



**HAL**  
open science

## Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique – Actualisation 2021. Version courte

V Cottin, P. Bonniaud, J. Cadranel, B. Crestani, S. Jouneau, S. Marchand-Adam, H. Nunes, L. Wemeau-Stervinou, E. Bergot, E. Blanchard, et al.

### ► To cite this version:

V Cottin, P. Bonniaud, J. Cadranel, B. Crestani, S. Jouneau, et al.. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique – Actualisation 2021. Version courte. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2022, 39 (3), pp.275-312. 10.1016/j.rmr.2022.01.005 . hal-03713307

**HAL Id: hal-03713307**

**<https://hal.science/hal-03713307v1>**

Submitted on 21 Nov 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique — Actualisation 2021. Version courte**

*French practical guidelines for the diagnosis and management of IPF — 2021 update, short version V.*

Cottin a,ar,as,\*V, P. Bonniaud b, J. Cadranel c, B. Crestani d, S. Jouneau e, S. Marchand-Adam f, H. Nunes g, L. Wémeau-Stervinou h, E. Bergot i, E. Blanchard j, R. Borie d, A. Bourdin k, C. Chenivresse l, A. Clément m, E. Gomez n, A. Gondouino, S. Hirschi p, F. Lebagry q, C.-H. Marquette r, D. Montani s, G. Prévot t, S. Quetant u, M. Reynaud-Gaubert v, M. Salaun w, O. Sanchez x, B. Trumbic y, K. Berkani z, P.-Y. Brillet aa, M. Campana ab, L. Chalabreysse ac, G. Chatté ad, D. Debieuvre ae, G. Ferretti af, J.-M. Fourrier ag, N. Just ah, M. Kambouchner ai, B. Legrand aj, F. Le Guillou ak, J.-P. Lhuillier al, A. Mehdaoui am, J.-M. Naccache an, C. Paganon a, M. Rémy-Jardin ao, S. Si-Mohamed ap, P. Terrioux aq, et OrphaLung

## **Auteur correspondant.**

Centre national de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares, bâtiment A4 Pneumologie, Groupement hospitalier Est, 28, avenue Doyen-Lépine, 69677 Lyon cedex, France.

## **Adresse e-mail :**

[vincent.cottin@chu-lyon.fr](mailto:vincent.cottin@chu-lyon.fr) (V. Cottin).

a Centre national coordonnateur de référence des maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, hôpital Louis-Pradel, Hospices Civils de Lyon (HCL), Lyon, France

b Service de pneumologie et soins intensifs respiratoires, centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, centre hospitalo-universitaire de Bourgogne et faculté de médecine et pharmacie, université de Bourgogne-Franche Comté, Dijon ; Inserm U123-1, Dijon, France

c Service de pneumologie et oncologie thoracique, centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, assistance publique-hôpitaux de Paris (AP—HP), hôpital Tenon, Paris ; Sorbonne université GRC 04 Theranoscan, Paris, France

d Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, service de pneumologie A, AP—HP, hôpital Bichat, Paris, France

e Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte, service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, Rennes ; IRSET UMR1085, université de Rennes 1, Rennes, France

f Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte, hôpital Bretonneau, service de pneumologie, CHRU, Tours, France

g Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, AP—HP, hôpital Avicenne, Bobigny ; université Sorbonne Paris Nord, Bobigny, France

h Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, Institut Coeur-Poumon, service de pneumologie et immuno-allergologie, CHRU de Lille, Lille, France

i Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte, service de pneumologie et oncologie thoracique, hôpital Côte de Nacre, CHU de Caen, Caen, France

j Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte, service de pneumologie, hôpital Haut Levêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France

k Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte, département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, Montpellier ; Inserm U1046, CNRS UMR 921, Montpellier, France

l Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, service de pneumologie et d'immuno-allergologie, hôpital Albert Calmette ; CHRU de Lille, Lille ; centre d'infection et d'immunité de Lille U1019 - UMR 9017, Université de Lille, CHU Lille, CNRS, Inserm, Institut Pasteur de Lille, Lille, France

m Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose pédiatrique, centre de référence des maladies respiratoires rares (RespiRare), service de pneumologie pédiatrique, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, CHU Paris Est, Paris ; Sorbonne université, Paris, France

n Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, département de pneumologie, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandoeuvre-les Nancy, France

o Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, CHU Jean Minjoz, Besançon, France

p Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, Nouvel Hôpital civil, Strasbourg, France

q Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, CHU maison Blanche, Reims, France

r Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, FHU Onco Age, département de pneumologie et oncologie thoracique, hôpital Pasteur, CHU de Nice, Nice cedex 1 ; Université Côte d'Azur, CNRS, Inserm, Institute of Research on Cancer and Aging (IRCAN), Nice, France

s Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, centre national coordonnateur de référence de l'hypertension pulmonaire, unité pneumologie et soins intensifs pneumologiques, AP—HP, DMU 5 Thorinno, Inserm UMR S999, CHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ; Université Paris-Saclay, Faculté de médecine, Le Kremlin-Bicêtre, France

t Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, CHU Larrey, Toulouse, France

u Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie et physiologie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

v Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, AP-HM, CHU Nord, Marseille ; Aix Marseille Université, IRD, APHM, MEPHI, IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France

w Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, oncologie thoracique et soins intensifs respiratoires & CIC 1404, hôpital Charles Nicole, CHU de Rouen, Rouen ; IRIB, laboratoire Quanti IF-LITIS, EA 4108, université de Rouen, Rouen, France

x Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie et soins intensifs, hôpital européen Georges Pompidou, AP—HP, Paris, France

y Cap Évidence, Paris, France

z Clinique Pierre de Soleil, Vétraz Monthoux, France

aa Université Paris 13, UPRES EA 2363, Bobigny ; service de radiologie, AP—HP, hôpital Avicenne, Bobigny, France

ab Service de pneumologie et oncologie thoracique, CHR Orléans, Orléans, France

ac Service d'anatomie-pathologique, groupement hospitalier est, HCL, Bron, France

ad Cabinet de pneumologie et infirmerie protestante, Caluire, France

ae Service de Pneumologie, GHRMSA, hôpital Émile Muller, Mulhouse, France

af Université Grenoble Alpes, Grenoble ; service de radiologie diagnostique et interventionnelle, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

ag Association Pierre Enjalran Fibrose Pulmonaire Idiopathique (APEFPI), Meyzieu, France

ah Service de pneumologie, CH Victor Provo, Roubaix, France

ai Service de pathologie, AP—HP, hôpital Avicenne, Bobigny, France

aj Cabinet médical de la Bourgogne, Tourcoing ; Université de Lille, CHU Lille, ULR 2694METRICS, CERIM, Lille, France

ak Cabinet de pneumologie, pôle santé de l'Esquirol, Le Pradet, France

al Cabinet de pneumologie, La Varenne Saint-Hilaire, France

am Service de pneumologie et oncologie thoracique, CH Eure-Seine, Évreux, France

an Service de pneumologie, allergologie et oncologie thoracique, GH Paris Saint-Joseph, Paris, France

ao Institut Coeur-Poumon, service de radiologie et d'imagerie thoracique, CHRU de Lille, Lille, France

ap Département d'imagerie cardiovasculaire et thoracique, hôpital Louis Pradel, HCL, Bron ;Université de Lyon, INSA-Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UJM-Saint Etienne, CNRS, Inserm, CREATIS UMR 5220, U1206, Villeurbanne, France

aq Cabinet de pneumologie, Meaux, France

ar UMR 754, IVPC, INRAE, Université de Lyon, Université Claude-Bernard Lyon 1, Lyon, France

as Membre d'OrphaLung, RespiFil, Radico-ILD2, et ERN-LUNG, Lyon, France

## **MOTS CLÉS**

Fibrose pulmonaire ;Pneumopathie interstitielle diffuse ;Biopsie ;Pneumopathie interstitielle commune

---

# Résumé

## *Contexte.*

— Depuis les précédentes recommandations françaises publiées en 2017, les connaissances concernant la fibrose pulmonaire idiopathique ont évolué sur de nombreux aspects.

## *Méthodes.*

— Des recommandations pratiques ont été établies à l’initiative du Centre coordonnateur de référence des maladies pulmonaires rares, sous l’égide de la Société de pneumologie de langue française, par un groupe de coordination, un groupe de rédaction, et un groupe de lecture, impliquant l’ensemble du réseau OrphaLung, des pneumologues de divers modes d’exercice, des radiologues, des pathologistes, un médecin généraliste, un cadre de santé, et une association de patients. La méthode a respecté les règles d’élaboration des « Bonnes pratiques cliniques » selon la méthode des « Recommandations pour la pratique clinique » de la Haute Autorité de Santé, incluant un vote en ligne selon une échelle Likert.

## *Résultats.*

— Après une analyse bibliographique, 54 recommandations ont été formulées, améliorées, puis validées par les groupes de travail, portant sur des aspects multiples de la maladie : épidémiologie, modalités diagnostiques, critères de qualité et interprétation du scanner thoracique, indication et réalisation de la biopsie pulmonaire, bilan étiologique, modalités et indications de l’enquête familiale et de l’analyse génétique, évaluation du retentissement fonctionnel et du pronostic, indication et emploi des médicaments antifibrosants, transplantation pulmonaire, prise en charge des symptômes, comorbidités et complications, traitement de l’insuffisance respiratoire chronique, diagnostic et prise en charge des exacerbations aiguës de fibrose.

## *Conclusion.*

— Ces recommandations fondées sur les preuves sont destinées à guider le diagnostic et la prise en charge pratique de la fibrose pulmonaire idiopathique.

---

## Introduction

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) idiopathique chronique chez l’adulte, au sein du vaste groupe des PID. Il s’agit d’une maladie chronique, irréversible, de cause inconnue, caractérisée histologiquement par un excès de fibroblastes et de matrice extra-cellulaire dans le poumon.

Elle survient principalement à partir de 60 ans, et est limitée aux poumons. L'aspect histopathologique et/ou radiologique de la FPI est celui d'une pneumopathie interstitielle commune (PIC). L'évolution est chronique et progressive, avec d'éventuelles exacerbations aiguës. En France, on estime sa prévalence à 8,2 pour 100 000 habitants (soit environ 5500 patients), et son incidence annuelle à 2,8 pour 100 000 habitants (soit environ 1800 nouveaux cas par an) [1]. Il s'agit donc d'une maladie rare selon la définition européenne. L'organisation du diagnostic et de la prise en charge de la FPI en France repose sur le réseau OrphaLung de centres de référence et de compétence.

## Méthodes

Ce document est une mise à jour des recommandations françaises publiées en 2013 et 2017 [2,3], fondée sur l'analyse critique de la littérature publiée ultérieurement dans ce domaine. Il a été rédigé en respectant les règles d'élaboration des « Bonnes pratiques cliniques » selon la méthode des « Recommandations pour la pratique clinique » de la Haute Autorité de Santé. Le rôle et la composition des groupes figurent dans la version complète. Une recommandation figure dans le texte des recommandations si elle a obtenu l'approbation d'au moins 90 % des membres du groupe de lecture.

Les recommandations ont été formulées de la façon suivante :

- « Il est recommandé de » signifie que la mesure devrait être appliquée chez la majorité des patients (exemple d'un traitement d'efficacité établie) ;
- « Il est proposé de » signifie que la mesure peut être appliquée chez une partie des patients (exemple d'un traitement d'efficacité très vraisemblable) ;
- « Il n'est pas recommandé de » signifie que la mesure ne doit pas être appliquée chez la majorité des patients (exemple d'un traitement inefficace) ;
- « Il est recommandé de ne pas » signifie que la mesure ne doit pas être appliquée (exemple d'un traitement dont l'effet serait délétère).

Le conseil scientifique de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) a émis un avis favorable sur la méthodologie, la pertinence, la rédaction, et l'applicabilité des recommandations. Les déclarations de liens d'intérêts des experts des différents groupes sont annexées au présent document et publiées sous format électronique. L'argumentaire détaillé et toutes les références de cet article figurent dans sa version complète, disponible en version électronique.

**Tableau 1** Classification des aspects observés au scanner thoracique de haute résolution (adapté de Raghu, et al. [4]).

Aspect de PIC	Aspect de PIC probable	Aspect indéterminé pour la PIC	Aspect évocateur d'un autre diagnostic
Prédominance sous pleurale et basale Distribution souvent hétérogène (alternance de poumon normal et de fibrose), parfois diffuse, peut être asymétrique	Prédominance sous pleurale et basale Distribution souvent hétérogène (zones de poumon normal alternant avec des réticulations et des bronchectasies/bronchiolectasies de traction)	Aspect de la fibrose ne suggérant aucune cause précise (« aspect réellement indéterminé ») Réticulations discrètes; opacités en verre dépoli légères ou distorsion peuvent être présentes (« aspect de PID débutante »)	Prédominance périfibrovasculaire avec épargne sous-pleurale Prédominance périlymphatique Prédominance aux régions supérieures et moyennes Épargne sous-pleurale
Rayon de miel avec ou sans bronchectasies et bronchiolectasies de traction périphériques	Aspect réticulaire avec bronchectasies ou bronchiolectasies périphériques de traction Opacités en verre dépoli possibles en faible proportion dans les zones de fibrose	Distribution diffuse sans prédominance sous-pleurale (« aspect réellement indéterminé ») Prédominance sous pleurale et basale (« aspect de PIC débutante »)	Éléments suggérant un autre diagnostic, incluant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies tomodensitométriques</li> <li>• Kystes</li> </ul> Aspect prononcé en mosaïque ou à trois niveaux de densité <sup>a,b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opacités en verre dépoli prédominantes</li> <li>• Micronodules diffus</li> <li>• Nodules centrolobulaires</li> <li>• Nodules</li> <li>• Condensations</li> <li>• Autres</li> </ul> Plaques pleurales (évoquer une asbestose) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatation de l'œsophage (évoquer une connectivite)</li> <li>• Érosions claviculaires distales (envisager une polyarthrite rhumatoïde)</li> <li>• Adénomégalies importantes (envisager d'autres causes)</li> <li>• Épanchements pleuraux, épaissements pleuraux (envisager une connectivite ou une PID médicamenteuse)</li> </ul>

PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse  
<sup>a</sup> Evocateur de pneumopathie d'hypersensibilité  
<sup>b</sup> Aspect antérieurement décrit sous l'appellation du « signe du fromage de tête », terminologie non retenue sur le plan international

## Diagnostic

Le diagnostic de FPI doit être envisagé chez les adultes ayant une PID de diagnostic récent et d'étiologie apparemment inconnue devant les signes suivants :

- Râles crépitants aux deux bases ;
- Aspect inexplicé de fibrose pulmonaire bilatérale symptomatique ou asymptomatique à la radiographie ou au scanner thoraciques ;

- Observés typiquement chez un sujet âgé de plus de 60 ans, plus souvent un homme. Un tableau comparable peut être observé plus rarement chez des adultes d'âge moyen (âge 40 à 60 ans), notamment en cas d'antécédents familiaux de fibrose pulmonaire ou de connectivite cliniquement non encore diagnostiquée [4].



## **Critères radiologiques et histopathologiques de diagnostic positif**

La FPI est une PID fibrosante de cause inconnue, associée à un aspect radiologique (Tableau 1) et/ou histopathologique (Tableau 2) de PIC ou *usual interstitial pneumonia* [4].

Le diagnostic positif de FPI repose sur la combinaison suivante de critères [4,5] :

1. Exclusion des autres causes possibles de PID (p.ex., exposition environnementale au travail ou à domicile, connectivite ou vascularite, toxicité médicamenteuse),

*Et l'un des deux critères suivants :*

2. Aspect de PIC au scanner (Tableau 1),

*Ou*

3. Combinaison spécifique d'aspects tomodensitométriques et histopathologiques. Des exemples des aspects tomodensitométriques sont présentés sur les Fig. 1 à 4, et un exemple d'aspect histopathologique sur la Fig. 5. Un algorithme diagnostique est représenté sur la Fig. 6. En l'absence de biopsie pulmonaire, le diagnostic peut être retenu devant une PID idiopathique (sans manifestation extra-respiratoire associée, ni contexte étiologique), si le scanner thoracique de haute résolution montre un aspect de PIC (Fig. 1). Lorsqu'une biopsie pulmonaire est réalisée, le diagnostic de FPI est retenu selon une combinaison de l'aspect du scanner thoracique et de la biopsie pulmonaire montrant un aspect de PIC (Fig. 7). Dans tous les cas, il est essentiel de prendre en compte le contexte clinique, car il détermine à priori la probabilité d'un diagnostic de FPI, l'utilité éventuelle et la faisabilité d'une biopsie, et permet dans certains cas de proposer en discussion multidisciplinaire un « diagnostic provisoire de travail » permettant de guider la prise en charge [6].

## **Scanner thoracique de haute résolution**

Les conditions techniques de réalisation de cet examen sont indiquées dans le Tableau 3.

### **Signes cardinaux de FPI au scanner thoracique**

L'aspect en rayon de miel est constitué de petits espaces aériens kystiques, ayant un diamètre homogène (3 à 10 mm, parfois jusqu'à 25 mm) et des parois épaisses. Il est habituellement associé à de fines réticulations et à des bronchectasies ou bronchiolectasies de traction sous-pleurales [7] (Fig. 1, Fig. 2). Les reconstructions en coupes sagittales ou coronales aident à différencier le rayon de miel d'un emphysème paraseptal ou de bronchiolectasies de traction [8]. Les bronchectasies et les bronchiolectasies de traction (Fig. 2 clichés C et D) sont habituellement périphériques/sous-pleurales, et associées à des kystes en rayon de miel [4]. La présence de bronchiolectasies périphériques est indispensable pour parler d'aspect de PIC probable sur le scanner. Des opacités en verre dépoli superposées à un aspect finement réticulé (« verre dépoli avec texture » ou « hétérogène ») et associées aux bronchectasies ou bronchiolectasies peuvent être observées.

