



Fibrose pulmonaire idiopathique : nouveautés diagnostiques et thérapeutiques

Rev Med Suisse 2014; 10: 2208-13

N. Petitpierre
C. Beigelman
I. Letovanec
L. P. Nicod
R. Lazor

Idiopathic pulmonary fibrosis: recent diagnostic and therapeutic advances

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most frequent of the idiopathic interstitial pneumonias. It is a progressive disorder with a poor prognosis. Its diagnosis requires the careful exclusion of potential causes, and a pattern of usual interstitial pneumonia at high-resolution computed tomography or video-assisted surgical lung biopsy. Several recent randomized trials have profoundly modified the therapeutic management of IPF. The combination of prednisone and azathioprine, often prescribed until recently, has been shown to be harmful and is no longer indicated. N-acetylcystein, also used in the past decade, failed to show an efficacy. However, two new antifibrotic drugs, pirfenidone and nintedanib, have for the first time proven effective in slowing disease progression.

La fibrose pulmonaire idiopathique est la plus fréquente des pneumopathies interstitielles idiopathiques. C'est une maladie chronique progressive de mauvais pronostic. Son diagnostic requiert l'élimination des causes potentielles et un aspect typique au scanner haute résolution ou une biopsie vidéo-chirurgicale. Plusieurs essais randomisés récents ont profondément modifié la prise en charge de cette maladie. Le traitement combiné de prednisone et d'azathioprine, longtemps utilisé empiriquement, est associé à une augmentation de mortalité et de morbidité, et il n'est désormais plus indiqué. L'acétylcystéine, utilisée depuis une dizaine d'années, se révèle inefficace. En revanche, deux nouveaux médicaments antifibrotiques, la pirfenidone et le nintedanib, viennent pour la première fois de montrer un bénéfice pour ralentir la progression de la maladie.

INTRODUCTION

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une forme chronique et progressive de pneumopathie interstitielle d'origine inconnue, caractérisée par un aspect de «pneumopathie interstitielle commune» (PIC, *usual interstitial pneumonia*, UIP) au scanner thoracique haute résolution ou à l'histopathologie. La dernière décennie a permis de mieux cerner ses caractéristiques cliniques, radiologiques et physiopathologiques et de clairement la dissocier des autres pneumopathies interstitielles idiopathiques. L'arrivée de traitements ralentissant la progression de cette maladie rend un diagnostic et une prise en charge précoces indispensables.

CLASSIFICATION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La FPI fait partie des pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII), qui sont à différencier des pneumopathies interstitielles de cause déterminée, survenant par exemple dans un contexte de maladie auto-immune. La FPI fait partie du groupe des PII «majeures», et de la catégorie des pneumopathies fibrosantes progressives, avec la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS, en anglais *non specific interstitial pneumonia*, NSIP). Les autres catégories sont les PII associées au tabagisme (bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle ou *respiratory bronchiolitis interstitial lung disease*, RB-ILD et pneumopathie interstitielle desquamative ou *desquamative interstitial pneumonia*, DIP) et les PII aiguës et subaiguës (pneumopathie organisée cryptogénique ou *cryptogenic organizing pneumonia*, COP et pneumopathie interstitielle aiguë ou *acute interstitial pneumonia*, AIP).¹

La FPI est une maladie rare, avec une incidence estimée entre 0,2 et 7,4/100 000/an en Europe et entre 6,8 et 17,4/100 000/an aux Etats-Unis.²

PHYSIOPATHOLOGIE

L'hypothèse actuelle est qu'une atteinte initiale à l'intégrité de l'épithélium alvéolaire engendre une activation des pneumocytes. Ces pneumocytes activés vont attirer et faire proliférer des fibroblastes, qui vont produire de la matrice extra-



