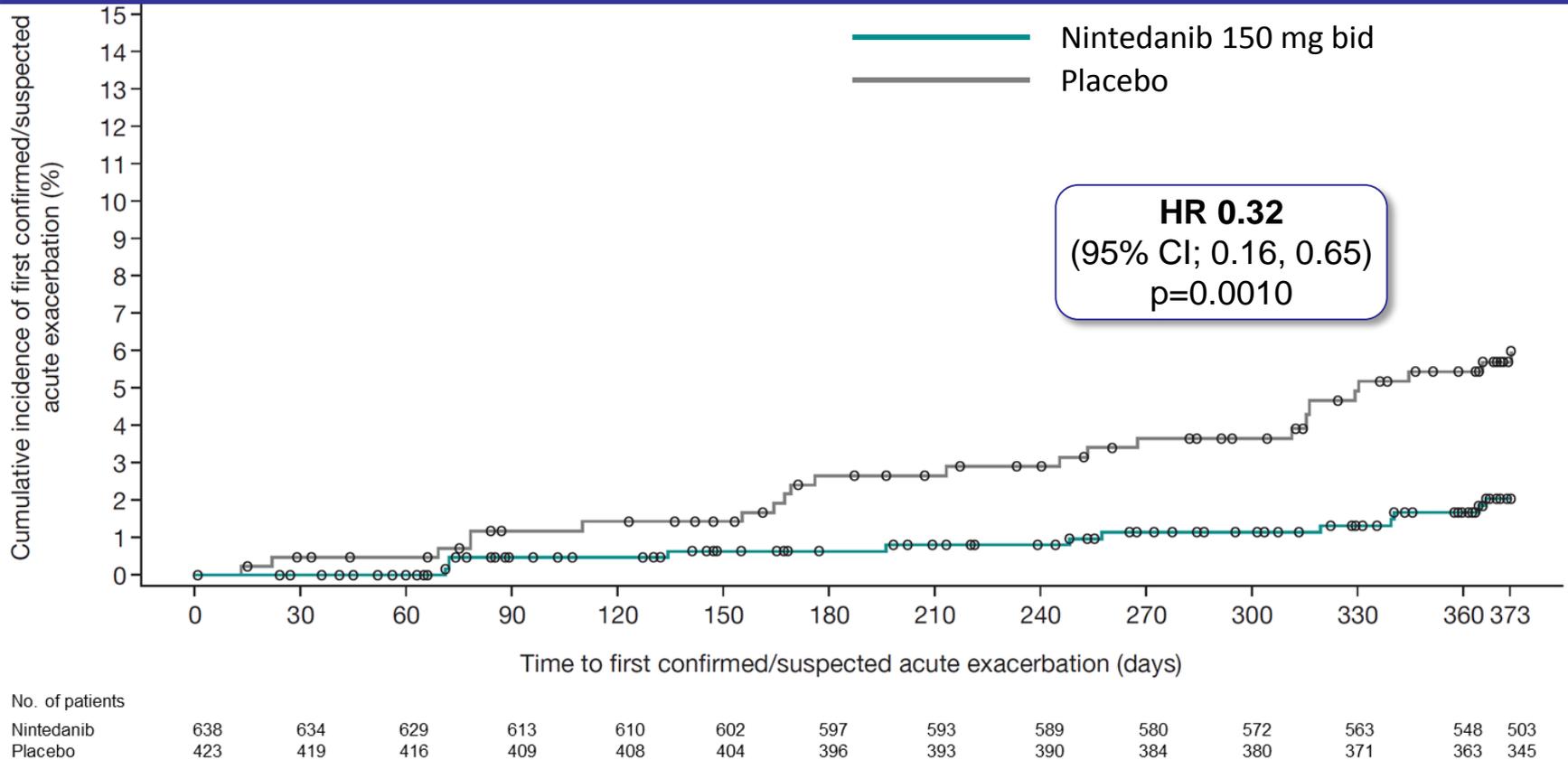
Déclin annuel de CVF dans les études INPULSIS (analyse groupée)