**Tableau 2** Fibrose pulmonaire idiopathique : critères histopathologiques (d'après Raghu et al. [4]).

Aspect de PIC	Aspect de PIC probable	Aspect indéterminé pour la PIC	Aspect évocateur d'un autre diagnostic
Fibrose dense avec destruction architecturale (cicatrice et/ou rayon de miel)	Présence de certaines anomalies histologiques de la colonne 1 mais dont l'importance ne permet pas un diagnostic certain de PIC	Fibrose avec ou sans désorganisation architecturale, avec anomalies en faveur d'un aspect autre que la PIC ou en faveur d'une PIC secondaire à une autre cause <sup>a</sup>	Aspects histologiques caractéristiques des autres PII (p.ex. : absence de foyers fibroblastiques, fibrose lâche) dans toutes les biopsies
Distribution prédominante de la fibrose en sous-pleural et/ou paraseptal	<i>Et</i>	Présence d'anomalies histologiques de la colonne 1 mais avec des aspects suggérant un autre diagnostic <sup>b</sup>	Aspects histologiques en faveur d'autres maladies (PHS, histiocytose à cellules de Langerhans, sarcoïdose, LAM)
Atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose (alternance de zones saines et pathologiques)	Absence d'aspect suggérant un autre diagnostic		
Foyers fibroblastiques	<i>Ou</i>		
Absence d'aspect suggérant un autre diagnostic	Rayon de miel uniquement		

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; LAM : lymphangioléiomyomatose ; PHS : pneumopathie d'hypersensibilité ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PII : pneumopathie interstitielle idiopathique.  
<sup>a</sup> Granulomes, membranes hyalines (différentes de celles associées aux exacerbations aiguës de la FPI, qui peuvent révéler la maladie chez certains patients), atteinte bronchiocentrique importante, zones d'inflammation interstitielle dénuée de fibrose, fibrose pleurale chronique marquée, pneumopathie organisée. Ces aspects ne sont pas toujours patents ni faciles à identifier par un examinateur non entraîné, et ils doivent être spécifiquement recherchés.  
<sup>b</sup> Les aspects qui devraient alerter sur la possibilité d'un autre diagnostic sont la présence d'infiltrats inflammatoires situés à distance du rayon de miel, de plages d'hyperplasie lymphoïde pouvant inclure des centres germinatifs secondaires, et une répartition particulière de l'atteinte centrée sur les bronchioles, pouvant comporter une métaplasie péribronchiolaire étendue.

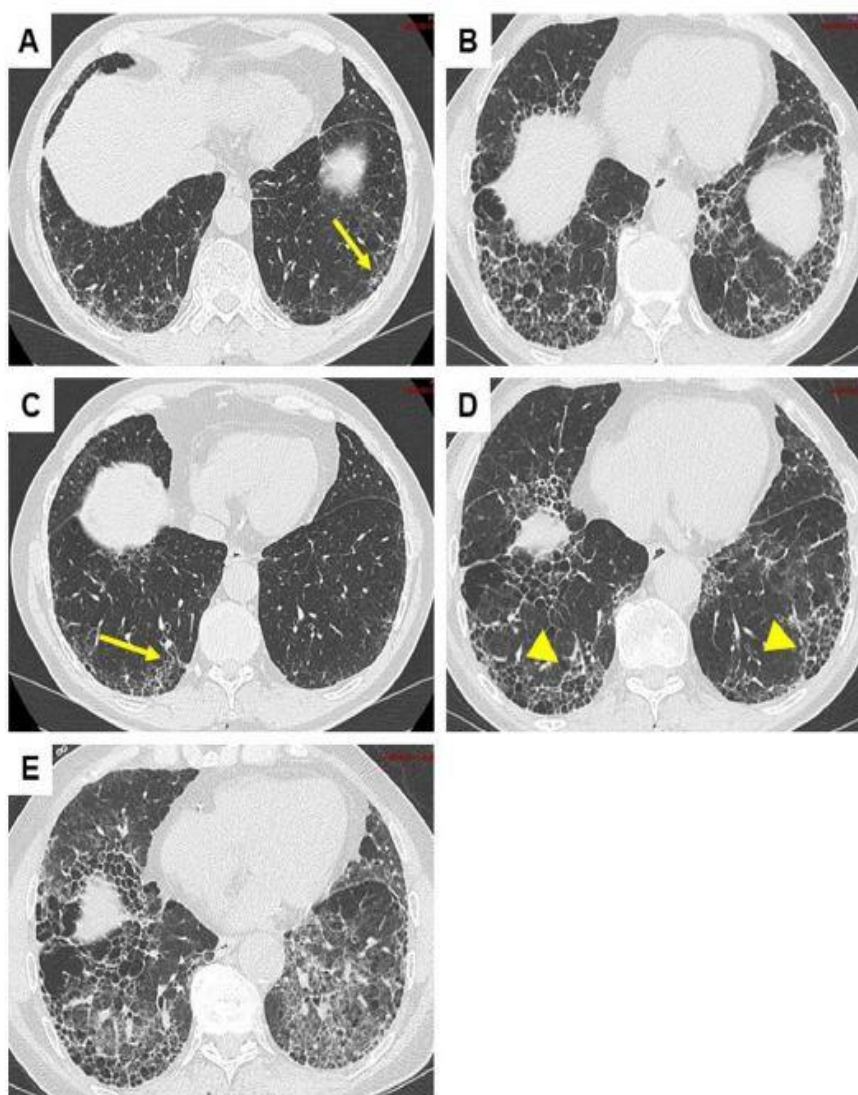
## Classification des aspects tomодensitométriques

Les images observées au scanner sont classées en quatre catégories : « aspect de PIC » (Fig. 1), « aspect de PIC probable » (Fig. 2), « aspect indéterminé pour la PIC » (Fig. 3), et « aspect évocateur d'un autre diagnostic » [4]. Les termes « aspect de », « motif de », ou « patron de » sont synonymes (*pattern* en Anglais).

Dans environ 50 % des FPI, le scanner montre un aspect de PIC ou de PIC probable [9—12]. Dans un contexte idiopathique, la valeur prédictive positive d'un aspect de PIC sur la tomодensitométrie est de 90 % à 100 % [9—11].

### *Aspect de pneumopathie interstitielle commune*

L'image en rayon de miel basal et sous-pleural est indispensable pour affirmer le diagnostic de PIC [4] (cf. Fig. 1, clichés B et D). Elle est associée ou pas à des bronchectasies ou bronchiolectasies de traction périphériques (à quelques millimètres de la plèvre ; cf. Fig. 2 clichés C et D). La PIC prédomine dans les régions sous-pleurale et basale [13,14]. L'atteinte peut être asymétrique [15]. On observe parfois des adénopathies médiastinales, de mauvais pronostic, des opacités en verre dépoli modérées, superposées à de discrètes réticulations, des micronodules calcifiés, ossifiés, au sein des zones de fibrose, ou un aspect de fibroélastose pleuroparenchymateuse des sommets [16].

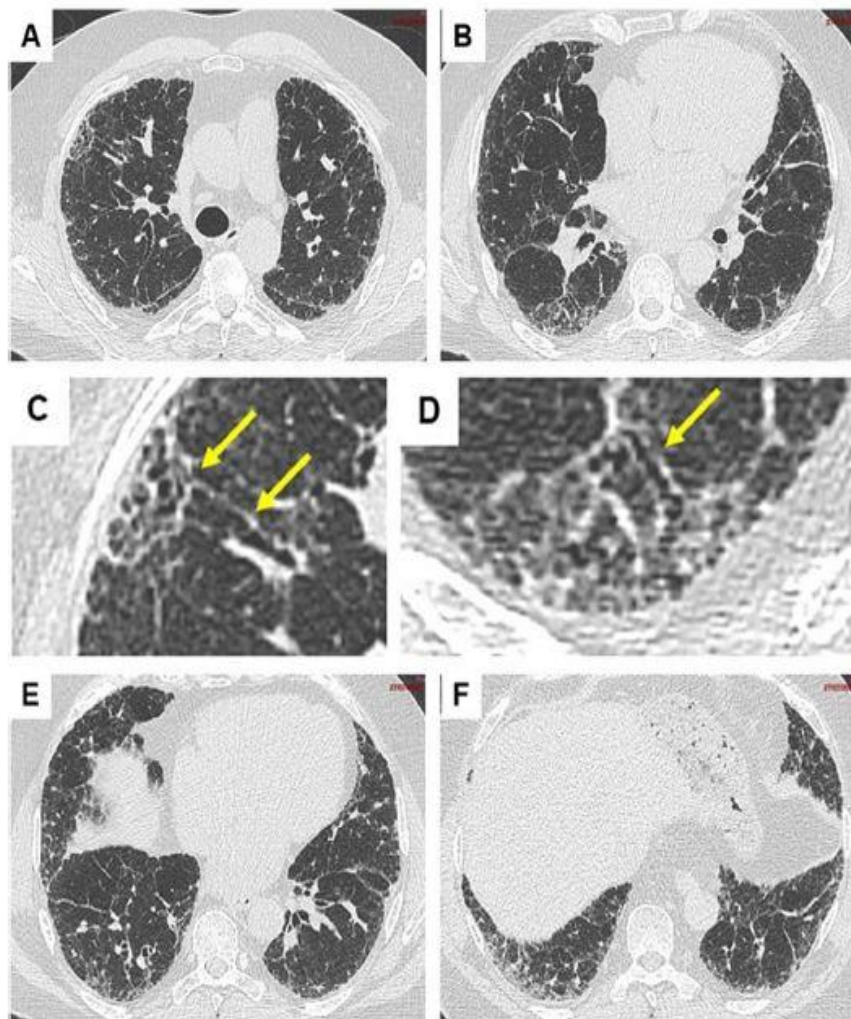


**Figure 1.** Aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune (PIC). A, C : aspect de PIC probable, comportant des opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale, des bronchiolectasies par traction (flèches), en l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic. B, D : aspect de PIC sur le scanner de suivi, comportant des opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale, un aspect en rayon de miel (têtes de flèches), des broncheectasies par traction, et l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic. E : scanner thoracique à l'occasion d'une exacerbation aiguë de fibrose, montrant un aspect en verre dépoli surajouté aux opacités préexistantes.

### ***Aspect de pneumopathie interstitielle commune probable***

En l'absence de rayon de miel, les images réticulées sous-pleurales prédominant aux bases associées à des broncheectasies/bronchiolectasies de traction périphériques (Fig. 2 et 3) sont considérées comme relevant d'une « PIC probable » [4]. Comme dans la PIC, les opacités en verre dépoli ne sont pas au premier plan.

Le diagnostic final en discussion multidisciplinaire (DMD) sera celui de FPI chez la grande majorité des patients ayant un aspect radiologique de « PIC probable » dans un contexte clinique évocateur, et d'autant plus fréquemment que les lésions sont plus étendues.



**Figure 2.** Aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune probable (A - F). Présence d'opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale, de bronchiolectasies périphériques par traction, en l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic, mais sans aspect en rayon de miel. C, D : agrandissement de A et B montrant les bronchiolectasies périphériques par traction (flèches).

### *Aspect indéterminé pour la pneumopathie interstitielle commune*

Des aspects radiologiques atypiques sont observés chez 30 % environ des sujets ayant pourtant un tableau de PIC à l'histopathologie [17]. Les images tomodensitométriques qui montrent une fibrose non associée aux critères de PIC ou à un aspect de « PIC probable », et sans signes faisant explicitement évoquer un autre diagnostic, sont classées dans la catégorie des aspects indéterminés pour la PIC. Il peut s'agir par exemple d'une distribution des lésions sans prédominance sous-pleurale et gradient apicobasal, ou de la coexistence chez un même patient de plusieurs aspects différents (Fig. 3).

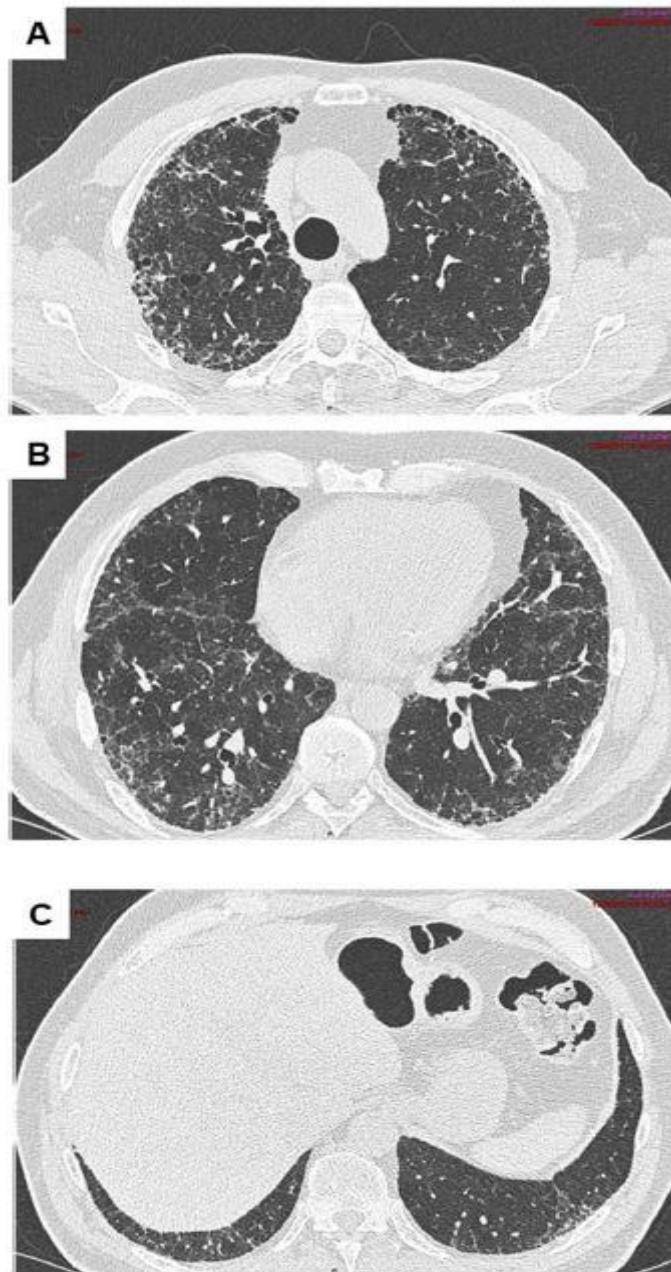
La catégorie indéterminée pour une PIC inclut aussi un sous-groupe de patients chez qui le scanner montre de discrètes réticulations sous-pleurales très limitées, sans signes certains de fibrose, faisant suspecter une PIC débutante. Les clichés acquis en procubitus et en apnée inspiratoire maximale confirment que les opacités sous-pleurales ne représentent pas des atélectasies gravito-dépendantes.

### *Aspects évocateurs d'un autre diagnostic*

Certaines atteintes fibrosantes du poumon sont évocatrices d'une FPI au plan clinique tout en étant associées à des images tomodensitométriques évocatrices d'un autre diagnostic.

### *Aspects tomodensitométriques associés aux exacerbations aiguës*

Les patients atteints d'exacerbations aiguës présentent au scanner des images d'opacités en verre dépoli pur bilatérales, éventuellement associées à des condensations, surajoutées aux images antérieures de fibrose (Fig. 1 cliché E).



**Figure 3.** Aspect tomodensitométrique indéterminé pour une pneumopathie interstitielle commune (PIC). Présence d'opacités réticulaires et de bronchectasies par traction, absence d'aspect en rayon de miel. La distribution des lésions n'est pas celle d'une PIC (absence de gradient apico-basal).

### **Recommandation 1**

Il est recommandé de retenir un diagnostic de FPI devant un aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune, incluant notamment un aspect en rayon de miel, dans un contexte clinique approprié, après élimination des autres causes de pneumopathie interstitielle commune.

## **Place de la biopsie pulmonaire**

### **Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale**

La décision de proposer une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale est laissée à l'appréciation des cliniciens à l'issue de la DMD, en tenant compte du risque de la biopsie [18,19], de l'âge, de l'existence de comorbidités, du stade, des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), de l'évolutivité de la PID, et des conséquences thérapeutiques éventuelles. Elle ne doit pas être réalisée en situation d'urgence chez un patient présentant une PID évolutive, ni après 75 ans (Tableau 4). La biopsie doit être réalisée et analysée par une équipe expérimentée [20]. Il est important de prélever des fragments multiples dans deux ou trois lobes différents.

La biopsie sous thoracoscopie est la méthode de référence. Son rendement serait de 92,7 %, sa sensibilité de 91 % et sa spécificité de 58 % [21].

Le risque iatrogène est relativement faible si la maladie est peu évoluée et si l'on exclut les biopsies réalisées en urgence. La mortalité hospitalière initiale est de 1,7 %, puis atteint 2,4 % et 3,9 % à 30 jours et 90 jours, respectivement [18]. Certains décès sont probablement dus à l'évolution de la maladie sous-jacente car la mortalité spécifiquement associée à la procédure est inférieure (moyenne 1,7 %). Aucun décès n'est observé dans de nombreuses études. Les autres complications observées incluent les exacerbations (moyenne 6,1 %), les saignements (0,8 %), les hémorragies sévères (0,2 %), les fuites aériennes prolongées (5,9 %), les infections respiratoires (6,5 %), les douleurs neuropathiques (4,5 %), et les retards de cicatrisation (3,3 %) [4].

### **Critères histopathologiques de pneumopathie interstitielle commune**

Le critère histopathologique caractéristique de PIC (Fig. 5) est la présence, à l'examen microscopique à faible grossissement, de plages disséminées (éparses) d'une fibrose dense qui désorganise l'architecture pulmonaire, prend souvent un aspect en rayon de miel microscopique, et alterne avec des plages de parenchyme préservé, ou dont l'atteinte est moins marquée [4]. L'atteinte prédomine au niveau du parenchyme sous-pleural et paraseptal. L'inflammation est habituellement légère. Les zones fibreuses sont principalement composées de dépôts denses de collagène, et comportent des foyers fibroblastiques.

## Cryobiopsie pulmonaire transbronchique

La cryobiopsie pulmonaire transbronchique est une alternative minimalement invasive à la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale [22], avec des indications comparables. Les complications principales sont le pneumothorax (9 %), les hémorragies endobronchiques (30 % dont 4,9 % d'hémorragies modérées à sévères) [21,23], une fuite d'air prolongée (2 %) [21]. Il existe un risque d'exacerbation de FPI, éventuellement fatale [22]. La mortalité à 30—60 jours est en moyenne de 0,7 % [21], mais supérieure dans certaines séries (2 % à 2,7 %) [4,24]. Les contre-indications sont centrées sur la prévention du risque hémorragique [22].