cellulaire en excès. Cette réaction s'apparente à une cicatrisation aberrante plus qu'à une inflammation chronique, qui était auparavant jugée prépondérante. Ce processus progresse jusqu'au stade de fibrose, produisant des lésions kystiques caractéristiques en «rayon de miel». Les facteurs responsables de l'activation des pneumocytes n'ont pas été identifiés, mais plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence, parmi lesquels la fumée de cigarettes est certainement importante. L'aspiration de liquide gastrique pourrait également jouer un rôle, de même que les contraintes mécaniques engendrées lors de la respiration, comme le suggère la prépondérance des lésions dans les régions sous-pleurales. Plusieurs mutations génétiques ont été associées à la FPI. Des mutations induisant un raccourcissement des télomères ont par exemple été impliquées, particulièrement dans sa forme familiale.³ Des mutations dans le gène *MUC5b*, codant pour une mucine sécrétée dans les voies respiratoires, ont également été identifiées comme associées au développement de la FPI.⁴ Le microbiome des voies respiratoires pourrait aussi jouer un rôle dans la progression de la maladie.⁵

TABLEAU CLINIQUE ET HISTOIRE NATURELLE

La FPI touche les adultes, surtout après l'âge de 50 ans, et elle est plus fréquente chez l'homme. La présentation clinique est en général celle d'une dyspnée progressive souvent accompagnée de toux. L'auscultation révèle des râles fins dits «velcro» aux bases pulmonaires. Son évolution est hétérogène et il n'y a pour l'instant pas de marqueur pronostique fiable. La FPI est progressive et irréversible, de mauvais pronostic, avec une survie médiane de 2,5 à 4,5 ans.

En plus du déclin fonctionnel progressif, il peut y avoir des phases d'accélération, appelées «exacerbations aiguës», qui sont définies par une augmentation de la dyspnée depuis moins de 30 jours, associée à des opacités nouvelles en verre dépoli (figure 1), après exclusions d'autres causes,

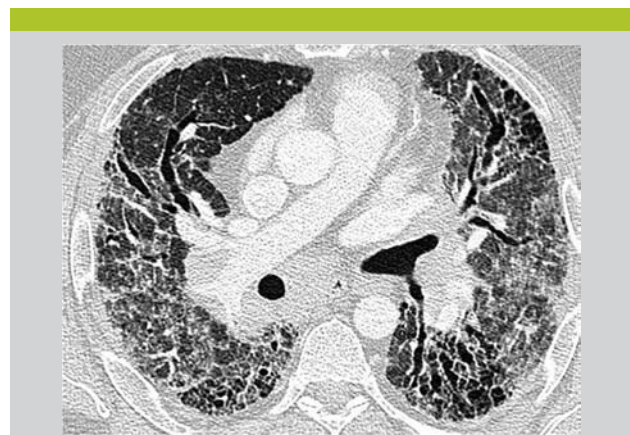


Figure 1. Scanner thoracique haute résolution dans une exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire idiopathique

Opacités diffuses en verre dépoli surajoutées aux lésions préexistantes de fibrose situées dans les zones sous-pleurales (opacités réticulaires, rayon de miel et bronchiectasies de traction).

en particulier infection, embolie pulmonaire ou décompensation cardiaque.

DIAGNOSTIC

Des recommandations internationales ont été établies pour la première fois en 2000 et révisées en profondeur en 2011.⁶ Il en existe une adaptation française récente.⁷ Le diagnostic de FPI repose sur une combinaison de critères cliniques, radiologiques et parfois histologiques.

L'anamnèse joue un rôle central dans la recherche des causes identifiables telles qu'antigènes organiques inhalés, exposition à l'amiante ou à des médicaments pneumotoxiques. En effet, une pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) chronique peut se présenter cliniquement et radiologiquement comme une FPI. Ceci a été illustré dans un article récent où 43% des patients initialement considérés comme souffrant d'une FPI ont été reclassés après une évaluation approfondie comme ayant en fait une PHS.⁸ Il faut également rechercher des éléments en faveur d'une connectivite, en particulier une polyarthrite rhumatoïde. Outre les analyses courantes, le bilan biologique devrait comprendre au minimum le dosage des anticorps antinucléaires, des anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (anti-CCP) et du facteur rhumatoïde. Selon l'évaluation clinique, un bilan auto-immun plus large peut être effectué, ou des précipitines recherchées contre des antigènes de l'environnement. La place du lavage broncho-alvéolaire (LBA) dans le diagnostic de la FPI est discutée. La répartition cellulaire du LBA montre habituellement une légère augmentation des neutrophiles et, dans une moindre mesure, des éosinophiles. La présence d'une forte lymphocytose au LBA devrait faire suspecter un autre diagnostic. Le LBA est donc surtout utile si la présentation n'est pas typique ou si une pneumopathie d'hypersensibilité est suspectée.