	No. of patients						
Nintedanib	626	616	613	604	587	569	519
Placebo	417	408	407	403	395	383	345

■ Nintedanib 150 mg bid (n=638)
■ Placebo (n=423)

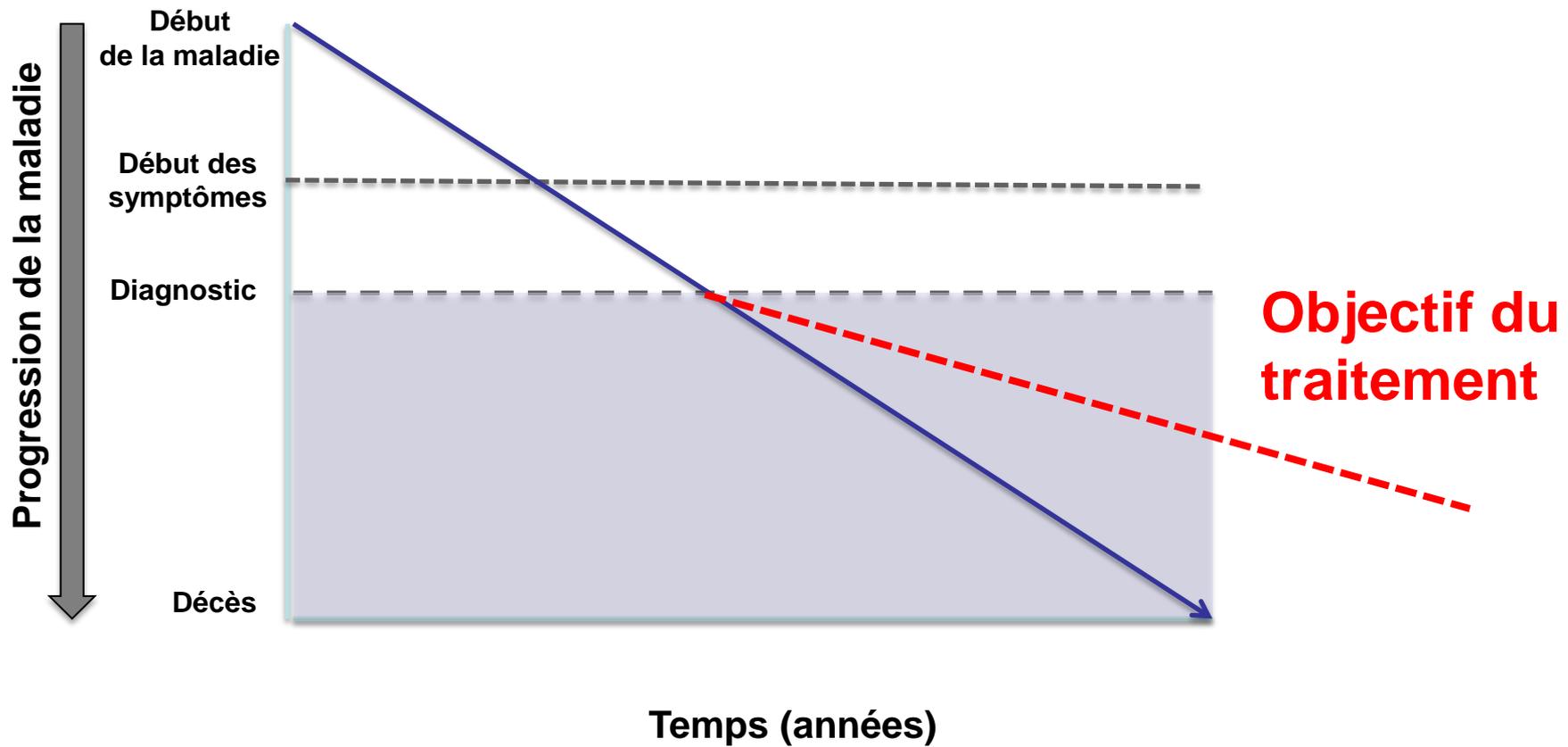
Délai jusqu'à exacerbation aiguë (comité d'adjudication) dans les essais INPULSIS (analyse groupée)