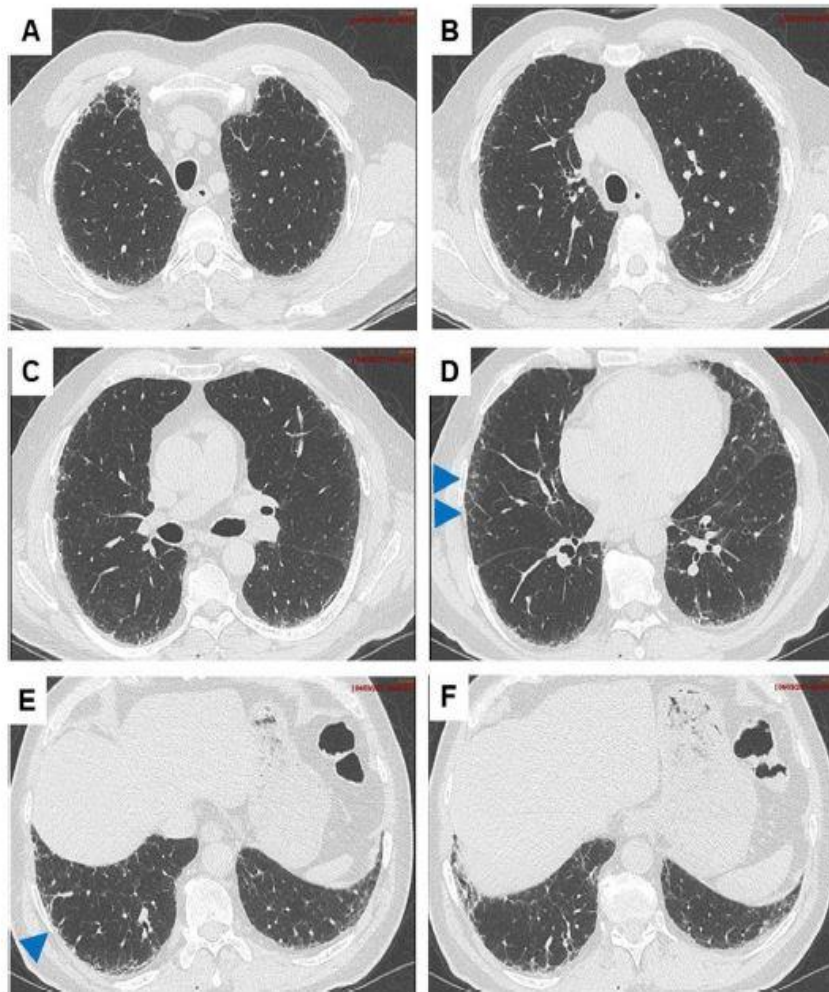
L'examen est réalisé en utilisant un bronchoscope rigide, sous couvert d'une analgosedation profonde, voire d'une anesthésie générale. La biopsie devrait ramener 3 à 5 fragments, mesurant environ 5 mm de diamètre chacun, prélevées en périphérie du parenchyme pulmonaire, mais à distance de la plèvre (> 1 cm). De tels échantillons permettent en général d'identifier les aspects caractéristiques d'une PIC [25].

Le rendement diagnostique moyen est de 83,7 %, la sensibilité et la spécificité étant de 87 % et 57 %, respectivement [21]. L'examen permet de poser un diagnostic précis dans 80 % des cas en moyenne [4]. Son apport diagnostique est comparable à celui de la biopsie chirurgicale [26]. La concordance entre les deux méthodes est élevée en cas de suspicion de FPI [24]. La cryobiopsie pulmonaire transbronchique est réservée aux centres entraînés à cette technique [4,21,24].

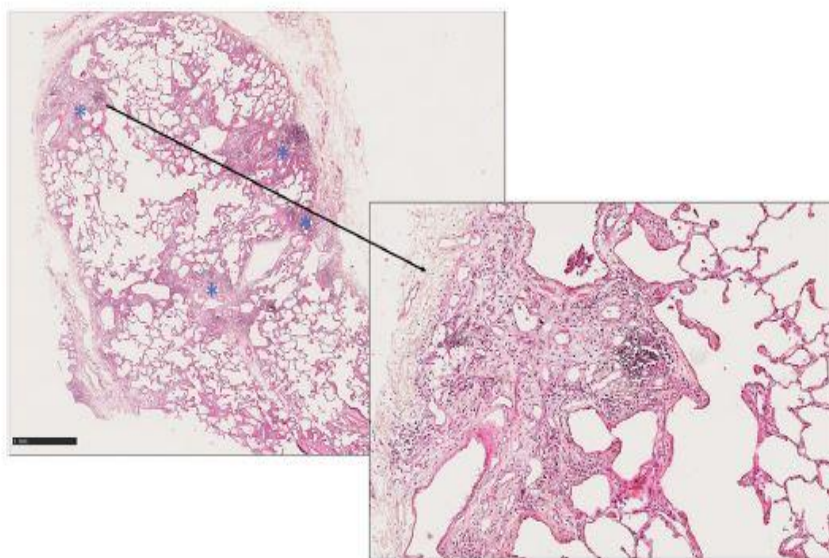
### Recommandation 2

Il est recommandé d'envisager une biopsie pulmonaire chez un patient pour lequel il persiste une incertitude importante sur le diagnostic de FPI au terme de la discussion multidisciplinaire, en particulier si l'aspect tomodensitométrique n'est pas celui d'une pneumopathie interstitielle commune (certaine ou probable).

- La décision de proposer une biopsie relève d'une discussion multidisciplinaire après évaluation du risque qui dépend notamment de l'âge, du retentissement fonctionnel de la maladie, de l'existence de comorbidités et de l'évolutivité de la pneumopathie interstitielle.
- La biopsie pulmonaire est habituellement réalisée par thoracoscopie, ou éventuellement par cryobiopsie dans certains centres.



**Figure 4.** Aspect tomodensitométrique indéterminé pour une pneumopathie interstitielle commune (PIC) évoquant une PIC débutante. Présence d'opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale (têtes de flèches), absence de signe incompatible avec ce diagnostic et d'aspect en rayon de miel.



**Figure 5.** Aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle commune certaine. Biopsie lobaire supérieure : petites excroissances fibreuses sous la plèvre et autour d'une cloison septale (astérisques). Cartouche : à plus fort grossissement il s'agit d'une matrice conjonctive jeune (non encore collagénisée), en présence matrice conjonctive jeune.



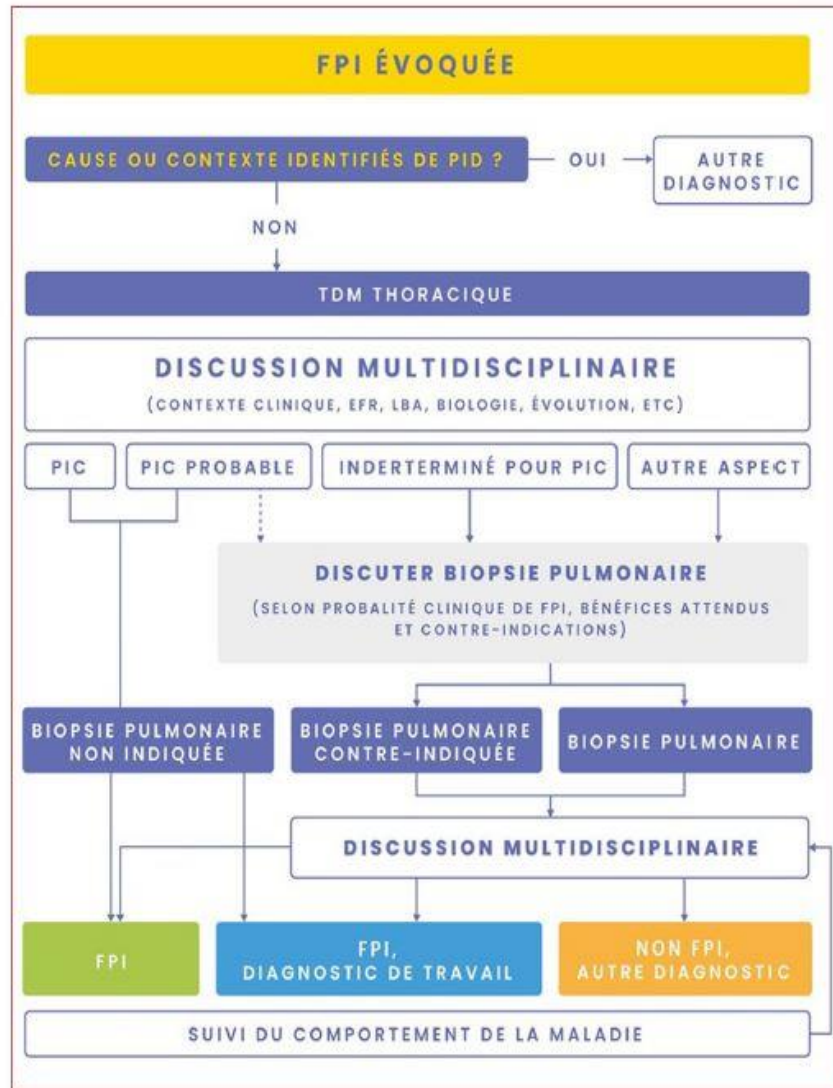
**Tableau 3** Recommandations techniques pour un bilan tomodensitométrique initial de pneumopathie interstitielle diffuse [4].

1. Examen sans injection de produit de contraste
2. Acquisition volumique du thorax avec sélection des paramètres suivants
  - Collimation inframillimétrique
  - Temps de rotation le plus court
  - Pitch le plus élevé
  - Adaptation du kilovoltage et milliampérage au morphotype du patient :  
Classiquement : 120 kV et  $\leq$  240 mAs ;
  - Bas kilovoltage avec ajustement du milliampérage chez les patients minces
  - Utilisation des techniques permettant de réduire les doses d'irradiation à l'acquisition (modulation automatisée du milliampérage)
3. Reconstruction de coupes fines ( $\leq$  1,5 mm)
  - Coupes contiguës ou chevauchées
  - Utilisation d'algorithmes de haute fréquence spatiale
  - Utilisation d'algorithmes de reconstruction itérative
4. Nombre d'acquisitions
  - Décubitus : fin d'inspiration profonde (volumique)
  - Décubitus : expiration (volumique ou séquentielle)
  - Précubitus : fin d'inspiration (volumique ou séquentielle)
5. Recommandations dosimétriques
  - 1–3 mSv (examens à dose « réduite »)
  - Proscrire les examens « ultra-basse dose » ( $<$  1 mSv)

## Diagnostic différentiel

Le diagnostic positif de la FPI nécessite l'exclusion des autres PID fibrosantes, de cause connue ou inconnue. Le diagnostic différentiel de la FPI se pose surtout avec la pneumopathie interstitielle non spécifique dans sa forme fibrosante, les autres PID idiopathiques, les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) fibreuses, les PID avec connectivite fruste, et les formes inclassables de PID idiopathique (Fig. 8) [27,28].

Ces affections sont évoquées sur les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, de l'imagerie et, si nécessaire, sur une enquête environnementale approfondie, la relecture des biopsies, une évaluation par un conseiller en environnement, une consultation spécialisée en pathologies professionnelles, et des questionnaires et listes standardisés (<http://maladies-pulmonaires-rares.fr/>). Des listes d'antigènes inhalés responsables de PHS et d'agents associés aux pneumopathies médicamenteuses peuvent être consultées sur Internet (voir <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/> ou <https://www.hplung.com/>; <http://www.pneumotox.com>). La recherche systématique de façons précipitées est peu rentable et n'est pas recommandée.



**Figure 6.** Algorithme diagnostique chez un patient suspect de fibrose pulmonaire idiopathique. FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; TDM : tomodensitométrie ; diagnostic provisoire de travail : voir sous-chapitre « Validation du diagnostic ».

### Recommandation 3

Chez un patient chez lequel une FPI est suspectée, il est recommandé de rechercher des arguments en faveur d'une cause déterminée de pneumopathie interstitielle diffuse, en particulier une exposition à des médicaments, à un antigène inhalé, à des particules minérales, une connectivite ou une vascularite systémique.

**Tableau 4** Contre-indications de la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale.

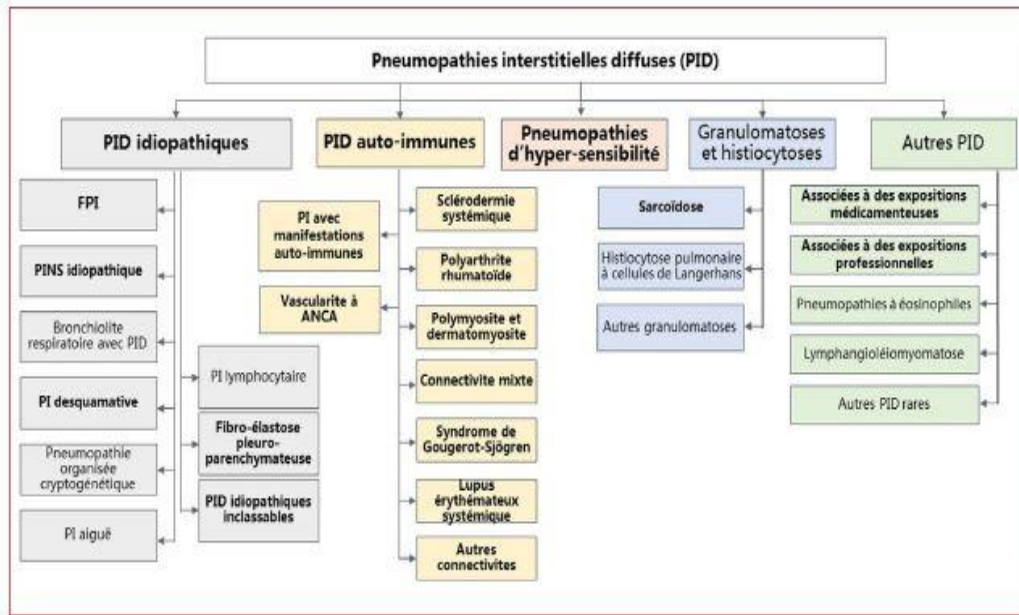
Aggravation rapide de la maladie (biopsie non programmée)  
 Faible réserve respiratoire (valeurs seuils de l'ordre de :  
 CVF < 60–70 %, DLco < 35–40 %)  
 Oxygénothérapie de repos  
 Hypertension pulmonaire  
 Comorbidités importantes ou multiples  
 Age physiologique > 75 ans  
 Immunodépression

CVF : capacité vitale forcée ; DLco : capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

		Aspect histopathologique				Biopsie non réalisée
		PIC	PIC probable	Indéterminé pour la PIC	Autre aspect	
Aspect au scanner thoracique	PIC	FPI	FPI	FPI	Non FPI	FPI
	PIC probable	FPI	FPI	FPI, diagnostic de travail**	Non FPI	FPI, diagnostic de travail**
	Indéterminé pour la PIC	FPI	FPI, diagnostic de travail**	À discuter en DMD*	Non FPI	À discuter en DMD*
	Autre aspect	À discuter en DMD*	Non FPI	Non FPI	Non FPI	À discuter en DMD*

Chaque situation doit être discutée en DMD. La situation d'un aspect de PIC au scanner et d'une biopsie pulmonaire disponible est théorique, une biopsie n'étant pas réalisée si l'aspect radiologique est celui d'une PIC ou d'une PIC probable.

**Figure 7.** Fibrose pulmonaire idiopathique : diagnostic de synthèse après exclusion d'une cause de fibrose (d'après Raghu, et al. [4], modifié). DMD : discussion multidisciplinaire ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune. \*Probabilité faible de FPI ou pneumopathie interstitielle diffuse inclassable, à évaluer selon probabilité clinique, et à ré-évaluer selon l'évolution. \*\*Si probabilité clinique élevée de FPI (dont homme > 60 ans ou femme > 70 ans), lavage broncho-alvéolaire compatible (s'il est réalisé), et à ré-évaluer selon l'évolution.



**Figure 8.** Principales pneumopathies interstitielles diffuses. Les pathologies habituellement fibrosantes figurent en caractères gras. ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PI : pneumopathie interstitielle ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique.

## Bilan biologique

Une PID avec aspect de PIC peut révéler une connectivité ou une vascularite. L'existence de signes extra-respiratoires et d'auto-anticorps évocateurs d'une connectivité est à rechercher, ce d'autant plus s'il s'agit d'une femme et/ou d'un sujet âgé de moins de 50 ans.

Seuls quelques biomarqueurs sont à rechercher systématiquement, les autres dosages étant réalisés au cas par cas en fonction de l'orientation clinique, ou s'il existe des anticorps antinucléaires (Tableau 5, Tableau 6) [4]. L'avis d'un spécialiste (p.ex. rhumatologue, médecin interniste, dermatologue) n'est généralement demandé que devant des signes d'appel. L'existence d'un auto-anticorps sans manifestation extra-respiratoire est possible au cours de la FPI, comme dans la population générale. L'apparition au cours de l'évolution de signes, symptômes ou anomalies sérologiques évocateurs d'une connectivité peut conduire à remettre en cause le diagnostic de FPI. Aucun biomarqueur n'est validé dans la FPI [4].

Dans le cadre des PID associées à une connectivité, l'atteinte pulmonaire est souvent une manifestation inaugurale, prédominante, voire isolée, expliquant le fait que les critères de diagnostic rhumatologique ne soient que partiellement satisfaits. Il a été proposé de désigner ces patients sous la dénomination « pneumopathie interstitielle associée à des manifestations auto-immunes » (*Interstitial Pneumo-nia with Autoimmune Features [IPAF]*) mais l'utilité clinique de cette définition de recherche reste à confirmer [29].

#### Recommandation 4

Chez un patient chez lequel une FPI est suspectée, il est recommandé de réaliser un bilan biologique dont la négativité étayera le diagnostic de FPI comportant :

- Anticorps anti-nucléaires (connectivites), anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, facteur rhumatoïde (polyarthrite rhumatoïde), anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (vascularites systémiques) ;
- Et, selon le contexte clinique, biologique et radiologique : anticorps spécifiques de la sclérodermie systémique (anti-centromères, anti-topoisomérase-1, anti-U3RNP), bilan de myosite (créatine phosphokinase, anticorps anti-synthétases et anticorps rares associés aux myosites), anticorps du syndrome de Gougerot-Sjögren (anti-SSA), recherche de précipitines orientée par la clinique.

#### Lavage broncho-alvéolaire

Le lavage broncho-alvéolaire [30] montre au cours de la FPI une augmentation des polynucléaires neutrophiles (> 3 %), voire des polynucléaires éosinophiles (> 1 %, mais habituellement inférieurs au taux des neutrophiles). Un profil lymphocytaire (> 30 %) fait évoquer un autre diagnostic que celui de FPI, notamment une PHS [31—33]. L'apport diagnostique du lavage broncho-alvéolaire est surtout important lorsque la présentation radiologique n'est pas celle de PIC, si une PHS chronique est envisagée [5,34], ou en cas d'exposition à l'amiante pour une étude minéralogique. La rentabilité diagnostique du rapport CD4/CD8 est faible et cet examen n'est pas utile pour le diagnostic de FPI.

#### Recommandation 5

Chez un patient chez lequel une FPI est suspectée, il est proposé de réaliser un lavage broncho-alvéolaire si l'aspect radiologique n'est pas celui d'une pneumopathie interstitielle commune, et si le risque lié à l'examen est estimé faible.

## Enquête génétique

Au moins 30 % des patients ayant une FPI sporadique ou familiale sont porteurs de variants génétiques associés à une augmentation du risque de fibrose pulmonaire. Ces variants génétiques sont associés à une augmentation du risque de fibrose, mais la présentation (le phénotype) de celle-ci est variable (FPI, mais également pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique, fibrose inclassable, PID associée à une connectivité, etc.) [35,36]. Une FPI chez un sujet jeune (avant 60 ans, et surtout avant 50 ans) fait rechercher une forme familiale ou génétique. La prise en charge dépend plus de la présentation de la maladie (FPI ou non, notamment) que des anomalies génétiques, raison pour laquelle les formes génétiques de fibrose pulmonaire restent qualifiées de FPI (donc « idiopathiques ») lorsque les critères diagnostiques en sont remplis. En d'autres termes, les variants génétiques sont considérés comme un facteur de risque plutôt que comme une cause.