L'analyse du scanner thoracique haute résolution est fondamentale dans la démarche diagnostique. À l'aide d'une combinaison de critères, elle vise à déterminer si l'on est en présence d'une «PIC certaine» (réticulations à prédominance basale et sous-pleurale, opacités en rayon de miel, et absence de caractéristiques non compatibles, figure 2), d'une «PIC possible» (idem sans les images en rayon de miel, figure 3) et «incompatible avec une PIC» (en présence d'un ou plusieurs éléments suivants: prédominance aux sommets ou à la partie moyenne des poumons, prédominance péri-bronchovasculaire, opacités en verre dépoli plus étendues que les réticulations, micronodules profus, kystes non contigus, atténuation diffuse en mosaïque, condensation segmentaire ou lobaire).⁶

En cas de présentation clinique et radiologique typique («PIC certaine»), un diagnostic de FPI peut être retenu avec un bon degré de certitude sans biopsie pulmonaire. Dans les autres situations, une biopsie vidéo-chirurgicale devrait idéalement être obtenue. Les lésions histologiques en faveur d'une PIC sont la présence de foyers fibroblastiques, d'une fibrose interstitielle non uniforme (hétérogénéité temporelle et spatiale) et de lésions en rayons de miel (figure 4). Le diagnostic devrait être discuté en colloque multidisciplinaire avec des radiologues et pathologistes experts dans le domaine.⁶

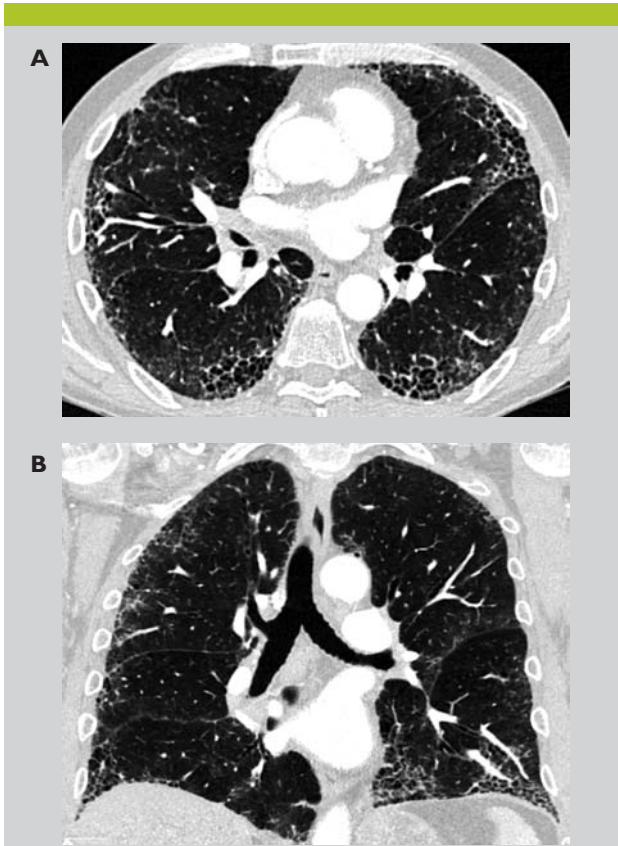


Figure 2. Scanner thoracique haute résolution dans une fibrose pulmonaire idiopathique

A. Coupes transverses. **B.** Reconstitutions dans le plan frontal. La présence d'opacités réticulaires à prédominance basale et sous-pleurale, de rayon de miel et l'absence d'élément incompatible permet d'identifier avec un bon degré de certitude un aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC), l'expression histologique de la fibrose pulmonaire idiopathique.



