

Pronostic de la fibrose pulmonaire idiopathique : de nouveaux marqueurs biologiques prometteurs

A. Visbecq* (relecture : H. Nunes**)

Les biomarqueurs spécifiques ont un intérêt pour mieux comprendre la pathogénie de la FPI et pour en améliorer le diagnostic. Ils pourraient également être d'une aide précieuse pour apprécier le pronostic de la maladie qui, très variable d'un individu à l'autre, reste difficile à prédire. Certains biomarqueurs pronostiques sont déjà connus dans la FPI, comme la métalloprotéinase (MMP)-7, dont les taux élevés sont associés à une diminution de la survie. MMP-7 contrôle la composition de la matrice extracellulaire et est surexprimée dans l'épithélium alvéolaire et bronchiolaire des patients atteints de FPI. Une nouvelle étude a confirmé la valeur de ce biomarqueur à partir de 3 cohortes indépendantes : INSPIRE, CAPACITY et la cohorte Yale (Ruhmund DW *et al.*, abstract 3924). Dans ces 3 populations de patients ayant une FPI, les taux de MMP-7 étaient globalement plus élevés que chez des sujets contrôles, mais leur distribution était très hétérogène, traduisant probablement une sévérité variable de la maladie. En revanche, le taux de MMP-7 était significativement corrélé à la mortalité, celle-ci étant d'autant plus importante que les concentrations de MMP-7 étaient situées dans les tertiles les plus élevés (tableau).

En analyse multivariée, le taux de MMP-7 restait associé à la mortalité après ajustement sur l'âge, le sexe, la CVF et la DLCO.

Une autre étude a décrit une signature protéomique dans la FPI (Qin X *et al.*, abstract 3923). Un panel de 1129 protéines a été étudié chez 140 patients issus du groupe placebo de l'étude CAPACITY et 70 sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe. Il a tout d'abord été montré que 252 protéines avaient des niveaux d'expression différents chez les patients et les contrôles, notamment MMP-7, C Chemokine Ligand (CCL)-18 et la protéine D du surfactant (SP-D), déjà connues pour être associées à la FPI, mais aussi Soluble Intercellular Adhesion Molecule (sICAM)-5, cathepsine H, et calgranuline B. La plupart des protéines surexprimées témoignaient de l'activation de voies impliquées dans la signalisation du Transforming Growth Factor (TGF) β , l'adhésion cellulaire et la transition épithéliomésenchymateuse. D'autre part, en dehors de MMP-7, CCL-18 et YKL40 (dans la cohorte INSPIRE) ont montré une corrélation avec la survie (figure). YKL40 est une protéine qui appartient à la famille des chitinases et joue un rôle dans les phénomènes de remodelage et de fibrose.

Il faut rappeler ici le rôle pronostique de la longueur des télomères, qui n'a pas fait l'objet d'une communication spécifique, mais dont il a été question à plusieurs reprises dans les sessions dédiées à la génétique. On peut à ce sujet renvoyer le lecteur à la publication récente de B.D. Stuart *et al.*, qui a montré que la longueur des télomères était indépendamment associée à la survie sans transplantation chez les patients présentant une FPI, les patients ayant des télomères plus courts ayant une survie réduite (1).

Ces travaux, très séduisants, corroborent plusieurs autres études récentes sur l'intérêt des marqueurs biologiques sériques (périostine, anticorps anti-heat shock protein [HSP]-70) ou génétiques (polymor-

* Cheffes-sur-Sarthe.

** Bobigny.

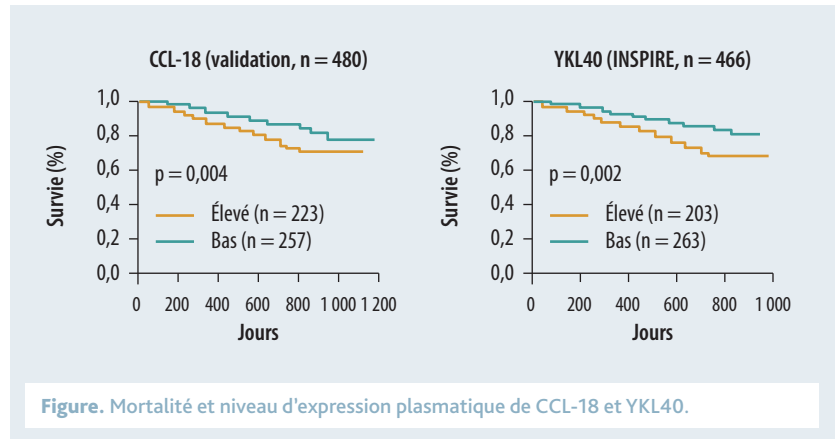
Tableau. Valeur pronostique de MMP-7.

| Cohorte | Décès (tertile 3) | Décès (tertiles 1 et 2) | HR | IC ₉₅ | p |
|--------------------|-------------------|-------------------------|------|------------------|---------|
| INSPIRE (n = 611) | 21 % | 13 % | 1,8 | 1,2-2,6 | 0,006 |
| CAPACITY (n = 213) | 19 % | 6 % | 3,2 | 1,4-7,4 | 0,007 |
| Yale (n = 97) | 36 % | 3 % | 15,1 | 3,4-67,8 | < 0,001 |

MMP: métalloprotéinase.

phisme du promoteur de la mucine 5B [MUC5B]) pour mieux évaluer le pronostic de la FPI. Ils devraient nous inciter à intégrer ces biomarqueurs dans des modèles de prédiction composites, en plus des paramètres cliniques et fonctionnels respiratoires.

Par ailleurs, ces biomarqueurs, outre leur valeur pronostique, pourraient avoir une valeur prédictive de la réponse au traitement, comme le suggère un travail réalisé sur 70 patients recevant un traitement par pirféridone dans un centre en Allemagne (Bonella F et al., abstract 1421). La durée moyenne de traitement par pirféridone était de 12,5 mois, et les patients traités moins de 6 mois étaient exclus de l'analyse. La concentration sérique moyenne de CCL-18 au début de l'étude était de 127 ± 82 ng/ml, sans association entre le taux sérique et la CVF ou la DLCO. En revanche, une corrélation a été montrée entre les concentrations de CCL-18 et la diminution de la CVF à 12 mois ($r = 0,67$; $p = 0,042$). Un seuil de CCL-18 à 136 ng/ml avant le traitement permettait d'identifier les non-répondeurs à la pirféridone avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 70 % à 6 mois ($p = 0,04$). Pour une valeur seuil de 167 ng/ml,



la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 80 et 87,5 % à 12 mois. En analyse multivariée, la valeur sérique de la CCL-18 était un facteur prédictif de réponse, indépendamment de l'âge, du sexe et des caractéristiques de la fonction respiratoire (la CVF, la DLCO et la PaO_2): OR = 4,8, $p = 0,001$ à 6 mois et OR = 14, $p = 0,011$ à 12 mois. Là aussi, la concentration de CCL-18 était corrélée à la survie ($p = 0,036$). ■

Référence bibliographique

1. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med* 2014;2(7):557-65.