On parle de fibrose pulmonaire familiale quand il existe au moins deux cas de fibrose pulmonaire dans une même famille [37]. Entre 2 % et 20 % des FPI sont familiales et la transmission semble suivre un mode autosomique dominant [37]. Au sein d'une famille atteinte, les PID sont plus fréquentes chez les hommes, les fumeurs, et les personnes plus âgées. Le profil évolutif des fibroses pulmonaires familiales est comparable à celui des formes sporadiques [36]

Les mutations du gène *TERT* sont les plus fréquentes et induisent des atteintes extra-respiratoires diverses [35]. Devant toute fibrose pulmonaire associée à une mutation de gènes associés aux télomères, on conseille aux patients d'éviter les toxiques respiratoires, hépatiques, et médullaires, en particulier le tabac. Les PID familiales de l'adulte jeune peuvent être dues à des mutations des gènes codant les protéines du surfactant. L'aspect radiologique le plus fréquent associe verre dépoli prédominant, épaissements septaux, kystes des régions supérieures des poumons, puis plus tardivement lésions en rayon de miel [38]. Les indications de la recherche de mutation sont indiquées au Tableau 7 [39].

### Recommandation 6

Chez un patient chez lequel une FPI est suspectée, il est recommandé de rechercher à l'interrogatoire la présence d'autres cas de pneumopathie interstitielle diffuse dans la famille, et de rechercher chez le patient la présence d'arguments cliniques et biologiques pour une cause génétique (âge < 50 ans ; anomalies hématologiques, hépatiques, ou cutanéomuqueuses).

**Tableau 5** Principaux examens complémentaires biologiques utiles lors du diagnostic de FPI.

Systématiques	
Numération formule sanguine Créatininémie Transaminases, gamma-glutamyl-transférase, phosphatases alcalines Anticorps anti-nucléaires (connectivites) Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, facteur rhumatoïde (polyarthrite rhumatoïde) Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles	
Selon le contexte	
Protéine C-réactive Autoanticorps spécifiques de connectivites : <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sclérodémie systémique : anticorps anti-Scl-70/topoisomérase-1, anti-centromère, anti-RNA polymérase III, anti-U1RNP, anti-Th/To, anti-PMscl, U3 RNP (fibrillarine), anti-Ku</li> <li>● Myosite : anticorps anti-ARNT-synthétase (anti-Jo1, et autres anticorps si disponibles), anti-MDA5, anti-Mi-2, anti-NXP2, anti-TIF1-γ, anti-SRP, anti-HMGCR, anti-SAE, anti-U1RNP, anti-PM/Scl75, anti-PM/Scl100, anti-Ku</li> <li>● Syndrome de Gougerot-Sjögren : anticorps anti-SSA/Ro (les anti-SSB/La sont peu utiles)</li> </ul> Précipitines si suspicion d'exposition antigénique Créatine phosphokinase Électrophorèse des protéines sanguines	
<small>HMGCR : 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase ; MDA5 : melanoma differentiation-associated protein 5 ; NXP2 : nuclear matrix protein 2 ; PM/Scl : polymyositis/scleroderma ; SAE : small ubiquitin-related modifier-activating enzyme ; SRP : signal recognition particle ; SSA : Sjögren's syndrome-related antigen A ; Th/To : ribonucléoprotéine Th/To ; TIF1-γ : transcriptional intermediary factor 1-γ ; U1RNP : ribonucléoprotéine U1.</small>	

**Tableau 6** Principaux examens complémentaires utiles lors du bilan diagnostique initial d'une suspicion de FPI en dehors du bilan biologique.

Systématiques	Scanner thoracique de haute résolution Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone Échographie-Doppler cardiaque
Parfois	Capacité pulmonaire totale, gazométrie artérielle en air au repos Test de marche de 6 minutes avec mesure de saturation percutanée en oxygène Formule cytologique sur lavage broncho-alvéolaire Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale ou cryobiopsie transbronchique
Selon le contexte	Recherche d'agents infectieux par lavage broncho-alvéolaire Reflux gastro-œsophagien : endoscopie digestive haute, pH-métrie Syndrome d'apnées du sommeil : polygraphie ventilatoire, polysomnographie Analyse génétique

## Validation du diagnostic

### Discussion multidisciplinaire

Le diagnostic de FPI est le résultat d'une synthèse des aspects clinique, radiologique, fonctionnel respiratoire, et éventuellement histopathologique, et il est porté à l'occasion d'une DMD. Celle-ci est réalisée idéalement en centre spécialisé, notamment dans les cas difficiles (centre de référence ou centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares[<http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr>], ou service de pneumologie expérimenté dans les PID).

**Tableau 7** Indication de la recherche de mutations des gènes associés aux télomères et au surfactant devant un patient ayant une pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique [39].

Recherche de mutation des gènes associés aux télomères
<p>Pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante idiopathique chez un sujet de plus de 40 ans et présentant l'un au moins des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse chez un sujet apparenté (fibrose familiale)</li><li>2. Antécédents personnels ou chez un apparenté de dyskératose congénitale, avec dystrophie unguéale, hyperpigmentation cutanée localisée et/ou leucoplasie orale</li><li>3. Antécédents personnels ou chez un apparenté d'anomalie hématologique compatible (thrombocytopénie, aplasie médullaire, myélodysplasie, leucémie aiguë, anémie d'origine centrale)</li><li>4. Antécédents personnels ou chez un apparenté d'anomalie hépatique compatible (NASH, cirrhose cryptogénique, hypertension portale)</li><li>5. Canitie précoce (avant 30 ans) et/ou familiale</li><li>6. Age entre 40 et 50 ans au diagnostic de la pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante (et absence de mutation des gènes associés au surfactant)<sup>a</sup></li><li>7. Projet de transplantation pulmonaire à court terme</li><li>8. Indication motivée par d'autres critères et validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à laquelle participe un généticien (ou un conseiller en génétique)</li></ol> <p>Les pneumopathies interstitielles familiales n'entrant pas dans les cas ci-dessus sont à discuter en RCP</p>
Recherche de mutation des gènes associés au surfactant
<p>PID fibrosante idiopathique chez un sujet présentant l'un au moins des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Moins de 50 ans au diagnostic de la pneumopathie interstitielle diffuse</li><li>2. Antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse chez un sujet apparenté (fibrose familiale) (et absence de mutation des gènes associés aux télomères si sujet de plus de 50 ans)<sup>a</sup></li><li>3. Indication motivée par d'autres critères et validée lors d'une RCP à laquelle participe un généticien (ou un conseiller en génétique)</li></ol> <p>Les pneumopathies interstitielles familiales n'entrant pas dans les cas ci-dessus sont à discuter en RCP</p>
<p>NASH: stéatohépatite métabolique. <sup>a</sup> Chez un patient remplissant à la fois les critères de recherche de mutation des gènes des télomères et du surfactant, notamment entre 40 et 50 ans, il est souhaitable de se concerter pour choisir dans quel ordre faire l'analyse génétique moléculaire. Le plus souvent débiter par l'analyse des gènes du surfactant avant 50 ans, puis des télomères si négatif et sujet de plus de 40 ans ; débiter par l'analyse des gènes des télomères après 50 ans.</p>

La DMD, « *gold standard* » de la décision diagnostique [4], diminue les incertitudes et les erreurs diagnostiques, permet de redresser les diagnostics de FPI portés par excès ou récusés à tort, améliore la reproductibilité des décisions et l'évaluation pronostique des cas difficiles [40]. Néanmoins, la pertinence des décisions prises en DMD est étroitement dépendante du niveau d'expertise des participants. La prise en charge thérapeutique est également discutée en DMD. Des réunions nationales sont disponibles pour les situations difficiles (<https://respifil.fr/professionnels/rcp-nationales/>).

### Concept de « diagnostic provisoire de travail » et « comportement clinique de la maladie »

Chez d'assez nombreux patients, on ne parvient pas à une certitude diagnostique, alors même qu'une décision diagnostique et thérapeutique est nécessaire. Dans ce cas, il est proposé de parler en DMD de « diagnostic provisoire de travail » de FPI, s'il n'y a pas de diagnostic différentiel plus probable [41,42]. Lorsque le diagnostic initial de FPI n'est pas formel, le constat d'une aggravation irréversible augmente la probabilité du diagnostic de FPI (Tableau 8) [27].



## Pneumopathies interstitielles diffuses inclassables

Aucun diagnostic précis ne peut être retenu au décours du bilan et de la DMD chez 12 % en moyenne des patients atteints de PID vus dans les centres experts [43,44]. Le pronostic est intermédiaire entre celui des patients atteints de FPI et de ceux ayant une PID d'une autre cause [43].

### Recommandation 8

Chez un patient chez lequel une FPI est suspectée, il est recommandé de fonder le diagnostic sur l'intégration de toutes les données disponibles au cours d'une discussion multidisciplinaire qui fait intervenir pneumologues, radiologues et anatomopathologistes expérimentés dans le domaine des pneumopathies interstitielles diffuses.

**Tableau 8** Pneumopathies interstitielles idiopathiques : classification selon la notion de « comportement clinique de la maladie » (d'après Travis et al. [27]).

Comportement clinique de la maladie	Objectif thérapeutique	Stratégie de suivi
Réversible (ex. nombreux cas de RB-ILD, certaines atteintes iatrogéniques)	Supprimer la cause potentielle	Observation à court terme (3 à 6 mois) pour confirmer la régression de la maladie
Réversible avec risque de progression (ex. PINS cellulaires, et certaines PINS fibreuses, DIP et POC)	Induire une réponse initiale puis ajuster le traitement au long cours	Observation à court terme pour confirmer la réponse au traitement Observation à long terme pour vérifier le maintien du bénéfice clinique
Stable avec maladie résiduelle (ex. certaines PINS fibreuses)	Maintenir le statut	Observation à long terme pour évaluer l'évolution de la maladie
Progression irréversible, avec possibilité de stabilisation (ex. certaines PINS fibreuses)	Stabiliser	Observation à long terme pour évaluer l'évolution de la maladie
Progression irréversible en dépit du traitement (ex. FPI, certaines PINS fibreuses,)	Ralentir la progression	Observation à long terme pour évaluer l'évolution de la maladie, discuter une transplantation ou un traitement palliatif

DIP : pneumopathie interstitielle desquamative ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; POC : pneumopathie organisée cryptogénique ; RB-ILD : *respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease*.

## Pronostic et suivi

### Évaluation initiale du pronostic

La maladie évolue habituellement de façon chronique progressive, avec un risque d'exacerbation aiguë. L'estimation du pronostic vital à 1, 2 et 3 ans peut être réalisée par le calculateur GAP (*Gender, Age, lung Physiology*) ou le score GAP basés sur l'âge, le sexe et le retentissement sur la fonction respiratoire

(<http://www.acponline.org/journals/annals/extras/gap/>)[45,46].

#### Recommandation 9

Chez un patient chez lequel une FPI est suspectée, il est recommandé de réaliser la discussion multidisciplinaire en coordination avec un centre de compétence ou de référence afin de faciliter la discussion des cas difficiles et l'accès à la recherche.

#### Recommandation 10

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé d'évaluer la capacité vitale forcée et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

#### Recommandation 11

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé d'évaluer également la capacité pulmonaire totale, la distance parcourue et la saturation pulsée en oxygène lors d'un test de marche de 6 minutes.

## Explorations fonctionnelles respiratoires

Les EFR permettent d'évaluer l'impact fonctionnel de la maladie et participent à l'évaluation pronostique. Les EFR montrent au repos un trouble ventilatoire restrictif, une diminution précoce de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) et du coefficient de transfert. La mesure de la PaO<sub>2</sub> au repos est assez longtemps normale. Les EFR à l'exercice montrent une réduction de l'aptitude à l'effort évaluée par la distance parcourue lors du test de

marche de 6 minutes (TM6) ou sur cycloergomètre, une diminution de la saturation percutanée en oxygène à l'exercice, et une hypoxémie à l'exercice.

### Examens de suivi et réévaluation du pronostic

Les examens utiles pour assurer le suivi des patients atteints de FPI sont indiqués dans le Tableau 9. Il est proposé de ne pas réaliser de scanner thoracique systématique plus d'une fois par an ; il s'agit alors d'un examen sans injection, basse dose, accordant une attention particulière à la recherche de complications fréquentes et ayant des conséquences sur la prise en charge, dont la contre-indication de la transplantation (cancer, infections). Il n'est pas légitime de le renouveler chez les patients dont l'état respiratoire ou les comorbidités ne permettraient pas de traiter une anomalie découverte au scanner. Il est légitime de le renouveler en cas de suspicion d'exacerbation aiguë de FPI, de modification clinique inexplicquée, de suspicion de cancer bronchique, et lors de l'évaluation pour transplantation pulmonaire.

Le rythme des consultations de suivi peut être de trois à six mois. Elles doivent être effectuées en centre spécialisé au moins annuellement, ou de façon plus rapprochée en cas de détérioration. Des consultations trimestrielles doivent être effectuées par le pneumologue traitant en alternance avec un centre spécialisé, préférentiellement dans le cadre d'un réseau de soins impliquant le médecin traitant.

Comme pour toute maladie chronique sérieuse, la rédaction de directives anticipées peut être utile. Le moment opportun pour aborder ce sujet varie d'un cas individuel à l'autre, et dépend de la sensibilité du patient, du médecin, et de ses proches à cette question.

La détérioration de la qualité de vie accompagne le déclin de la fonction pulmonaire. Le questionnaire *King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire* (KBILD) est l'un des plus utilisés actuellement, et il est validé en français [47].

**Tableau 9** Examens complémentaires préconisés au cours du suivi de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois	Si traitement antifibrosant : bilan biologique hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines)
Tous les 3 à 6 mois	Examen clinique Capacité vitale forcée Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
Tous les 6 mois à tous les ans	Test de marche de 6 minutes
Tous les ans	Scanner thoracique sans injection basse dose
Selon le contexte	Scanner thoracique avec injection d'agent de contraste Capacité pulmonaire totale Gazométrie artérielle en air Échographie-Doppler cardiaque

#### **Recommandation 12**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé d'évaluer le pronostic :

- Au diagnostic, par la mesure de l'intensité de la dyspnée, l'exploration fonctionnelle respiratoire (capacité vitale forcée, capacité de diffusion du monoxyde de carbone), le nadir de la saturation pulsée en oxygène lors du test de marche de 6 minutes, l'indice de masse corporelle, l'étendue de l'aspect en rayon de miel sur le scanner thoracique de haute résolution, l'existence de signes d'hypertension pulmonaire à l'échocardiographie, et à l'aide d'un score tel que le score GAP.
- Au cours du suivi, par l'évolution des symptômes, de la capacité vitale forcée, de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, du poids corporel, et éventuellement de l'existence de signes d'hypertension pulmonaire à l'échocardiographie, et/ou en cas d'aggravation de la fibrose sur le scanner thoracique.

#### **Recommandation 13**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé d'effectuer lors du suivi au minimum un examen clinique, une exploration fonctionnelle respiratoire comportant une mesure de la capacité vitale forcée et une mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone tous les trois à six mois, et un test de marche de 6 minutes tous les six à douze mois.

#### **Recommandation 14**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de réaliser un scanner thoracique sans injection au maximum une fois par an dans le cadre du suivi systématique.

#### **Recommandation 15**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de réaliser un scanner thoracique en cas de suspicion d'exacerbation aiguë de FPI, de modification clinique inexpliquée, de suspicion de cancer bronchique, et en cas d'évaluation pour transplantation pulmonaire.

#### **Recommandation 16**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé d'accorder une attention particulière à la recherche de cancer bronchopulmonaire lorsqu'un scanner thoracique est réalisé.

#### **Recommandation 17**

Il est proposé de demander aux patients ayant un diagnostic confirmé de FPI s'ils ont rédigé des directives anticipées pour préciser leurs souhaits concernant leur fin de vie, et/ou s'ils souhaitent aborder ce sujet ou être accompagnés pour les établir.

### **Traitements médicaux de la FPI à visée antifibrosante Pirfénidone**

La pirfénidone<sup>1</sup> produit un effet antifibrosant en limitant la production de facteurs de croissance profibrosants, dont le tumor growth factor- $\beta$ -1, avec comme conséquence une

---

<sup>1</sup>Esbriet© : laboratoire Roche - 30 cours de l' île Seguin - 92650Boulogne-Billancourt.

inhibition de la prolifération des fibroblastes, la différenciation des myofibroblastes, la synthèse de collagène et de fibronectine, et la production de matrice extra-cellulaire [48]. Elle présente en outre des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes [48].

## **Efficacité**

Dans les essais contrôlés randomisés (ECR) multicentriques de phase III CAPACITY-1 et -2 [49], les patients éligible avaient une capacité vitale forcée (CVF)  $\geq 50$  % et une DLco  $\geq 35$  % de la valeur théorique. L'analyse groupée des deux études a montré la supériorité de la pirfénidone à 2 403 mg/j sur le placebo en termes [49] de déclin de la CVF après 72 semaines de traitement, du pourcentage de patients ayant une dégradation de la CVF  $\geq 10$  %, de la distance moyenne parcourue au TM6, et de la durée de survie sans progression définie par la survenue d'une baisse confirmée  $\geq 10$  % de la CVF théorique, d'une baisse confirmée  $\geq 15$  % de la DLco théorique, ou du décès.

Un autre ECR de phase III en double insu contre placebo, l'étude ASCEND, a comparé l'effet de la pirfénidone (2 403 mg/j) à celui du placebo pendant 52 semaines [50]. Il a été observé sous pirfénidone une baisse de 47,9 % de la proportion de patients ayant une diminution  $\geq 10$  % de la CVF ou qui étaient décédés, une augmentation relative de 132,5 % de la proportion de patients sans diminution de la CVF, une réduction du déclin de la distance parcourue au TM6, et une amélioration significative de la survie sans progression.

Les analyses groupées des essais CAPACITY et ASCEND (1247 patients) ont montré que, comparativement au placebo, la pirfénidone diminue de 48 % le risque relatif de décès (HR 0,52 ;  $p = 0,01$ ), tant en termes de décès de toute cause que de décès par FPI, diminue de 43,8 % la proportion de patients décédés ou ayant une baisse  $\geq 10$  % de la CVF théorique, diminue de 48 % le risque relatif d'hospitalisation non programmée urgente pour cause respiratoire, et ralentit la progression de la maladie (définie par la survenue d'une baisse  $\geq 10$  % de la CVF, d'une diminution  $\geq 50$  m de la distance parcourue au TM6, d'une hospitalisation pour une cause respiratoire, ou du décès) [51—53].

L'effet de la pirfénidone semble se maintenir à long terme [54,55]. Une analyse des données groupées de survie des patients inclus dans les essais et celles des patients ayant des critères d'éligibilité identiques suivis dans une base de données hospitalière a suggéré que, comparativement aux meilleurs soins usuels, la pirfénidone prolonge la survie moyenne de près de 2,5 ans (8,7 vs. 6,2 ans) [56]. Une étude observationnelle prospective multicentrique a montré qu'après 12 semaines de traitement la pirfénidone diminue de 34 % en moyenne la toux évaluée objectivement [57].