Figure 3. Scanner thoracique haute résolution dans une fibrose pulmonaire idiopathique

La présence d'opacités réticulaires à prédominance basale et sous-pleurale et l'absence d'élément incompatible suggèrent une pneumopathie interstitielle commune (PIC), mais l'absence de rayon de miel ne permet pas de l'affirmer avec certitude. Une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale est en principe indiquée dans cette situation.

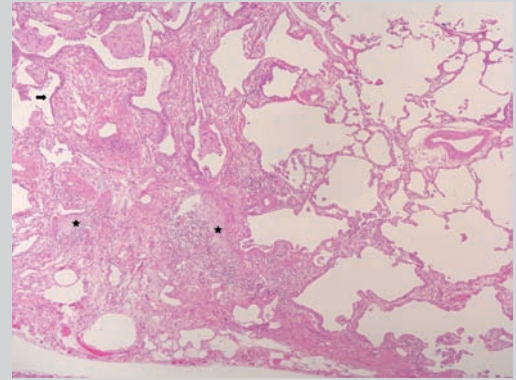


Figure 4. Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale dans une fibrose pulmonaire idiopathique

Atteinte hétérogène comportant des zones de parenchyme pulmonaire préservé et des zones de fibrose sous-pleurale hétérogène, dense, avec des foyers fibroblastiques (étoiles), correspondant à de la fibrose «jeune». Une kystisation avec métaplasie respiratoire (flèche) est également observée. (hématoxyline-éosine, 40x).

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Le traitement de la FPI a longtemps consisté en l'administration de corticoïdes accompagnés d'azathioprine ou d'autres immunosuppresseurs, fondé sur la conviction qu'il s'agissait d'une maladie inflammatoire.

Dans l'étude randomisée «Ifigenia» publiée en 2005, l'adjonction de N-acétylcystéine (NAC) au traitement de prednisone et azathioprine (triple thérapie) était associée à un déclin moindre de la capacité vitale forcée (CVF) et du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO),⁹ comparée à la bithérapie prednisone-azathioprine. En l'absence de véritable bras placebo, il n'était cependant pas possible d'attribuer avec certitude ce bénéfice à la NAC seule. L'étude «Panther-IPF» (triple thérapie vs NAC seule vs placebo) a donc été mise sur pied pour clarifier cette question.¹⁰ Contre toute attente, une augmentation significative de la mortalité, des hospitalisations et des effets secondaires médicamenteux a été observée dans le bras triple thérapie, conduisant à l'interruption prématurée de cette composante de l'étude, qui a été poursuivie avec uniquement les bras NAC et placebo. Compte tenu de ces résultats et du changement de concept de la physiopathologie de la FPI (fibrose plutôt qu'inflammation chronique), les traitements corticoïdes ou immunosuppresseurs ne sont plus recommandés dans la FPI depuis 2012. Ces traitements restent cependant utiles dans d'autres PII en particulier la PINS, ce qui nécessite de distinguer avec un degré de certitude élevé la FPI des autres PII.

Au printemps 2014, les résultats des bras placebo et NAC de l'étude Panther-IPF ont à leur tour été publiés: ils ne montrent pas de différence sur le critère de jugement principal (déclin de la CVF), ni sur la mortalité ou le nombre d'exacerbations.¹¹ L'intérêt pour la NAC est donc retombé.

Ces dernières années, plusieurs autres études négatives ont été publiées. Par exemple, la cascade de la coagulation a été impliquée soit comme facteur aggravant les exacerbations aiguës de FPI, soit comme stimulant la fibrose elle-



même, et une étude non contrôlée suggérait un bénéfice de l'anticoagulation dans la FPI. Un essai randomisé contrôlé en double aveugle (warfarine vs placebo, avec suivi d'un INR «crypté» à domicile), entrepris pour clarifier ce point, a été interrompu prématurément en raison d'une surmortalité chez les patients traités par warfarine.¹² Les inhibiteurs de l'endothéline ambrisentan et macitentan, utilisés dans le traitement de l'hypertension pulmonaire, ont été testés sans succès chez des patients atteints de FPI.^{13,14} L'étanercept (inhibiteur du TNF- α), l'interféron gamma-1b, ou encore l'évérolimus, n'ont pas non plus montré de bénéfice sur l'évolution de la FPI dans des essais randomisés.¹⁵⁻¹⁷