	Nintedanib 150 mg bid (n=638)	Placebo (n=423)
Patients with ≥ 1 acute exacerbation, n (%)	12 (1.9)	24 (5.7)

Les médicaments en pratique

- **Pirfénidone : ESBRIET®**
 - Commercialisé en 2012
 - 3 gélules, trois fois par jour
 - Principaux effets secondaires : photosensibilisation, troubles digestifs, perte de l'appétit, fatigue, perte de poids, insomnie, etc (environ 15% d'arrêt de traitement dans les premiers mois)
 - Protection solaire ; prise avec les repas ; adaptation des doses
- **Nintédanib : OFEV®**
 - Autorisation européenne en 2015 ; commercialisation en attente
 - 1 gélule, deux fois par jour
 - Principal effet secondaire : diarrhée (60%; imposant l'arrêt du traitement dans 5% des cas)
 - Information ; traitement symptomatique de la diarrhée



IPF Pipeline

	Manufacturer	Mode of action	Trials completed or planned	Trial endpoint
FG-3019	FibroGen, San Francisco, CA, USA	Anti-CTGF	Phase 2 trial in progress (NCT01890265)	..
Fresolimumab (GC-1008)	Genzyme, Cambridge, MA, USA	Anti-TGFβ	Phase 1 trial completed (NCT00125385)	..
Carlumab (CNTO-888)	Centocor Ortho Biotech, Horsham, PA, USA	Anti-CCL2	Phase 2 trial completed; did not meet primary endpoint (NCT00786201)	Rate of FVC decline
Lebrikizumab	F Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland	Anti-interleukin 13	Phase 2 trial in progress (NCT01872689)	..
QAX-576	Novartis Pharmaceuticals, New York, NY, USA	Anti-interleukin 13	Phase 1 trial completed (NCT01266135)	..
Tralokinumab	MedImmune, Gaithersburg, MD, USA	Anti-interleukin 13	Phase 2 trial in progress (NCT01629667)	..
SAR156597	Sanofi, Bridgewater, NJ, USA	Anti-interleukin 4/13	Phase 2 trial completed (NCT01529853)	..
Tanzisertib (CC-930)	Celgene Corporation, Summit, NJ, USA	JNK inhibitor	Phase 2 trial completed (NCT01203943)	..
STX-100	Stromedix, Cambridge, MA, USA	Anti-αvβ6 integrin	Phase 2 trial in progress (NCT01371305)	..
Simtuzumab	Gilead Sciences, CA, USA	Anti-LOXL2	Phase 2 trial in progress (NCT01769196)	..
PRM-151	Promedior, Lexington, MA, USA	Pentraxin 2 (modulates monocyte differentiation)	Phase 1b trial completed (NCT01254409) ¹⁹	..
Bosentan	..	Endothelin receptor A/B antagonist	Phase 3 trial completed; did not meet primary endpoint (NCT00391443) ²⁰	Time to death or worsening of idiopathic pulmonary fibrosis*
Macitentan	..	Endothelin receptor A/B antagonist	Phase 2 trial completed; did not meet primary endpoint (NCT00903331) ²¹	FVC decline
Ambrisentan	..	Endothelin receptor A antagonist	Phase 3 trial completed; did not meet primary endpoint (NCT00768300) ²²	Time to disease progression†
GSK2126458	GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA, USA	PI3 kinase inhibition	Phase 1 trial in progress (NCT01725139)	..
IW001	ImmuneWorks, Indianapolis, IN, USA	Oral solution of collagen V (targets autoimmunity)	Phase 1 trial completed (NCT01199887)	..
Rituximab	..	Anti-CD20 (targets autoimmunity)	Phase 2 trial in progress (NCT01969409)	..
Sirolimus	..	mTOR inhibition	Phase 2 trial in progress (NCT01462006)	..
BMS-986020	Bristol-Myers-Squibb, New York, NY, USA	Lysophosphatidic acid receptor antagonist	Phase 2 trial in progress (NCT01766817)	..
Vismodegib	..	Hedgehog pathway inhibition	Phase 2 trial in progress (NCT02168530)	..
Etanercept	..	TNFα receptor antagonist	Phase 2 study completed (NCT00063869) ²³	Changes from baseline in FVC % predicted, DL _{CO} % predicted, and P(a-a) _{O₂} (at rest), at week 48