## **Sécurité d'emploi et tolérance**

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents sous pirfénidone sont digestifs (nausées, dyspepsie, diarrhée, anorexie), et à type de fatigue, vertiges, manifestations cutanées (photosensibilité, éruptions) [54,55,58—61]. Ils sont presque toujours d'intensité faible à modérée et rarement cause d'arrêt du traitement. L'élévation des transaminases ( $> 3$  fois la limite supérieure de la normale) concerne 2,7 % patients, avec une incidence ajustée de 1,7

pour 100 patients-années d'exposition [58]. Dans l'étude prospective multicentrique PASSPORT [55,60] chez 1009 patients traités par pirfénidone pendant une durée médiane de 442 jours, un EI émergent sous traitement est survenu chez 73,4 % des patients (nausées : 20,6 % des patients ; fatigue : 18,5 %). Les EI émergents sous traitement ont été à l'origine d'un arrêt du traitement chez 28,7 % des patients après un délai médian de 99,5 jours. Les arrêts de traitement étaient moins fréquents lorsque la posologie de pirfénidone était ajustée à la tolérance.

### **Modalités d'utilisation**

En France, la pirfénidone dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis le 28 février 2011 dans la FPI légère à modérée ( $CVF \geq 50\%$  et  $DLco \geq 30\%$ ), à la dose conseillée de 2 403 mg/j (1 comprimé de 801 mg ou 3 comprimés de 267 mg  $\times$  3 par jour, administrés conjointement à un aliment). Il faut éviter les inhibiteurs du CYP1A2 (fluvoxamine, jus de pamplemousse) ainsi que les inducteurs enzymatiques (tabac, oméprazole), qui diminuent l'efficacité du traitement. Des conseils pratiques facilitent beaucoup l'acceptation, la tolérance et l'observance du traitement (Tableau 10) [62]. La prise en charge des EI digestifs et cutanés repose sur la diminution des doses, l'ajustement de la dose, l'arrêt temporaire du traitement, et l'utilisation de traitements symptomatiques.

En octobre 2020, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé française a publié une alerte indiquant que « Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été récemment signalés avec ESBRIET (pirfénidone), dont certains d'issue fatale ». Un bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine) doit être réalisé avant l'initiation d'un traitement par ESBRIET (pirfénidone). Par la suite, un bilan doit être réalisé mensuellement pendant les 6 premiers mois de traitement puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement.

### **Nintédanib**

Le nintédanib ésilate<sup>2</sup> est un inhibiteur de tyrosine-kinases impliquées dans la fibrose pulmonaire, dont celles associées aux récepteurs du *platelet derived growth factor* (PDGF), du *fibroblast growth factor* (FGF), et du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) [63]. Il modifie la biologie des fibroblastes des patients atteints de FPI (prolifération, migration, différenciation en myofibroblastes, sécrétion de la matrice extracellulaire) [63,64].

### **Efficacité**

L'ECR de phase II TOMORROW a montré qu'à la dose de 150 mg  $\times$  2/jour, le nintédanib est associé, après 12 mois de traitement et comparativement au placebo, à un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire évaluée par la CVF, à une diminution de l'incidence des exacerbations aiguës et à une stabilisation de la qualité de vie évaluée par le score respiratoire de l'hôpital Saint-George [65].

---

<sup>2</sup>Ofev© : laboratoire Boehringer Ingelheim France - 104 Avenue de France, 75013 Paris.

**Tableau 10** Conseils de prévention et de prise en charge des événements indésirables associés au traitement par la pirféridone (d'après Costabel et al., modifié) [62].

**Administration et adaptations posologiques**

Absorber les comprimés avec des aliments, en adaptant les prises aux habitudes alimentaires ; en cas de nausées associées, la prise du matin peut être diminuée ou retardée  
Le repas principal de la journée peut être associé à la prise de 801 mg au maximum, les autres prises (267 ou 534 mg) étant associées à des collations secondaires (la prise sera si possible de 1 602 mg par jour au minimum, répartis en 3 prises)  
Le démarrage du traitement comprend une phase d'augmentation progressive des doses par paliers successifs (jusqu'à la dose d'entretien quotidienne recommandée de 2 403 mg/j) sur 14 jours, voire 4 semaines si nécessaire  
Envisager un arrêt temporaire du traitement si les symptômes ne s'amendent pas après la diminution des doses  
La ré-augmentation des doses après un arrêt temporaire peut être plus progressive qu'au départ  
Toutes les décisions relatives au traitement doivent être prises en concertation avec le patient et dans l'optique d'un équilibre entre les objectifs d'efficacité et de qualité de vie  
Mesures complémentaires visant à prendre en charge les EI digestifs

Les agents prokinétiques et les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utiles  
Mesures complémentaires visant à prévenir et à prendre en charge les EI cutanés

**Prévention des photosensibilisations**

Éviter/limiter l'exposition solaire autant que possible, notamment en milieu de journée, fin d'après-midi et durant les périodes très ensoleillées ; ne pas oublier que les UVA peuvent traverser la couche nuageuse et le vitrage des voitures  
Éviter l'exposition solaire pendant quelques heures après le repas au cours duquel la pirféridone a été prise  
Se protéger du soleil par le port de vêtements couvrants, chapeaux à larges bords, lunettes de soleil, chemises à manches longues et pantalons longs, de gants pour les activités de plein air et la conduite automobile  
Appliquer fréquemment et soigneusement sur les zones exposées des écrans solaires à indice de protection élevé contre les UVA et UVB

**Prise en charge des éruptions cutanées**

En cas d'éruption cutanée, diminuer la dose de pirféridone ; en cas de persistance de l'éruption après 7 jours, interrompre le traitement pendant 15 jours, puis le réintroduire très progressivement après la disparition des symptômes  
Si les éruptions sont en rapport avec un mécanisme allergique, le traitement par la pirféridone doit être définitivement arrêté

EI : événement indésirable ; UV : ultra-violet.

Les études INPULSIS-1 et -2 de phase III, ayant inclus 1066 patients au total, ont comparé le nintédanib (150 mg × 2/j) au placebo pendant 52 semaines [66], chez des patients atteints de FPI et ayant une CVF ≥ 50 % de la théorique et une DLco comprise entre 30 % et 79 % de la théorique. N'étaient pas éligibles les patients à haut risque hémorragique, et ceux ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable. La pente du taux de déclin annuel de la CVF était significativement moins importante avec le nintédanib qu'avec le placebo, avec une différence moyenne de 109,9 ml/an ( $p < 0,001$ ) [66]. Le délai jusqu'à la première exacerbation aiguë de FPI diagnostiquée par les investigateurs, et le score de Saint-George étaient significativement différents entre les groupes dans l'essai INPULSIS-2, mais pas dans l'essai INPULSIS-1. En revanche l'analyse groupée des deux essais en ce qui concerne les exacerbations aiguës suspectées ou confirmées par un comité d'adjudication a montré une diminution significative des événements sous nintédanib (HR : 0,32 ;  $p = 0,001$ ). En termes de mortalité, l'analyse a suggéré une tendance nonsignificative en faveur du nintédanib (HR : 0,70 ;  $p = 0,14$ ).

Une analyse des données groupées d'INPULSIS-1 et -2 n'a pas montré de variations significatives de l'efficacité du nintédanib dans des sous-groupes prédéfinis [67,68]. L'effet du nintédanib était indépendant de la présence ou non d'emphysème [69].



L'analyse des données groupées des essais TOMORROW et INPULSIS a montré une tendance non significative à la diminution de la mortalité de toute cause (HR : 0,70 ;  $p = 0,095$ ) et de la mortalité d'origine respiratoire (HR : 0,62 ;  $p = 0,078$ ) [70]. L'étude d'extension en ouvert INPULSIS-ON a suggéré le maintien de l'effet thérapeutique à moyen terme [71].

Un ECR exploratoire de phase IIIb a suggéré sous nintédanib une moindre progression de la fibrose pulmonaire radiologique [72]. Des études observationnelles vont dans le même sens que ceux des ECR présentés ci-dessus.

### **Sécurité d'emploi, tolérance**

Dans les essais publiés, les principaux EI associés au nintédanib étaient digestifs et dose-dépendants : diarrhée (> 60 % des patients), nausées (> 20 %) et vomissements, élévation des transaminases [65,66]. La plupart étaient d'intensité légère ou modérée et ont conduit à un arrêt définitif du traitement dans moins de 5 % des cas. Le profil de tolérance était stable à long terme [70,71,73], et comparable dans les études observationnelles.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre nintédanib et placebo en termes d'incidence des événements cardiovasculaires majeurs, d'infarctus du myocarde et de cardiopathies ischémiques [74].

### **Modalités d'utilisation**

Le nintédanib bénéficie d'une AMM en France dans le traitement de la FPI depuis le 16 janvier 2015, et est remboursé dans les formes « légères à modérées » (CVF  $\geq 50$  % et DLco  $\geq 30$  %) de la FPI. La dose recommandée est de 150 mg deux fois par jour, en deux prises espacées de 12 h, associées à l'alimentation.

Le problème des EI digestifs, notamment des diarrhées, est gérable en pratique par une stratégie associant information, diminution des doses (100 mg deux fois par jour), voire arrêt temporaire du nintédanib, et traitement symptomatique (réhydratation, traitement antidiarrhéique, antiémétique ; Tableau 11) [75]. Les enzymes hépatiques doivent être dosées avant le début du traitement puis périodiquement pendant son administration. Le nintédanib doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque accru d'hémorragie (antécédents hémorragiques, double anti-agrégation plaquettaire, traitement anticoagulant) ou de perforation gastro-intestinale.

### **En pratique**

La comparaison des principales caractéristiques pratiques de la pirfénidone et du nintédanib apparaît au Tableau 12. Le traitement antifibrosant (par l'une ou l'autre molécule) améliore la survie des patients [76—80]. En situation d'échec ou d'intolérance des médicaments approuvés, il est important d'adresser les patients aux centres de référence et de compétence pour envisager une inclusion dans les études. L'association pirfénidone—nintédanib n'est pas recommandée en dehors d'un ECR. Elle est actuellement à l'étude dans le cadre de l'essai PROGRESSION-IPF. La plupart des équipes arrêtent temporairement le traitement

antifibrosant un peu avant et jusqu'à trois semaines environ après une intervention chirurgicale majeure programmée pour éviter tout risque de problèmes de cicatrisation. Cependant, à ce jour, les complications de ce type n'ont pas été décrites en post-transplantation, et il est actuellement admis de poursuivre le traitement antifibrosant jusqu'à la greffe.

### **Quand débiter le traitement ?**

La plupart des experts débutent le traitement antifibrosant dès que le diagnostic de FPI est confirmé. Même chez les patients ayant une fonction pulmonaire préservée, la maladie s'aggrave irrémédiablement, à la même vitesse, et les traitements ont le même bénéfice sur le déclin de la CVF[67,81,82]. Cependant, l'effet du traitement sur la détérioration de la qualité de vie et l'aggravation de la dyspnée survient chez les patients dont la maladie s'accompagne d'une restriction fonctionnelle, ce qui peut participer à la décision thérapeutique [67,81]. Chez les patients asymptomatiques, ou ceux dont la fonction respiratoire est préservée au diagnostic, un temps d'observation initial avant le démarrage du traitement est parfois proposé car, à ce stade, les EI associés aux traitements peuvent dépasser leurs bénéfices cliniques.

Les données disponibles suggèrent que l'efficacité du traitement serait comparable chez les patients dont la CVF est  $< 50\%$  de la théorique et/ou la DLco  $< 30\%$  de la théorique[83].

Le choix du traitement de première intention (pirfénidone ou nintédanib) tient compte de la tolérance, des interactions médicamenteuses, et des comorbidités. L'expérience du clinicien et la préférence du patient informé du bénéfice attendu (y compris pour la dyspnée et la qualité de vie) et des EI éventuels des traitements interviennent également dans la décision.

#### **Recommandation 18**

Chez un patient présentant un diagnostic confirmé de FPI légère à modérée (définie par une capacité vitale forcée  $\geq 50\%$  de la valeur théorique et une capacité de diffusion du monoxyde de carbone  $\geq 30\%$ ), il est recommandé de proposer un traitement par antifibrosant (pirfénidone ou nintédanib).

- Ce traitement doit être instauré et surveillé par un pneumologue expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la FPI et nécessite une surveillance régulière de la tolérance clinique et de la biologie hépatique ;
- Le patient ne doit pas fumer pendant le traitement par pirfénidone.

#### **Recommandation 19**

Il est recommandé de traiter la FPI dès que le diagnostic est établi, en tenant compte de l'évaluation individuelle du bénéfice escompté et des risques du traitement.

**Tableau 11** Conseil de prise en charge des événements indésirables associés au traitement par nintédanib (d'après Corte et al., modifié [75]).

Diarrhée
4–6 selles quotidiennes supplémentaires ou perfusion IV < 24 heures absence de retentissement sur les activités de la vie courante Administer un traitement antidiarrhéique (ex. lopéramide, racécadotril) adapté à l'état clinique Administer un traitement protecteur (diosmectite, 3 g per os avant chaque repas)
Si la diarrhée persiste 8 jours consécutifs malgré une prise en charge optimale – Diminuer la dose à 100 mg × 2/jour ou interrompre le traitement jusqu'à la rémission (< 4 selles supplémentaires/jour)- – La durée maximale admissible d'interruption temporaire du traitement est de 4 semaines, le traitement étant repris à la posologie réduite de 100 mg × 2/jour – Une ré-augmentation de la dose est possible dans les 4 semaines suivant la réduction de dose
Si la diarrhée persiste/réapparaît pendant ≥ 8 jours consécutifs en dépit de doses réduites et d'un traitement symptomatique ou prophylactique optimal- – Interrompre le nintédanib et poursuivre la surveillance selon les modalités prévues
Plus de 6 selles supplémentaires par jour ou incontinence anale ou perfusion IV ≥ 24 heures ou nécessitant une hospitalisation ou causant une altération des activités de la vie courante Interrompre le traitement par nintédanib et administrer un traitement antidiarrhéique adapté à l'état clinique jusqu'à la rémission (< 4 selles supplémentaires/jour)
Envisager la reprise du traitement à la posologie réduite de 100 mg × 2/jour
Si la diarrhée persiste/réapparaît pendant ≥ 8 jours consécutifs en dépit de doses réduites et d'un traitement symptomatique ou prophylactique optimal- – Interrompre le nintédanib et poursuivre la surveillance selon les modalités prévues
Concentrations ASAT ou ALAT [≥ 3 × ; < 5 ×] LSN Diminuer la posologie à 100 mg × 2/jour ou interrompre le nintédanib
Nouveaux dosages de ASAT, ALAT, ± phosphatases alcalines, bilirubine totale, éosinophiles après – 48–72 heures, – 1 semaine environ, – 2 semaines environ
Si ASAT et ALAT < 3 × LSN après 2 semaines- – Envisager le retour à la posologie de 150 mg × 2/jour si le nintédanib était administré à dose réduite- – Reprendre le nintédanib à la posologie réduite de 100 mg × 2/jour s'il avait été interrompu ; une éventuelle réescalade de dose est laissée à l'appréciation du clinicien- – Continuer la surveillance des transaminases toutes les 2 semaines pendant 8 semaines
Si ASAT et ALAT ≥ 3 × LSN après ≥ 2 semaines- – Interrompre définitivement le traitement par nintédanib
Concentrations ASAT ou ALAT [≥ 5 × ; < 8 ×] LSN Interrompre le traitement par nintédanib

Nouveaux dosages de ASAT, ALAT, ± phosphatases alcalines, bilirubine totale, éosinophiles après

- 48–72 heures,
- 1 semaine environ,
- 2 semaines environ

Si ASAT et ALAT < 3 × LSN après 2 semaines-

- Reprendre le nintédanib à la posologie réduite de 100 mg × 2/jour ; une éventuelle ré-augmentation de la dose est laissée à l'appréciation du clinicien-
- Continuer la surveillance des transaminases toutes les 2 semaines pendant 8 semaines

Si ASAT et ALAT ≥ 3 × LSN après ≥ 2 semaines-

- Interrompre définitivement le traitement par nintédanib

Concentrations ASAT ou ALAT ≥ 8 × LSN ou signes d'atteinte hépatique sévère

Interrompre définitivement le traitement par nintédanib

Poursuivre la surveillance associant bilans biologiques (examens biochimiques et hématologiques de routine, TSH, sérologies) et échographies abdominales

ALAT alanine aminotransférases ; ASAT : aspartate aminotransférases ; LSN : limite supérieure de la normale ; TSH : *thyroid stimulating hormone*.

**Tableau 12** Pirfénidone et nintédanib : synthèse pour la pratique.

	Pirfénidone <sup>a</sup>	Nintédanib <sup>a</sup>
Indication	FPI confirmée avec CVF $\geq$ 50 % et DLco $\geq$ 30 %	FPI confirmée avec CVF $\geq$ 50 % et DLco $\geq$ 30 %
Critères diagnostiques de FPI dans les essais	Stricts	Patients ayant des critères de PIC possible, avec bronchectasies par traction sans rayon de miel et sans confirmation histopathologique
Critère de jugement principal	Déclin de la CVF	Pente de déclin de la CVF
Critères secondaires	TM6 Mortalité de toute cause à 1 an (analyse groupée) Toux	Exacerbations aiguës (adjudiquées) Qualité de vie (CVF < 70 %)
Tolérance	Nausées, troubles digestifs Photosensibilité Fatigue, troubles du sommeil Amaigrissement	Diarrhée Nausées Amaigrissement
Dose recommandée	3 comprimés à 801 mg ou 9 comprimés à 267 mg/j en trois prises en cours de repas	2 gélules à 150 mg/j en cours de repas
Surveillance	Bilan hépatique (ex : avant traitement, puis tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois).	Bilan hépatique (ex : avant traitement, puis tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois).
Prescription	Pneumologue hospitalier Médicament d'exception	Pneumologue hospitalier Médicament d'exception
SMR	Modéré	Modéré
ASMR	Mineure (ASMR IV)	Mineure (ASMR IV)
AMM	28 février 2011	16 janvier 2015
Interactions principales	Inhibiteurs du CYP1A2 : fluvoxamine (contre-indiquée), jus de pamplemousse, ciprofloxacine, amiodarone, propafénone Autres inhibiteurs du CYP : fluoxétine, paroxétine, chloramphénicol Inducteurs du CYP1A2 (ou autres CYP) : tabac, oméprazole <sup>b</sup> , rifampicine	Inhibiteurs de la P-gp : kétoconazole, érythromycine, ciclosporine Inducteurs de la P-gp : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne Pirfénidone

Contre-indications	Hypersensibilité/angioedème à la pirfénidone Traitement par fluvoxamine Insuffisance hépatique ou rénale sévère Tabac fortement déconseillé Cirrhose Child-Pugh C Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) Prudence en cas de cirrhose Child-Pugh A ou B ou d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30–50 ml/min)	Hypersensibilité au nintédanib ou au soja Éviter si traitement anticoagulant, traitement antiagrégant plaquettaire à forte posologie, risque hémorragique, ou cardiopathie ischémique Cirrhose Child-Pugh B ou C Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
Résumé des caractéristiques du produit	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_fr.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_fr.pdf</a>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_fr.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_fr.pdf</a>

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; CVF : capacité vitale forcée ; DLco : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; P-gp : p-glycoprotéine ; SMR : service médical rendu ; TM6 : test de marche de 6 minutes.