Le reflux gastro-œsophagien semble particulièrement fréquent chez les patients atteints de FPI et des broncho-aspirations répétées et silencieuses pourraient être à l'origine de la réponse menant à la FPI. Dans une étude rétrospective récente, l'utilisation d'IPP était associée à une survie prolongée et une étendue moindre de fibrose au scanner.¹⁸ Les données sont pour l'instant insuffisantes pour se prononcer sur la place du traitement du reflux dans la FPI.

La pirfénidone est une molécule au mode d'action encore incomplètement élucidé, qui a démontré des propriétés antifibrotiques in vitro et dans des études animales. En plus des études non contrôlées, cinq essais randomisés ont évalué ces dernières années son effet dans la FPI. Après l'observation d'une efficacité (moindre déclin des fonctions pulmonaires) dans les deux premiers essais,^{19,20} deux grandes études internationales multicentriques ont été réalisées (CAPACITY 004 et 006).²¹ Les résultats de ces deux études, discordants, ont suscité un certain doute sur l'efficacité de la pirfénidone. Dans la première, la pirfénidone atténuait significativement le déclin fonctionnel respiratoire, alors que dans la deuxième, il n'y avait pas de différence avec le placebo. On notait un possible effet positif sur la mortalité attribuable à la FPI dans les données mises en commun des deux études. C'est pour cette raison qu'un essai supplémentaire, à la méthodologie légèrement modifiée (l'étude «ASCEND»), a été mis sur pied. Les résultats, publiés récemment, confirment un moindre déclin de la CVF sous pirfénidone après un an de traitement (122 versus 262 ml, soit une réduction de 54%, $p < 0,001$).²² Les auteurs ont également combiné les données des études CAPACITY et ASCEND (1247 patients), démontrant une baisse de la mortalité globale de près de 50% sous pirfénidone (3,5% vs 6,7%). Ces cinq études suggèrent donc que la pirfénidone permet de ralentir le déclin fonctionnel dans la FPI, de stabiliser les fonctions pulmonaires d'une plus grande proportion de patients, et possiblement de diminuer la mortalité. A noter que dans toutes ces études, il n'y a pas eu d'amélioration des scores de dyspnée ni de qualité de vie. La pirfénidone (Esbriet) est déjà commercialisée en Europe pour les patients atteints de FPI légère à modérée. En Suisse, elle peut être obtenue dans les centres universitaires. Les effets secondaires les plus fréquents sont une photosensibilité (chez plus de la moitié des patients et qui nécessite en pratique l'emploi de crème solaire), une inappétence, des nausées, et une perturbation des tests hépatiques. Certaines interactions médicamenteuses doivent être évitées.

Le nintedanib (anciennement BIBF 1120) est un inhibiteur de multiples tyrosines kinases activées par des fac-

teurs tels que le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) ou le FGF (*Fibroblast Growth Factor*). Ces différentes voies de signalisation ont été impliquées dans la pathogenèse de la FPI et une première étude de phase II avait montré un bénéfice potentiel sur le déclin fonctionnel dans la FPI.²³ Ce printemps, les résultats de deux autres études (INPULSIS-1 et -2) ont été présentés.²⁴ Ces deux essais multicentriques internationaux ont recruté au total plus de 1000 patients qui ont été randomisés pour recevoir le nintedanib ou un placebo. A 52 semaines, un effet significatif du nintedanib sur le déclin de la CVF a été observé (115 versus 240 ml, soit une réduction de 52%, $p < 0,001$). Les deux études rapportent des résultats contradictoires sur la fréquence des exacerbations aiguës de la FPI, point qui restera à élucider dans de futures études. Le traitement a entraîné des effets digestifs fréquents (plus de 60% des patients ont présenté des diarrhées, qui ne menaient cependant que rarement à l'interruption du traitement). Le nintedanib peut maintenant aussi être obtenu dans les centres universitaires.