FVC=forced vital capacity. TGF=transforming growth factor. JNK=c-Jun N-terminal kinases. CD20=B-lymphocyte antigen CD20. DLCO=diffusing capacity for carbon monoxide. P(a-a)_{O₂}=alveolar-arterial oxygen difference. *Defined as a decrease from baseline in FVC of 10% or more and DLCO of 15% or more, or acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. †Defined as death, respiratory hospitalisation, or a categorical decrease in lung function.

Table 1: Compounds that have been recently assessed or are under assessment in idiopathic pulmonary fibrosis

Progresser : les essais en cours



Essai	Molécule	Mécanisme
Etude GS-US-322-0207 (RAINIER), Gilead	Simtuzumab	AC monoclonal anti-LOXL2
Etude GB28547 (RIFF), Genentech/Roche	Lébrigizumab	AC monoclonal anti-IL4/IL13
Etude COUGH-IPF	Pirféridone	Pirféridone et toux
Etude DRI11772, SANOFI	SAR156597	AC monoclonal anti-IL4/IL13
Etude RISE-IIP, Bayer	Riociguat	Activateur GMPc (HTP des PID)

FPI : que retenir

- La FPI appartient à un groupe de maladies
- Son diagnostic est difficile et nécessite une équipe expérimentée
- Les traitements médicamenteux (pirfénidone, nintédanib) ralentissent la maladie et doivent être poursuivis au long cours
- Les autres mesures de prise en charge sont importantes (maintien de l'activité, traitement du reflux, vaccination, etc)
- Les études actuelles visent à associer la pirfénidone ou le nintédanib avec une nouvelle molécule (souvent une « biothérapie »)
- La recherche est très active et permet d'espérer des progrès importants

**Plan National Maladies Rares
2005-2008**

***« Assurer l'équité pour l'accès
au diagnostic, au traitement et à la prise en charge »***

Centre de référence et Centres de compétences pour les maladies pulmonaires rares



Les 5 missions d'un Centre de référence

1. Assurer au malade et à ses proches une prise en charge globale et cohérente
2. Améliorer la prise en charge de proximité en lien avec les établissements et professionnels de santé
3. Participer à l'amélioration des connaissances et des pratiques professionnelles dans le domaine des maladies rares
4. Développer les outils de la coordination entre les différentes structures et acteurs prenant en charge la même pathologie ou groupe de pathologies
5. Apporter aux autorités administratives les connaissances essentielles (...) et être l'interlocuteur des associations de malades

Axes stratégiques du plan national maladies rares

- Améliorer la connaissance de l'épidémiologie des maladies rares
- Reconnaître la spécificité des maladies rares
- Développer l'information sur les maladies rares
- Former les professionnels pour qu'ils reconnaissent les maladies rares
- Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques
- Améliorer l'accès aux soins et la qualité des soins pour les patients
- Développer les efforts en faveur des médicaments orphelins
- Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des patients et développer une aide pour les associations de patients
- Promouvoir la recherche et en particulier thérapeutique
- Développer des partenariats au plan national et international

PNMR2 : axes stratégiques (2010-2014)

- **Diagnostic, soin, prise en charge**
- **Recueil de données**
- **Recherche**
- **Médicaments spécifiques**
- **Prise en charge financière, remboursement**
- **Formation, information, soutien aux associations**
- **Coopération européenne et internationale**



*Centre de Référence
des Maladies
Pulmonaires Rares*

www.maladies-pulmonaires-rares.fr