<sup>a</sup> Pour une information plus complète, voir le résumé des caractéristiques du produit.

<sup>b</sup> Les autres inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés.

## Traitements à visée antifibrosante non recommandés

Une conclusion défavorable a été émise à l'encontre de nombreux agents évalués dans le traitement antifibrosant des patients atteints de FPI, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'un excès de risque d'EI [3]. Une corticothérapie orale ne dépassant pas 10 mg par jour de prednisone est parfois proposée pour son effet sur la toux lorsqu'elle est invalidante [84]. La corticothérapie à posologie élevée est proposée en cas d'exacerbation aiguë [5].

L'essai randomisé INSTAGE a évalué l'effet de l'association du nintédanib au sildénafil, comparativement au nintédanib seul, chez des patients ayant une FPI et une DLco  $\leq$  35 % de la valeur théorique, et n'a pas montré de différence significative du score de Saint-George à 12 semaines ni de dyspnée [85].

#### **Recommandation 20**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de ne pas débuter un traitement par corticoïdes oraux (avec ou sans immunosuppresseur) en dehors du traitement d'une exacerbation aiguë de fibrose ou du traitement symptomatique de la toux (voir recommandations 27 et 34).

#### **Recommandation 21**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de ne pas débuter les traitements suivants :

- Trithérapie prednisone - azathioprine - N-acétylcystéine ;
- Traitement antivitamine K oral, en dehors d'une indication reconnue notamment cardiovasculaire (il n'y a pas de donnée disponible concernant les anticoagulants oraux directs au cours de la FPI) ;
- Ambrisentan, riociguat même en présence d'une hypertension pulmonaire.

### **Transplantation pulmonaire**

La transplantation pulmonaire améliore la survie des patients atteints de FPI à un stade avancé [86], même si les résultats sont moins bons que dans la mucoviscidose ou l'hypertension pulmonaire (HTP). Un consensus international [87] (Tableau 13) propose de réaliser l'évaluation en centre spécialisé de façon précoce.

L'âge par lui-même ne constitue pas une contre-indication à la transplantation [87]. La limite d'âge de 65 ans environ (âge physiologique) est relative et doit tenir compte des comorbidités. Entre 65 et 70 ans, la transplantation peut s'envisager en l'absence de comorbidités significatives. Le choix entre transplantation mono pulmonaire ou bipulmonaire n'est pas univoque. Par rapport à la transplantation mono pulmonaire, la transplantation bipulmonaire présente l'avantage d'un meilleur résultat fonctionnel, est associée à un taux plus faible de

décès par cancer, mais comporte un risque plus élevé de dysfonction primaire du greffon, sans différence significative de survie à long terme entre les deux techniques [88].

Il existe en France une procédure de transplantation en super urgence en cas d'insuffisance respiratoire aiguë. Une oxygénation extracorporelle peut être utilisée dans cette attente. Un patient non évalué préalablement par une équipe de transplantation ne pourra pas être transplanté en urgence ou super-urgence en cas d'aggravation aiguë. Une mutation sur un des gènes associés aux télomères augmente le risque de mortalité après transplantation pulmonaire, qui n'est toutefois pas contre-indiquée, mais le surcroît de risque doit être évalué et communiqué au patient.

Une HTP est très fréquente lors de l'évaluation pré transplantation. Ni sa présence ni sa sévérité ne sont associées à une mortalité accrue après la transplantation. L'HTP doit être considérée comme un argument en faveur de la transplantation et non pas comme une contre-indication [87], mais l'évaluation de la fonction cardiaque droite est essentielle lors du bilan pré transplantation.

#### **Recommandation 22**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de l'informer précocement de la possibilité de la transplantation pulmonaire, sauf contre-indication évidente à ce traitement.

#### **Recommandation 23**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de le faire évaluer précocement dans un centre de transplantation pulmonaire, sauf contre-indication évidente à ce traitement.

#### **Recommandation 24**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et âgé de moins de 65 ans, il est recommandé d'envisager une transplantation pulmonaire dans les formes graves ou en cas d'aggravation de la maladie.

- Entre 65 et 70 ans, ce traitement peut être envisagé en l'absence de comorbidité jugée significative par un centre de transplantation.

### Recommandation 25

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de rechercher des arguments cliniques et biologiques en faveur d'une fibrose pulmonaire familiale ou génétique lors du bilan prétransplantation pulmonaire.

## Autres traitements médicaux

### Vaccinations

Il n'existe aucune étude spécifique concernant la pratique de ces vaccinations dans le contexte de la FPI. Malgré l'absence de preuve, les vaccinations disponibles contre les agents infectieux respiratoires sont conseillées.

### Recommandation 26

Il est recommandé de conseiller aux patients ayant un diagnostic confirmé de FPI d'être vaccinés contre le virus de la grippe, le pneumocoque, et le SARS-CoV-2, selon les schémas vaccinaux en vigueur.

**Tableau 13** Fibrose pulmonaire idiopathique/pneumopathies interstitielles diffuses : indications de la transplantation pulmonaire (d'après Weill et al. [87]).

Quand adresser en centre de transplantation ?	Quand inscrire sur liste d'attente ?
Histologie de PIC ou PINS fibrosante, quelle que soit l'EFR CVF < 80 % ou DLco < 40 % Dyspnée ou limitation fonctionnelle attribuable à la maladie Nécessité d'une oxygénothérapie même à l'exercice	Déclin de la CVF $\geq$ 10 % en 6 mois (un déclin $\geq$ 5 % est associé à un mauvais pronostic et pourrait justifier une inscription) Déclin de la DLco $\geq$ 15 % en 6 mois Désaturation < 88 % ou distance < 250 m en 6 minutes, ou diminution > 50 m au TM6 en 6 mois HTP au cathétérisme cardiaque droit ou à l'échocardiographie
Pour les PID inflammatoires, absence d'amélioration de la dyspnée, des besoins en oxygène et/ou de la fonction pulmonaire sous traitement médical	Hospitalisation pour aggravation respiratoire, pneumothorax ou exacerbation aiguë

CVF : capacité vitale forcée ; DLco : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; HTP : hypertension pulmonaire ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; TM6 : test de marche de six minutes.

## Traitements symptomatiques

### Toux

Les traitements symptomatiques sont globalement assez peu efficaces sur la toux de la FPI mais peuvent être essayés. Des données limitées suggèrent que les corticoïdes oraux à dose modérée (ne dépassant pas 10 mg/j de prednisone) pourraient atténuer la toux chronique associée à la FPI [84]. La prescription prolongée d'une corticothérapie à posologie élevée (> 15 mg/j) est déconseillée du fait d'un risque d'aggravation de la maladie [89]. Un test thérapeutique par un corticoïde inhalé pendant quatre semaines peut être tenté pour agir sur un mécanisme d'hypersensibilité bronchique. La gabapentine est parfois proposée pour traiter une composante neurogène de la toux.

Bien que le reflux gastrooesophagien soit fréquent au cours de la FPI, le bénéfice du traitement anti-reflux ou par inhibiteur de la pompe à protons sur la toux est inconstant. La pirfénidone pourrait diminuer la toux, sans toutefois améliorer la qualité de vie [57]. Des recommandations d'expert [90] proposent de :

- Rechercher une progression de la maladie sous-jacente, une infection respiratoire, ou une cause médicamenteuse
- Rechercher cliniquement et/ou par pH-métrie un reflux gastrooesophagien, et ne pas prescrire d'inhibiteur de la pompe à protons en son absence
- Proposer un essai de la gabapentine et les techniques de rééducation respiratoire
- Prescrire un traitement morphinique à faible dose à visée symptomatique (5 mg de sulfate de morphine à libération prolongée toutes les 12 heures per os).

#### Recommandation 27

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une toux invalidante, il est proposé de :

- Rechercher une progression de la maladie sous-jacente, une infection respiratoire, ou une cause médicamenteuse ;
- Rechercher un reflux gastro-œsophagien et prescrire un inhibiteur de la pompe à protons s'il est présent ;
- Prescrire des techniques de rééducation respiratoire ;
- Prescrire éventuellement une corticothérapie orale à faible dose (par exemple 10 mg/j d'équivalent prednisone), en évaluant son efficacité et sa tolérance ;
- Prescrire éventuellement un traitement par gabapentine, en évaluant son efficacité et sa tolérance ;
- Prescrire éventuellement un traitement morphinique à faible dose, en évaluant son efficacité et sa tolérance.



## Dyspnée

La dyspnée est une composante majeure de l'altération de la qualité de vie au cours de la FPI. Elle est étroitement liée à la toux, à l'anxiété et à la dépression, au déclin de la fonction respiratoire, et elle est prédictive de la mortalité [91,92]. La réhabilitation respiratoire est le traitement non médicamenteux le plus efficace pour améliorer la dyspnée d'effort [93]. L'oxygénothérapie à l'effort est susceptible d'améliorer la dyspnée d'effort et la capacité d'exercice. Les dérivés morphiniques peuvent être utilisés, par voie orale et à faible dose (10 à 30 mg/j) [94].

### Recommandation 28

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une dyspnée responsable de souffrance, il est proposé de prescrire des dérivés morphiniques à faible dose, en évaluant leur efficacité et en surveillant leur tolérance (sommolence et risque de dépression respiratoire notamment).

## Oxygénothérapie

Par extrapolation avec les maladies pulmonaires obstructives, l'oxygénothérapie de longue durée est recommandée au cours de l'insuffisance respiratoire chronique grave liée à la FPI [95]. Toutefois, sa mise en place peut être associée à une moins bonne qualité de vie. L'oxygénothérapie de déambulation semble améliorer la capacité à l'exercice et la qualité de vie [96,97], mais le bénéfice sur la dyspnée est incertain et variable. Un consensus d'experts recommande une oxygénothérapie de déambulation en dessous d'un seuil de désaturation de 80 %, et en cas de désaturation à 85—89 % associée à des symptômes ou à une limitation à l'exercice, s'améliorant sous oxygène et attribuable à l'hypoxémie [98].

### Recommandation 29

Il est proposé de prescrire une oxygénothérapie de longue durée au moins 15 h par jour chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une insuffisance respiratoire chronique grave, définie par une  $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$  (7,3 kPa) au repos ou  $\text{SpO}_2 \leq 88 \%$  en oxymétrie de pouls, ou une  $\text{PaO}_2$  comprise entre 56—60 mmHg (7,5—8,0 kPa) ou  $\text{SpO}_2 \leq 89 \%$  en présence de l'un au moins des critères suivants : polyglobulie (hématocrite > 55 %), signes d'hypertension pulmonaire, signes documentés d'insuffisance cardiaque droite, désaturations nocturnes non apnéiques.

### **Recommandation 30**

Il est proposé d'utiliser l'oxygénothérapie de déambulation chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une désaturation d'exercice < 80 %, ou une désaturation d'exercice < 85–89 % associée à une dyspnée d'effort importante ou une limitation à l'exercice s'améliorant sous oxygène.

## **Réhabilitation respiratoire**

La réhabilitation (réadaptation) respiratoire supervisée améliore la distance de marche (en moyenne  $46 \pm 3$  m dans une cohorte de 402 patients [99]), la dyspnée, et/ou la qualité de vie [93]. Son efficacité persiste jusqu'à six mois.

Ses modalités restent à préciser : elle peut inclure un entraînement à l'effort, un sevrage tabagique, une aide psychosociale, et des soins de support. Elle est réalisable à domicile [100]. Elle n'est pas possible chez tous les patients atteints de FPI. Dans tous les cas, il est souhaitable d'encourager les patients à maintenir ou préserver une activité physique adaptée et régulière, qui peut être guidée par le kinésithérapeute.

### **Recommandation 31**

Il est proposé de prescrire un programme de réhabilitation respiratoire chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une limitation de la capacité à l'exercice et/ou une dyspnée invalidante. La réhabilitation respiratoire peut être conduite avec une oxygénothérapie de déambulation si indiquée (voir recommandation 30).

## **Prise en charge globale (holistique)**

Les programmes de réhabilitation respiratoire ont un effet bénéfique dans l'amélioration de l'état physique et psychologique des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive : un nombre croissant de données montre que tel est aussi le cas dans la FPI.

L'éducation thérapeutique vise à améliorer l'observance, le sevrage tabagique, les soins autogérés, la gestion des exacerbations et, plus particulièrement, une hygiène de vie physiquement active. La réhabilitation diminue les souffrances psychologiques et améliore la qualité de vie [101]. Il est essentiel de personnaliser le programme. Une meilleure communication avec les patients et leurs aidants aide à comprendre leurs attentes et à répondre au besoin d'information.

Dès le diagnostic établi, une demande d'affection de longue durée exonérante du ticket modérateur doit être mise en place. Une aide médicosociale est utile([https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre avec une maladie rare en France.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf)). Outre le patient, son aidant au quotidien peut nécessiter un soutien (cf. <https://www.gouvernement.fr/aidants-une-nouvelle-strategie-de-soutien>).

### **Soins palliatifs**

Il est souhaitable que la prise en charge palliative des patients atteints de FPI se développe et se structure en France. La discussion collégiale des soins palliatifs ou des soins de support est acceptable et bénéfique au plan symptomatique et psychologique [102]. Il est souhaitable de recueillir les directives anticipées des patients atteints de FPI.

Les morphiniques à faible ou forte posologie, et les benzodiazépines à faible dose peuvent être utilisés à titre symptomatique au stade de soins palliatifs [103]. L'oxygénation à haut débit pourrait être intéressante dans les situations de fin de vie, mais elle est souvent peu efficace sur la dyspnée.

#### **Recommandation 32**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de faire intervenir un spécialiste de soins palliatifs dans la prise en charge des symptômes et de la fin de vie.

### **Complications et comorbidités**

#### **Exacerbations aiguës**

#### **Diagnostic**

L'exacerbation aiguë de la FPI est une détérioration respiratoire aiguë cliniquement manifeste depuis moins de 1 mois, de cause parenchymateuse, avec à l'imagerie un aspect en verre dépoli bilatéral (Fig. 9) éventuellement associé à des condensations [104]. Elle peut être idiopathique ou déclenchée (par une infection, une procédure diagnostique, une cause médicamenteuse, une inhalation). Dans de rares cas, l'exacerbation aiguë est révélatrice de la maladie. Le pronostic est sombre, le taux de mortalité à 3 ou 4 mois étant de 50 % environ [104].

Les facteurs de risque établis comprennent une maladie respiratoire avancée [105], d'autres facteurs cliniques (âge jeune, coronaropathie, indice de masse corporelle élevé et antécédent d'exacerbation aiguë), et une corticothérapie. Le risque d'exacerbation est augmenté pendant les pics de pollution [106,107].

Un angioscanner est indispensable pour éliminer une embolie pulmonaire. Il permet d'éliminer un pneumothorax ou une pneumopathie infectieuse. Une acquisition de haute résolution en coupes fines et en inspiration profonde doit être réalisée de manière complémentaire pour analyser les opacités en verre dépoli surajoutées aux anomalies antérieures. Les autres investigations utiles sont évoquées au Tableau 14.

### Recommandation 33

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de rechercher une exacerbation aiguë de FPI en cas d'aggravation récente de la dyspnée, depuis moins d'un mois environ, non liée à une cause extra-parenchymateuse (ex : pneumothorax, pleurésie, embolie pulmonaire) et associée à de nouvelles opacités bilatérales en verre dépoli à l'imagerie, non totalement expliquées par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrosodée.

- Un facteur déclenchant doit être recherché (infection, procédure diagnostique, cause médicamenteuse, inhalation).

### Traitement

L'exacerbation aiguë de la FPI est une urgence thérapeutique en raison de son mauvais pronostic. Néanmoins, les traitements utilisés sont fondés sur de faibles niveaux de preuve. L'essai randomisé EXAFIP [108] n'a pas montré d'efficacité du cyclophosphamide intraveineux ajouté à la corticothérapie, avec une tendance à un effet défavorable. Les corticoïdes par voie générale, recommandés au plan international bien qu'aucun essai contrôlé ne permette d'affirmer leur efficacité [5], sont couramment prescrits. Le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie n'est pas connu dans cette indication ; le risque d'ostéoporose et de diabète doit être pris en compte. Un ECR n'a pas montré de bénéfice de la thrombomoduline [109]. Le nintédanib administré en traitement de fond diminue l'incidence des exacerbations [70]. En pratique, on peut citer à titre indicatif le schéma thérapeutique proposé dans le Tableau 15[108]. En prévention, il faut conseiller la vaccination, l'éviction des pics de pollution, et une ventilation protectrice limitant le risque de barotraumatisme en cas de chirurgie sous anesthésie générale.

**Recommandation 34**

Il est proposé de traiter les exacerbations aiguës de la FPI par les corticoïdes.

**Recommandation 35**

Il est recommandé de ne pas utiliser le cyclophosphamide intraveineux pour traiter les exacerbations aiguës de la FPI.

**Ventilation invasive et non invasive, oxygénothérapie à haut débit**

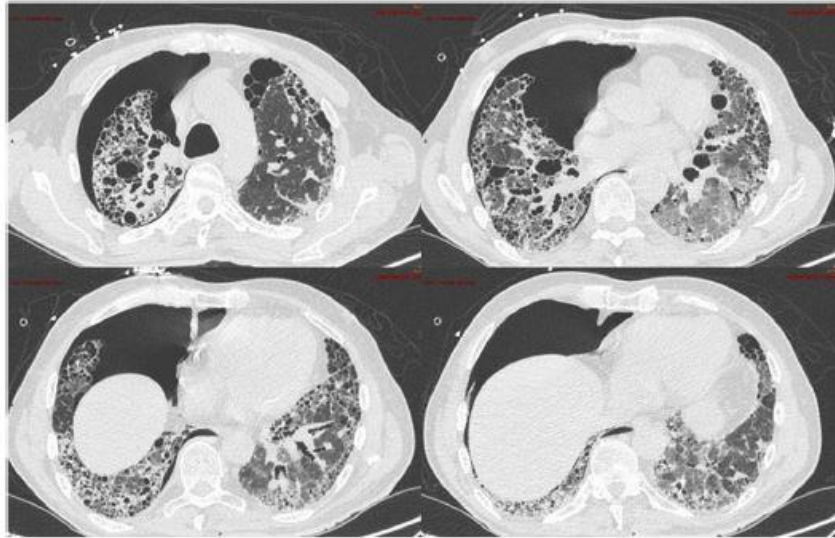
Plusieurs études ont montré un taux de mortalité hospitalière très élevé en cas de ventilation mécanique chez des patients atteints de FPI en insuffisance respiratoire aiguë. Le pronostic semble un peu moins sombre dans les publications plus récentes [110,111]. La ventilation non invasive et l'oxygénothérapie à haut débit seraient préférables à la ventilation invasive.