D'autres molécules sont en cours d'évaluation, telles que le simtuzumab (inhibiteur de l'enzyme LOXL2), qui fait actuellement l'objet d'un essai randomisé international auquel participe le CHUV.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ET GÉNÉRAUX

La toux est un symptôme fréquent dans la FPI. Elle peut être particulièrement gênante et difficile à traiter. Une étude de petite taille (24 patients), mais bien conduite, a montré une diminution des scores de toux lors d'un traitement par thalidomide.²⁵ En attendant d'autres études, et vu les effets secondaires fréquents, ce traitement n'est en général pas employé. La pirfénidone semble avoir également un effet positif sur la toux.

L'oxygénothérapie est recommandée en cas d'insuffisance respiratoire et semble améliorer la capacité d'effort. Les programmes de réentraînement à l'effort peuvent améliorer les scores de dyspnée et de la qualité de vie. La transplantation pulmonaire doit être considérée chez les patients de moins de 65 ans.

CONCLUSIONS

Des avancées majeures ont été faites ces dernières années dans la compréhension physiopathologique de la FPI et la définition du processus diagnostique. Des traitements pharmacologiques ont enfin fait la preuve d'une certaine efficacité. D'autres ne sont plus indiqués. Le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de FPI devraient se faire de manière multidisciplinaire dans un centre spécialisé. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.



Implications pratiques

- Le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) devrait être posé après évaluation clinique approfondie et discussion multidisciplinaire (pneumologue, pathologiste, radiologue)
- La FPI n'est plus considérée comme une maladie inflammatoire, mais plutôt comme résultant d'un processus de cicatrisation aberrante. Le concept du traitement change de l'immunomodulation vers les traitements antifibrotiques
- Le traitement par corticoïdes systémiques et/ou immunosuppresseurs n'est plus indiqué, vu la surmortalité associée à ces traitements dans une étude bien conduite
- Les seuls traitements efficaces disponibles actuellement sont la pirféridone et le nintedanib. L'indication au traitement devrait être discutée dans tout cas de FPI
- Avec l'arrivée de traitements efficaces, un diagnostic précoce est nécessaire. Pour le médecin de premier recours, la présence de râles fins à l'auscultation pulmonaire, sans autre cause évidente, devrait faire rechercher une pneumopathie interstitielle, en particulier une FPI

Adresse

Drs Nicolas Petitpierre et Romain Lazor
Pr Laurent P. Nicod
Service de pneumologie
Dr Catherine Beigelman
Service de radiodiagnostic et de radiologie interventionnelle
Dr Igor Letovanec
Institut universitaire de pathologie
CHUV, 1011 Lausanne
nicolas.petitpierre@gmail.com
romain.lazor@chuv.ch
laurent.nicod@chuv.ch
catherine.beigelman-aubry@chuv.ch
igor.letovanec@chuv.ch

Bibliographie

- 1 Travis WD, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
- 2 Nalysnyk L, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: Review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21:355-61.
- 3 Gansner JM, Rosas IO. Telomeres in lung disease. *Transl Res* 2013;162:343-52.
- 4 Seibold MA, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;364:1503-12.
- 5 Han MK, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med* 2014;2:548-56.
- 6 * Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
- 7 ** Cottin V, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Elaborées 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. *Rev Mal Respir* 2013;30:879-902.
- 8 Morell F, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2013;1:685-94.
- 9 Demedts M, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-42.
- 10 Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
- 11 The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2093-101.
- 12 Noth I, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88-95.
- 13 Raghu G, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: The randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013;42:1622-32.
- 14 Raghu G, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: A parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:641-9.
- 15 Raghu G, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: An exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:948-55.
- 16 King TE, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:222-8.
- 17 Malouf MA, et al. An investigator-driven study of everolimus in surgical lung biopsy confirmed idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2011;16:776-83.
- 18 Lee JS, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390-4.
- 19 Azuma A, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040-7.
- 20 Taniguchi H, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-9.
- 21 Noble PW, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.
- 22 * King TE, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
- 23 Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079-87.
- 24 * Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
- 25 Horton MR, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:398-406.

* à lire

** à lire absolument