Les mesures de réanimation chez un patient en exacerbation aiguë de FPI apparaissent justifiées lorsqu'existe un projet de transplantation pulmonaire ou qu'une cause réversible d'aggravation a été identifiée, voire si la recherche étiologique n'a pas été effectuée [112].

**Recommandation 36**

En cas d'insuffisance respiratoire aiguë chez un patient atteint de FPI, il est proposé :

- D'envisager son admission dans une structure de soins critiques (réanimation ou soins intensifs respiratoires) et le recours à la ventilation invasive, la ventilation non invasive, ou l'oxygénothérapie de haut débit si le patient répond aux critères de transplantation pulmonaire selon la procédure de super-urgence, ou s'il s'agit d'une exacerbation inaugurale de FPI, ou s'il existe une cause potentiellement réversible, ou si le diagnostic étiologique n'a pas encore été réalisé ;
- De discuter des limitations thérapeutiques de manière collégiale et si possible anticipée, puis de les réévaluer en fonction de l'évolution.



**Figure 9.** Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse chez un patient présentant une exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire idiopathique et un pneumothorax droit complet. Présence d'opacités diffuses en verre dépoli, associées à des réticulations et bronchectasies par traction.

**Tableau 14** Examens complémentaires pratiqués en cas d'exacerbation aiguë de FPI.

**Systématiques**

- Protéine C-réactive, D-dimères, NT-proBNP
- Scanner thoracique, en inspiration avec coupes millimétriques sans injection (pour évaluer les opacités en verre dépoli), suivi d'un angioscanner à la recherche d'une embolie pulmonaire (si D-dimères positifs)
- Gazométrie artérielle au repos (car une aggravation de l'hypoxémie [diminution de 10 mmHg de la PaO<sub>2</sub>] est habituelle)
- Échographie cardiaque si NT-proBNP anormal
- Examen cyto bactériologique des expectorations
- Recherche de virus respiratoires dans les sécrétions nasopharyngées
- Recherche des antigènes urinaires pneumococcique et de légionelle

**Non systématiques**

- Anticorps anti-nucléaires (si non recherchés antérieurement), procalcitonine
- Spirométrie
- En cas de doute pour une cause infectieuse, et si l'état clinique du patient l'autorise : prélèvement endobronchique pour analyse microbiologique (dont *Pneumocystis*) et formule cytologique, si possible par lavage alvéolaire, en minimisant la durée de l'examen, le volume de sérum physiologique injecté, et l'impact sur l'oxygénation.

NT-proBNP : fragment N-terminal du *pro-brain natriuretic peptide*.

## Hypertension pulmonaire

Une HTP précapillaire [113] est présente chez 10 % environ des patients atteints de FPI au moment du diagnostic, et chez 30—45 % lors du bilan pré transplantation pulmonaire [114]. Elle est associée à une augmentation de la mortalité [115], de la dyspnée, de l'incapacité à l'exercice, à une altération de la DLco, une hypoxémie plus marquée et un risque d'exacerbation aiguë de la FPI [116]. Une autre cause d'HTP doit être recherchée (maladie veineuse thromboembolique, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, et/ou insuffisance cardiaque gauche).

L'échographie cardiaque est l'examen non invasif de première intention pour détecter l'HTP. Le cathétérisme cardiaque droit, qui distingue l'HTP précapillaire d'une HTP post capillaire, n'est pas recommandé au cours de la FPI, sauf s'il admet des conséquences thérapeutiques concrètes (transplantation pulmonaire, autre diagnostic comme une HTP du groupe 1 ou 4, inclusion dans un essai) [117].

Il est nécessaire de corriger une éventuelle hypoxémie de repos en cas d'HTP. L'existence d'une HTP précapillaire doit faire envisager la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire selon l'âge et les comorbidités. Le traitement spécifique de l'HTP n'est pas recommandé au cours de la FPI [118].

Un ECR récent a évalué le tréprostinil inhalé, un analogue de la prostacycline, chez 326 patients atteints de PID diverses : il était significativement supérieur au placebo en termes de distance maximale parcourue au TM6 à la 16<sup>ème</sup> semaine (différence absolue 31 mètres), de concentration de NT-proBNP et de proportion de patients ayant une progression clinique de la maladie [119]. Ce traitement n'est pas encore disponible ni recommandé en France.

**Tableau 15** Exacerbation aiguë de FPI : schéma thérapeutique proposé par l'essai EXAFIP (d'après Naccache et al. [108]).

Méthylprednisolone IV, 10 mg/kg/j (1000 mg au maximum) de J1 à J3,  
Puis prednisone  
1 mg/kg/j × 1 semaine  
0,75 mg/kg/j × 1 semaine  
0,5 mg/kg/j × 1 semaine  
0,25 mg/kg/j × 1 semaine  
0,125 mg/kg/j (soit 10 mg/j chez les patients de poids corporel > 65 kg et 7,5 mg/j chez les patients de poids corporel ≤ 65 kg) jusqu'à 6 mois  
HBPM à doses prophylactiques pendant la durée de l'hospitalisation  
Prophylaxie de la pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci* par cotrimoxazole  
Antibiothérapie à large spectre pendant l'hospitalisation  
Prévention de l'ostéoporose cortico-induite et des effets secondaires de la corticothérapie systémique

HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

### Recommandation 37

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de pratiquer une échographie cardiaque à la recherche d'une hypertension pulmonaire et de comorbidités cardiaques lors du diagnostic de FPI, et un angioscanner thoracique en cas d'aggravation clinique ou de diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone non expliquée par l'évolution de la FPI.

### Recommandation 38

Il est proposé d'adresser à un centre spécialisé les patients atteints de FPI ayant à l'échographie cardiaque des signes d'hypertension pulmonaire sévère et/ou de dysfonction ventriculaire droite.

### **Recommandation 39**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de réaliser un cathétérisme cardiaque droit pour diagnostiquer une hypertension pulmonaire dans les situations suivantes :

- Évaluation prétransplantation ;
- Doute sur un autre diagnostic (hypertension pulmonaire du groupe 1, hypertension pulmonaire thromboembolique chronique, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée) ;
- Si une évaluation précise du pronostic est jugée essentielle ;
- Si l'inclusion dans un essai thérapeutique ou un traitement de l'hypertension pulmonaire sont envisagés.

### **Recommandation 40**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une hypertension pulmonaire, il est recommandé de rechercher et de corriger une hypoxémie de repos, de traiter une maladie veineuse thromboembolique ou une insuffisance cardiaque gauche, et d'évaluer la possibilité d'une transplantation pulmonaire.

### **Recommandation 41**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une hypertension pulmonaire précapillaire secondaire à la FPI, sans autre cause identifiée, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire.

## **Reflux gastro-oesophagien**

La fréquence et l'importance du reflux gastrooesophagien acide et non acide sont augmentées au cours de la FPI [120]. Il favorise les micro-inhalations itératives pouvant contribuer à l'inflammation chronique des voies respiratoires et à la fibrose.



Un essai randomisé évaluant la chirurgie laparoscopique du reflux chez des patients ayant une FPI et un reflux acide anormal, a montré une bonne tolérance de la chirurgie, mais n'a pas montré de bénéfice significatif en termes de diminution de la CVF, des exacerbations aiguës, ou de la mortalité [121].

En ce qui concerne le traitement médical par les inhibiteurs de la pompe à protons ou par les antagonistes des récepteurs H2, les résultats des études sont contradictoires [122,123]. Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge différente du reflux gastro-oesophagien chez les patients atteints de FPI par rapport à la population générale, mais incitent à une vigilance particulière vis-à-vis d'un possible reflux et une prise en charge active.

L'association pirfénidone—oméprazole doit être évitée en raison du risque d'interaction médicamenteuse mais d'autres inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés.

#### **Recommandation 42**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de rechercher à l'interrogatoire un antécédent ou des symptômes de reflux gastro-oesophagien.

- Lorsqu'existe une suspicion de reflux gastro-oesophagien, il est proposé de l'explorer et de le traiter selon les recommandations en vigueur en dehors de la FPI.

## **Emphysème**

L'existence d'un emphysème associé à la FPI aggrave la dyspnée, modifie les EFR (volumes pulmonaires préservés, DLco plus basse, besoins en oxygène majorés), ce qui constitue le syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaires combinés. Les patients présentant un syndrome emphysème-fibrose ont des variations longitudinales de la CVF et de la DLco plus faibles que les patients atteints de FPI sans emphysème [124]. Un seuil d'emphysème représentant plus de 15 % des poumons au scanner influence l'évolution fonctionnelle de la FPI et serait considéré comme un critère diagnostique du syndrome emphysème-fibrose [125]. L'existence d'un emphysème complique le diagnostic scanographique de PIC car il rend difficile la distinction entre rayon de miel, emphysème avec réticulation [126], et fibrose avec élargissement des espaces aériens (ou *smoking related interstitial fibrosis*) dans la périphérie des pyramides basales [127,128] (Fig. 10).

La composante de fibrose du syndrome peut être traitée par antifibrosants si les critères sont remplis pour le diagnostic de FPI, notamment si la fibrose semble prédominante sur l'emphysème au plan radiologique, fonctionnel respiratoire, et/ou évolutif. Une analyse des sous-groupes de patients inclus dans les essais INPULSIS a suggéré une efficacité comparable

du nintédanib avec ou sans emphysème à l'inclusion [69]. Le traitement médical éventuel doit être évalué individuellement.

Il convient de suivre l'évolution du syndrome emphysème-fibrose sur un faisceau d'arguments associant l'ensemble des données disponibles, dont les symptômes. Le pronostic et le risque d'HTP sont associés à la somme de l'extension de l'emphysème et de la fibrose [129]. L'htp précapillaire est particulièrement fréquente et représente le principal facteur prédictif de mortalité [130].

**Recommandation 43**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de rechercher des signes d'emphysème sur le scanner thoracique pratiqué pour le diagnostic de FPI, pour ne pas sous-estimer la sévérité du syndrome emphysème-fibrose pulmonaire lorsque les volumes sont préservés.

**Recommandation 44**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, lorsqu'il existe un emphysème, il est proposé de le prendre en charge selon les pratiques habituelles. Cela inclut la recherche d'un déficit en  $\alpha$ -1 antitrypsine, la prescription de traitements inhalés si indiqués, et la prise en charge des exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive.

**Recommandation 45**

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de ne pas prendre en compte la présence de l'emphysème dans le choix des thérapeutiques antifibrosantes.

**Recommandation 46**

Chez un patient ayant un syndrome emphysème-fibrose, il est proposé de surveiller plus particulièrement le risque d'hypertension pulmonaire sévère.

## Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

La fréquence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil est élevée chez les patients atteints de FPI [131,132]. Sa présence serait associée à une détérioration plus rapide indépendamment de la sévérité de la FPI, et à une moins bonne qualité de vie [133]. L'interrogatoire est beaucoup moins sensible que la polysomnographie pour établir ce diagnostic. Une obésité n'est pas toujours présente. L'importance clinique de la recherche systématique et du traitement d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil n'est pas démontrée dans ce contexte [134]. Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge différente du syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez les patients atteints de FPI par rapport à la population générale.

### Recommandation 47

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et des symptômes évocateurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, il est recommandé de pratiquer une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie.

### Recommandation 48

Lorsqu'il est présent chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de traiter un syndrome d'apnées obstructives du sommeil selon les recommandations en vigueur en dehors de la FPI.

## Cancer bronchopulmonaire

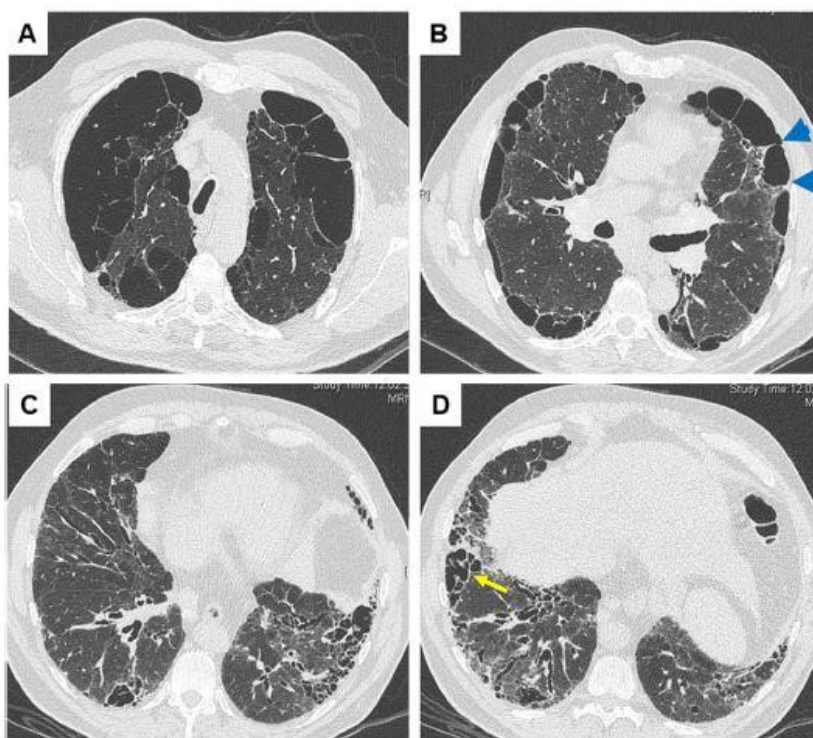
Plusieurs études ont montré la fréquence élevée (13,7 % dans une méta-analyse [135]) et le mauvais pronostic du cancer bronchopulmonaire au cours de la FPI [136] comparativement à la population générale [135]. Le médecin en charge du suivi doit en être informé.

Le diagnostic de cancer bronchopulmonaire sur FPI est fait à un stade d'extension plus précoce (nodule périphérique) comparativement à la population générale ; la lésion siège plus souvent dans les lobes inférieurs (dans les zones de fibrose) et le type histologique est de type non à petites cellules, avec un excès de carcinomes épidermoïdes [136,137]. La probabilité de découvrir une addiction oncogénique est faible. Le diagnostic de certitude est difficile à obtenir.

Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge spécifique du cancer bronchopulmonaire au cours de la FPI. La prise en charge doit être discutée dans un centre expert, idéalement au cours d'une réunion de concertation dédiée à l'association de la FPI au cancer. La prise en charge est rendue plus difficile par le risque d'insuffisance respiratoire aiguë et/ou d'exacerbation aiguë de FPI lors des traitements du cancer (exérèse chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie). Le traitement antifibrosant doit être maintenu indépendamment du traitement anticancéreux choisi.

#### Recommandation 49

Il est proposé d'informer les médecins en charge du suivi de la FPI de la fréquence du cancer bronchopulmonaire chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.



**Figure 10.** Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse chez un patient présentant un syndrome emphysème-fibrose. A : emphysème paraseptal. B : emphysème paraseptal avec épaississement des cloisons interlobulaires (têtes de flèches). C, D : aspect de pneumopathie interstitielle commune probable associée à des kystes sous pleuraux à paroi épaissie évoquant la coexistence d'emphysème et de fibrose dans les mêmes territoires (flèche).

#### Recommandation 50

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de lui conseiller de cesser de fumer s'il est fumeur et de mettre en place une aide au sevrage tabagique.

#### Recommandation 51

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant un cancer bronchopulmonaire, il est recommandé de prendre en compte la FPI dans les choix thérapeutiques.

## Autres comorbidités

Les autres comorbidités associées à la FPI sont nombreuses[138] : maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, coronaropathie, sténose carotidienne, accident vasculaire cérébral), diabète, maladie veineuse thromboembolique, anxiété et dépression, fragilité liée au vieillissement (*frailty*), et dénutrition. Les données disponibles ne permettent pas de recommander de dépistage systématique de ces comorbidités, mais il est important d'en informer le médecin en charge du suivi. Le scanner thoracique réalisé pour le suivi de la FPI peut détecter certaines des comorbidités (athérome, calcifications coronariennes, séquelle d'infarctus du myocarde).

### Recommandation 52

Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de rechercher des comorbidités (pathologies cardiovasculaires, maladie veineuse thromboembolique, diabète, dépression), d'organiser leur prise en charge en partenariat avec le médecin traitant, et de tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avec les antifibrosants.

## Traitements antifibrosants chez les patients avec fibrose progressive non FPI

### Concept de pneumopathie interstitielle diffuse avec phénotype de fibrose progressive

Les PID comportent à des degrés variables des lésions inflammatoires et de la fibrose, avec des chevauchements dans leurs présentations cliniques, leur aspect histologique, et les signes radiologiques [139,140]. Malgré le traitement dit conventionnel, qui pour la plupart des PID fibrosantes autres que la FPI comporte un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, une proportion significative de patients présentent une aggravation progressive de la maladie. Cette évolution caractérisée par une aggravation des symptômes respiratoires, une diminution de la fonction pulmonaire et une mortalité précoce [141—143] survient chez environ un quart des patients atteints de PID fibrosante [139,144], et est décrite comme « un phénotype de fibrose progressive » [145]. L'évolution de la maladie et le pronostic sont alors similaires à ceux des patients atteints de FPI [143,146].

Il n'y a pas de critères formels pour évaluer la progression de la maladie chez les patients atteints de PID, mais dans la pratique clinique, elle est généralement évaluée par l'évaluation longitudinale de la fonction pulmonaire, en particulier celle de la CVF, des symptômes, du scanner thoracique, et éventuellement des événements cliniques tels que les exacerbations aiguës et les hospitalisations en urgence pour cause respiratoire [140,147—150] évalués sur une période pouvant atteindre deux ans (Tableau 16). La progression de la maladie est admise si ces critères sont remplis sur une période plus courte (un an par exemple).

## Traitement des pneumopathies interstitielles diffuses avec phénotype de fibrose progressive

L'essai de phase III INBUILD [147] a évalué le nintédanib pendant un an chez 663 patients présentant une PID avec phénotype de fibrose progressive. Le déclin annualisé de la CVF a été de  $-80,8$  ml/an dans le groupe nintédanib et de  $-187,8$  ml/an dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Le profil de tolérance était similaire à celui des essais INPULSIS, la diarrhée étant l'EI le plus fréquent (62 %). La proportion de patients ayant présenté une exacerbation aiguë ou décédés était plus faible dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo [151].

L'essai de phase II UILD [149] a évalué la pirfénidone pendant 6 mois chez 253 patients présentant une PID inclassable avec phénotype de fibrose progressive. La diminution moyenne de la CVF mesurée lors des consultations à l'hôpital a été de  $-17,8$  ml en 26 semaines dans le groupe pirfénidone contre  $-113,0$  ml dans le groupe placebo ( $p = 0,002$ ). Un bénéfice était également observé sur la DLco. Les EI étaient comparables à ceux des autres essais avec la pirfénidone, essentiellement gastro-intestinaux, fatigue et éruption cutanée.

L'essai de phase IIb RELIEF [148] a évalué la pirfénidone pendant 6 mois chez des patients présentant une pneumopathie interstitielle non spécifique fibrosante, une PHS fibrosante, une PID associée à une connectivité, ou une fibrose pulmonaire induite par l'amiante, avec phénotype de fibrose progressive. L'essai a montré une baisse significativement plus faible du pourcentage de CVF et de DLco dans le groupe pirfénidone, comparativement au placebo

.Il est extrêmement important de porter un diagnostic étiologique précis devant toute PID fibrosante afin de guider la prise en charge. Un traitement antifibrosant peut ralentir l'aggravation en cas de phénotype de fibrose progressive malgré la prise en charge conventionnelle. Le nintédanib a reçu une autorisation européenne de mise sur le marché le 15 juillet 2020 pour une utilisation dans les PID avec phénotype de fibrose progressive.

### Recommandation 53

Chez un patient présentant une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante, il est recommandé de suivre l'évolution de façon longitudinale à l'aide des symptômes, de la capacité vitale forcée, de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, et du scanner thoracique, afin d'identifier un phénotype de fibrose progressive.

**Tableau 16** Critères de progression de la maladie au cours des PID fibrosantes. Les critères de progression sont évalués malgré un traitement conventionnel jugé adapté.

**Critères INBUILD [147]**

Survenue au cours des 24 mois précédents (ou moins) :

- d'une diminution relative de la CVF en pourcentage de la théorique :
- de 10 % ou plus (ex. : diminution d'une CVF correspondant à 70 % de la théorique à 63 % de la théorique), ou
- de 5 à 10 %, associée à une aggravation des symptômes (dyspnée), ou
- de 5 à 10 %, associée à une augmentation de l'extension des lésions de fibrose au scanner thoracique
- ou d'une augmentation de l'extension des lésions de fibrose au scanner thoracique, associée à une aggravation des symptômes (dyspnée)

**Critères dits de ERICE[150]**

Survenue au cours des 24 mois précédents (ou moins) de :

- Critères INBUILD ci-dessus, ou
- Diminution relative de la DLco de 15 % ou plus, non expliquée par une HTP ou une autre cause

**Critères de l'essai sur les PID inclassables (UIDL) [149]**

Survenue au cours des 6 mois précédents (ou moins) de :

- Diminution absolue de la CVF en % de la théorique de 5 % ou plus
- Aggravation symptomatique significative non due à une cause cardiaque, pulmonaire (sauf aggravation de la PID sous-jacente), vasculaire, ou autre, déterminée par l'investigateur

**Critères de l'essai RELIEF[148]**

Diminution annuelle de CVF de 5 % au moins de la valeur théorique, basée sur au moins trois mesures en 6–24 mois

CVF : capacité vitale forcée ; DLco : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; HTP : hypertension pulmonaire ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse.

**Recommandation 54**

Chez un patient présentant une pneumopathie interstitielle diffuse avec phénotype de fibrose progressive malgré une prise en charge thérapeutique adaptée à l'étiologie, il est recommandé de débiter un traitement par nintédanib après discussion multidisciplinaire, et il est proposé de débiter un traitement par pirféridone hors autorisation de mise sur le marché si le nintédanib n'est pas adapté du fait d'une intolérance, de comorbidités ou d'interactions médicamenteuses.

**Financement et soutien**

Association pour l'amélioration de la prise en charge des maladies pulmonaires rares ; Hospices civils de Lyon ; Université Claude Bernard Lyon 1.

**Déclaration des liens d'intérêts**

Vincent Cottin : Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Fibrogen, Galapagos, Galecto Biotech, Gilead, Promedior/Roche, PureTech, RedX, Roche, Sanofi, Shionogi. Philippe Bonniaud : Boehringer Ingelheim, Roche. Jacques Cadranel : Boehringer Ingelheim, Roche. Bruno Crestani : Apellis, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Galapagos, Galecto Biotech, Novartis, Roche, Sanofi. Stéphane Jouneau : Actelion, AIRB, Astra Zeneca, Bello-rophon Therapeutics, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chiesi, Fibrogen, Galecto Biotech, Genzyme, Gilead, GSK, LVL, Mundipharma, Novartis, Olam Pharm, Pfi-zer, Pliant, Roche, Sanofi. Sylvain Marchand-Adam : Boehringer Ingelheim, Roche. Hilario Nunes : Boehringer

Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Galecto Biotech AB, Gilead, Novartis, Roche, Sanofi. Lidwine Wémeau-Stervinou : Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Galecto Biotech, Roche, Sanofi. Emmanuel Bergot : Boehringer Ingelheim, Roche. Elodie Blanchard : Boehringer Ingelheim, Roche. Raphael Borie : Boehringer Ingelheim, Roche, Sanofi. Arnaud Bourdin : Accelaron, Actelion, Bayer, Boehringer Ingelheim, Fibrogen, Galapagos, Intermune, Johnson & Johnson, Novartis, Pliant, Roche. Cécile Chenivresse : Boehringer Ingelheim, Galapagos, Galecto Biotech, Roche. Anne Gondouin : Boehringer Ingelheim, Roche. Sandrine Hirschi : Boehringer Ingelheim, Roche. François Lebargy : Boehringer Ingelheim, Galapagos, Roche. David Montani : Boehringer Ingelheim, Roche. Grégoire Prévot : Boehringer-Ingelheim, Galapagos, Gilead, Roche, Sanofi. Sébastien Quéant : Boehringer Ingelheim, Roche. Martine Reynaud-Gaubert : Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Galecto Biotech, Roche. Mathieu Salaun : Boehringer Ingelheim, Roche. Pierre-Yves Brillet : Boehringer Ingelheim, Roche. Gilbert Ferretti : Boehringer Ingelheim, Roche. Jean-Michel Fourier : Boehringer Ingelheim, Roche. Nicolas Just : Boehringer Ingelheim, Roche. Anas Mehdaoui : Boehringer Ingelheim. Jean-Marc Naccache : Boehringer Ingelheim, études EXA-FIP, EXAFIP 2, EvER-ILD. Annick Clément, Emmanuel Gomez, Charles-Hugo Marquette, Olivier Sanchez, Bruno Trumbic, Karim Berkani, Marion Campana, Lara Chalabreysse, Gérard Chatté, Didier Debieuvre, Marianne Kambouchner, Bertrand Legrand, Frédéric Le Guillou, Jean-Pierre Lhuillier, Catherine Paganon, Martine Rémy-Jardin, Salim Si-Mohamed, Philippe Terrioux déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Remerciements

Les auteurs remercient M. Benoît Bouquillon (Carely, Lille) pour son aide à la coordination et l'établissement des recommandations, la filière RespiFIL, ainsi que l'association pour l'amélioration de la prise en charge des maladies pulmonaires rares.

## Références

[1] Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobs de Naurois C, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017;50:1602419.

[2] Cottin V, Crestani B, Valeyre D, et al. 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. 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. *Rev Mal Respir* 2013;30:879—902.

[3] Cottin V, Crestani B, Cadranel J, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique—Actualisation 2017. Version longue [French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. *Rev Mal Respir* 2017;34:900—68.



- [4] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44—68.
- [5] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, 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.
- [6] Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society WhitePaper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138—53.
- [7] Hansell DM, Bankier AA, Macmahon H, et al. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*.2008. *Radiology* 2008;246:697—722.
- [8] Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Inter observer variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013;266:936—44.
- [9] Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999;211:555—60.
- [10] Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193—6.
- [11] Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997;205:229—34.
- [12] Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78—85.
- [13] Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radio-logic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003;124:1215—23.[
- [14] Gruden JF, Panse PM, Leslie KO, et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200. W458-67.
- [15] Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011;66:226—31.
- [16] Gudmundsson E, Zhao A, Mogulkoc N, et al. Pleuro parenchymal fibroelastosis in idiopathic pulmonary fibrosis: survival analysis using visual and computer-based computed tomography assessment. *E Clinical Med* 2021;38:101009
- [17] Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2016;47:1189—97.

- [18] Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, et al. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1161—7.
- [19] Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, et al. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England:1997-2008. *Eur Respir J* 2016;48:1453—61.
- [20] Fisher JH, Shapera S, To T, et al. Procedure volume and mortality after surgical lung biopsy in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2019;53:1801164.
- [21] Iftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy and video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. A meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1197—211.
- [22] Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the Cryobiopsy Working Group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018;95:188—200.
- [23] Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016;91:215—27.
- [24] Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020;8:171—81.
- [25] Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial cryo-biopsy in diffuse lung disease: update for the pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:891—900.
- [26] Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745—52.
- [27] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, 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.
- [28] Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Med* 2020;49:104021.
- [29] Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official Euro-pean Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46:976—87.

- [30] Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004—14.
- [31] Ohshimo S, Bonella F, Cui A, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1043—7.
- [32] Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hyper-sensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e36—69.
- [33] Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, et al. Broncho alveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020;56:2000206.
- [34] Tzilas V, Tzouvelekis A, Bouros E, et al. Diagnostic value of BAL lymphocytosis in patients with indeterminate for usual interstitial pneumonia imaging pattern. *Eur Respir J* 2019;54:1901144.
- [35] Borie R, Tabeze L, Thabut G, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:1721—31.
- [36] Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016;48:1710—20.
- [37] Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1146—52.
- [38] van Moorsel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1419—25.
- [39] Spagnolo P, Cottin V. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanistic pathways to personalised medicine. *Journal of medical genetics* 2017;54:93—9.
- [40] De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, et al. Diagnostic ability of a dynamic multidisciplinary discussion in interstitial lung diseases: a retrospective observational study of 938 cases. *Chest* 2018;153:1416—23.
- [41] Wells AU. Any fool can make a rule and any fool will mind it". *BMC Med* 2016;14:23.
- [42] Walsh SLF, Lederer DJ, Ryerson CJ, et al. Diagnostic likelihood thresholds that define a working diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1146—53.
- [43] Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:750—7.

- [44] Guler SA, Ellison K, Algamdi M, et al. Heterogeneity in unclassifiable interstitial lung disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:854—63.
- [45] du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:459—66
- [46] Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;156:684—91.
- [47] Wapenaar M, Patel AS, Birring SS, et al. Translation and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) questionnaire in French, Italian, Swedish, and Dutch. *Chron Respir Dis* 2017;14:140—50.
- [48] Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020;62:413—22.
- [49] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760—9.
- [50] King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083—92.[
- 51] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243—53.
- [52] Ley B, Swigris J, Day BM, et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:756—61.
- [53] Nathan SD, Costabel U, Glaspole I, et al. Efficacy of pirfenidone in the context of multiple disease progression events in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2019;155:712—9.
- [54] Costabel U, Albera C, Lancaster LH, et al. An open-label study of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (RECAP). *Respiration* 2017;94:408—15.
- [55] Cottin V, Koschel D, Gunther A, et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Res* 2018;4, pii 00084-2018.
- [56] Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting life expectancy for pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23. S17-s24.
- [57] van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, et al. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;50:1701157.
- [58] Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2014;19:740—7

- [59] Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015;46:186—96.
- [60] Jouneau S, Gamez AS, Traclet J, et al. A 2-year observational study in patients suffering from idiopathic pulmonary fibrosis and treated with pirfenidone: a French Ancillary Study of PASSPORT. *Respiration* 2019;98:19—28.
- [61] Glassberg MK, Nathan SD, Lin CY, et al. Cardiovascular risks, bleeding risks, and clinical events from 3 phase III trials of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Adv Ther* 2019;36:2910—26.
- [62] Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther* 2014;31:375—91
- [63] Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1434—45.
- [64] Rangarajan S, Kurundkar A, Kurundkar D, et al. Novel mechanisms for the antifibrotic action of nintedanib. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:51—9.
- [65] Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079—87.
- [66] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071—82.
- [67] Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified sub groups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:178—85.
- [68] Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72:340—6.
- [69] Cottin V, Azuma A, Raghu G, et al. Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials. *Eur Respir J* 2019;53:1801655.
- [70] Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. *Respir Med* 2016;113:74—9.
- [71] Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med* 2019;7:60—8.
- [72] Lancaster L, Goldin J, Trampisch M, et al. Effects of nintedanib on quantitative lung fibrosis score in idiopathic pulmonary fibrosis. *Open Respir Med J* 2020;14:22—31

- [73] Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000397.
- [74] Noth I, Wijsenbeek M, Kolb M, et al. Cardiovascular safety of nintedanib in subgroups by cardiovascular risk at baseline in the TOMORROW and INPULSIS trials. *Eur Respir J* 2019;54,1801797.
- [75] Corte T, Bonella F, Crestani B, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2015;16:116.
- [76] Jo HE, Glaspole I, Grainge C, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J* 2017;49:1601592.
- [77] Guenther A, Krauss E, Tello S, et al. The European IPF registry(eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2018;19:141.
- [78] Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, et al. Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:168—74.
- [79] Behr J, Prasse A, Wirtz H, et al. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2020;56:1902279.
- [80] Kang J, Han M, Song JW. Antifibrotic treatment improves clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a propensity score matching analysis. *Sci Rep* 2020;10:15620.
- [81] Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016;48:843—51
- [82] Maher TM, Stowasser S, Nishioka Y, et al. Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2019;7:771—9.
- [83] Nathan SD, Costabel U, Albera C, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. *Respir Med* 2019;153:44—51.
- [84] Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, et al. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:995—1002.
- [85] Kolb M, Raghu G, Wells AU, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018;379:1722—31.

- [86] Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:469—75.
- [87] Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1—15.
- [88] Li D, Liu Y, Wang B. Single versus bilateral lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15, e0233732.
- [89] Raghu G, Anstrom KJ, King Jr TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968—77.
- [90] Biring SS, Kavanagh JE, Irwin RS, et al. Treatment of interstitial lung disease associated cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018;154:904—17.
- [91] Gaspole IN, Chapman SA, Cooper WA, et al. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: data from the Australian IPF Registry. *Respirology* 2017;22:950—6.
- [92] Kreuter M, Swigris J, Pittrow D, et al. Health related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: insights-IPF registry. *Respir Res* 2017;18:139.
- [93] Dowman L, Hill CJ, May A, et al. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2.Cd006322.
- [94] Kohberg C, Andersen CU, Bendstrup E. Opioids: an unexplored option for treatment of dyspnea in IPF. *Eur Clin Respir J* 2016;3:30629.
- [95] Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e121—41.
- [96] Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology* 2020;25:1152—9.
- [97] Visca D, Mori L, Tsipouri V, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:759—70
- [98] Lim RK, Humphreys C, Morisset J, et al. Oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease: an international Delphi survey. *Eur Respir J* 2019;54:1900421.
- [99] Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, et al. Effects of in-patient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:444—53.

- [100] Wallaert B, Duthoit L, Drumez E, et al. Long-term evaluation of home-based pulmonary rehabilitation in patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *ERJ Open Res* 2019;5:00045—2019.
- [101] Yu X, Li X, Wang L, et al. Pulmonary rehabilitation for exercise tolerance and quality of life in patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2019;2019:8498603
- [102] Bajwah S, Ross JR, Wells AU, et al. Palliative care for patients with advanced fibrotic lung disease: a randomised controlled phase II and feasibility trial of a community case conference intervention. *Thorax* 2015;70:830—9.
- [103] Bajwah S, Davies JM, Tanash H, et al. Safety of benzodiazepines and opioids in interstitial lung disease: a national prospective study. *Eur Respir J* 2018;52:1801278.
- [104] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265—75.
- [105] Kondoh Y, Cottin V, Brown KK. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2017;26:170050.
- [106] Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* 2014;43:1124—31.
- [107] Sesé L, Nunes H, Cottin V, et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018;73:145—50.
- [108] Naccache JM, Jouneau S, Didier M, et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:26—34.
- [109] Kondoh Y, Azuma A, Inoue Y, et al. Thrombomodulin alfa for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1110—9.
- [110] Rush B, Wiskar K, Berger L, et al. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: a nationwide retrospective cohort analysis. *Respir Med* 2016;111:72—6.
- [111] Gaudry S, Vincent F, Rabbat A, et al. Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:47—53.
- [112] Mullier A, Cottin V, Richard JC, et al. Fibrose pulmonaire : dans quels cas et sur quels critères envisager une admission en réanimation ? *Réanimation* 2013;22:45—53.
- [113] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.



- [114] Nathan SD, Cottin V. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Mon*2012;57:148—60.
- [115] Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746—52.
- [116] Judge EP, Fabre A, Adamali HI, et al. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;40:93—100
- [117] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*2015;46:903—75.
- [118] Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hyper-tension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*2019;53:1801914.
- [119] Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021;384:325—34.
- [120] Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42:1322—31.
- [121] Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibro-sis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase2 trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:707—14.
- [122] Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369—76.
- [123] Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:381—9.
- [124] Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema inidiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;144:234—40.
- [125] Cottin V, Hansell DM, Sverzellati N, et al. Effect of emphysema extent on serial lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1162—71
- [126] Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, et al. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*2009;251:271—9.

- [127] Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008;53:707—14.
- [128] Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF):pathologic findings and distinction from other chronic fibro-sing lung diseases. *Eur Respir J* 2017;50:1700379.
- [129] Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;50:1700379.
- [130] Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105—11.
- [131] Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleepapnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*2009;136:772—8.
- [132] Gille T, Didier M, Boubaya M, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;49:1601934.[
- 133] Bosi M, Milioli G, Parrino L, et al. Quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: The impact of sleep disordered breathing. *Respir Med* 2019;147:51—7.
- [134] Adegunsoye A, Neborak JM, Zhu D, et al. CPAP adherence, mortality, and progression-free survival in interstitial lung disease and OSA. *Chest* 2020;158:1701—12.
- [135] Brown SW, Dobelle M, Padilla M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:1041—51.
- [136] Whittaker Brown SA, Padilla M, Mhango G, et al. Outcomes of older patients with pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:1034—40.
- [137] JafariNezhad A, Yekta-Kooshali MH. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0202360.
- [138] Caminati A, Lonati C, Cassandro R, et al. Comorbidities inidiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev* 2019;28:190044.[
- 139] Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med* 2020;383:958—68.
- [140] Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*2019;28:180100.
- [141] Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018;27:180076.
- [142] Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, et al. Progressive fibro-sing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J* 2021;57:2002718.

- [143] Faverio P, Piluso M, De Giacomi F, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two Italian referral centers. *Respiration* 2020;99:838—45.
- [144] Olson A, Hartmann N, Patnaik P, et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv Ther* 2021;38:854—67.
- [145] Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51:1800692.
- [146] Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2020;55:2000085.
- [147] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in pro-gressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718—27.
- [148] Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:476—86.
- [149] Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147—57.[
- [150] George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibro-sing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020;8:925—34.
- [151] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J* 2021:2004538.312