



**HAL**  
open science

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

Vincent Cottin, Philippe Bonniaud, Jacques Cadranel, Bruno Crestani, Stéphane Jouneau, Sylvain Marchand-Adam, Hilario Nunes, Lidwine Wémeau-Stervinou, Emmanuel Bergot, Elodie Blanchard, et al.

### ► To cite this version:

Vincent Cottin, Philippe Bonniaud, Jacques Cadranel, Bruno Crestani, Stéphane Jouneau, et al..  
Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique – Actualisation 2021. Version intégrale. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2022, 39 (7), pp.e35-e106. 10.1016/j.rmr.2022.01.014 . hal-04098819

**HAL Id: hal-04098819**

**<https://hal.science/hal-04098819>**

Submitted on 16 May 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Rubrique**

Recommandations

## **Titre**

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

## **Auteurs**

Vincent Cottin <sup>1\*</sup>, Philippe Bonniaud <sup>2</sup>, Jacques Cadranel <sup>3</sup>, Bruno Crestani <sup>4</sup>, Stéphane Jouneau <sup>5</sup>, Sylvain Marchand-Adam <sup>6</sup>, Hilario Nunes <sup>7</sup>, Lidwine Wémeau-Stervinou <sup>8</sup>, Emmanuel Bergot <sup>9</sup>, Elodie Blanchard <sup>10</sup>, Raphaël Borie <sup>4</sup>, Arnaud Bourdin <sup>11</sup>, Cécile Chenivresse <sup>12</sup>, Annick Clément <sup>13</sup>, Emmanuel Gomez <sup>14</sup>, Anne Gondouin <sup>15</sup>, Sandrine Hirschi <sup>16</sup>, François Lebargy <sup>17</sup>, Charles-Hugo Marquette <sup>18</sup>, David Montani <sup>19</sup>, Grégoire Prévot <sup>20</sup>, Sébastien Quetant <sup>21</sup>, Martine Reynaud-Gaubert <sup>22</sup>, Mathieu Salaun <sup>23</sup>, Olivier Sanchez <sup>24</sup>, Bruno Trumbic <sup>25</sup>, Karim Berkani <sup>26</sup>, Pierre-Yves Brillet <sup>27</sup>, Marion Campana <sup>28</sup>, Lara Chalabreysse <sup>29</sup>, Gérard Chatté <sup>30</sup>, Didier Debievre <sup>31</sup>, Gilbert Ferretti <sup>32</sup>, Jean-Michel Fourier <sup>33</sup>, Nicolas Just <sup>34</sup>, Marianne Kambouchner <sup>35</sup>, Bertrand Legrand <sup>36</sup>, Frédéric Le Guillou <sup>37</sup>, Jean-Pierre Lhuillier <sup>38</sup>, Anas Mehdaoui <sup>39</sup>, Jean-Marc Naccache <sup>40</sup>, Catherine Paganon <sup>41</sup>, Martine Rémy-Jardin <sup>42</sup>, Salim Si-Mohamed <sup>43</sup>, Philippe Terrioux <sup>44</sup>.

## **Affiliations**

<sup>1</sup> Centre national coordonnateur de référence des maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon (HCL), Bron ; UMR 754, IVPC,

INRAE, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon ; membre d'OrphaLung, RespiFil, Radico-ILD2, et ERN-LUNG, Lyon.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Tenon, Paris ; Sorbonne université GRC 04 Theranoscan, Paris.

<sup>4</sup> Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, service de pneumologie A, AP-HP, hôpital Bichat, Paris.

<sup>5</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte, service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, Rennes ; IRSET UMR1085, université de Rennes 1, Rennes.

<sup>6</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte, hôpital Bretonneau, service de pneumologie, CHRU, Tours.

<sup>7</sup> Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, AP-HP, hôpital Avicenne, Bobigny ; université Sorbonne Paris Nord, Bobigny.

<sup>8</sup> Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, Institut Cœur-Poumon, service de pneumologie et immuno-allergologie, CHRU de Lille. Lille.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte, service de pneumologie, hôpital Haut Levêque, CHU de Bordeaux, Pessac.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, département de pneumologie, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandoeuvre-les Nancy.

<sup>15</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, CHU Jean Minjoz, Besançon.

<sup>16</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, Nouvel Hôpital civil, Strasbourg.

<sup>17</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, CHU Maison Blanche, Reims.

<sup>18</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, FHU OncoAge, 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,

<sup>19</sup> 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

<sup>20</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie, CHU Larrey, Toulouse.

<sup>21</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie et physiologie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble.

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> 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 QuantiIF-LITIS, EA 4108, université de Rouen.

<sup>24</sup> Centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, service de pneumologie et soins intensifs, hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris.

<sup>25</sup> Cap Evidence, Paris.

<sup>26</sup> Clinique Pierre de Soleil, Vétraz Monthoux.

<sup>27</sup> Université Paris 13, UPRES EA 2363, Bobigny ; service de radiologie, AP-HP, hôpital Avicenne, Bobigny.

<sup>28</sup> Service de pneumologie et oncologie thoracique, CHR Orléans, Orléans.

<sup>29</sup> Service d'anatomie-pathologique, groupement hospitalier est, HCL, Bron.

<sup>30</sup> Cabinet de pneumologie et infirmerie protestante, Caluire.

<sup>31</sup> Service de Pneumologie, GHRMSA, hôpital Emile Muller, Mulhouse.

<sup>32</sup> Université Grenoble Alpes, Grenoble ; service de radiologie diagnostique et interventionnelle, CHU Grenoble Alpes, Grenoble.

<sup>33</sup> Association Pierre Enjalran Fibrose Pulmonaire Idiopathique (APEFPI), Meyzieu.

<sup>34</sup> Service de pneumologie, CH Victor Provo, Roubaix.

<sup>35</sup> Service de pathologie, AP-HP, hôpital Avicenne, Bobigny.

<sup>36</sup> Cabinet médical de la Bourgogne, Tourcoing ; Université de Lille, CHU Lille, ULR 2694 METRICS, CERIM, Lille.

<sup>37</sup> Cabinet de pneumologie, pôle santé de l'Esquirol, Le Pradet.

<sup>38</sup> Cabinet de pneumologie, La Varenne Saint-Hilaire.

<sup>39</sup> Service de pneumologie et oncologie thoracique, CH Eure-Seine, Évreux.

<sup>40</sup> Service de pneumologie, allergologie et oncologie thoracique, GH Paris Saint-Joseph, Paris.

<sup>41</sup> Service de pneumologie, hôpital Louis Pradel, HCL, Bron.

<sup>42</sup> Institut Cœur-Poumon, service de radiologie et d'imagerie thoracique, CHRU de Lille, Lille.

<sup>43</sup> 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.

<sup>44</sup> Cabinet de pneumologie, Meaux.

## **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.

**Titre court**

Fibrose pulmonaire idiopathique

**Correspondance**

\*Vincent Cottin, Centre national de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares,  
Bâtiment A4 Pneumologie, Groupement Hospitalier Est, 28 avenue Doyen Lépine, F-69677  
Lyon cedex.

Téléphone : +33 4 27 85 77 00.

Adresse email : [vincent.cottin@chu-lyon.fr](mailto:vincent.cottin@chu-lyon.fr)

## Résumé (248 mots)

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.

**Mots clés**

Fibrose pulmonaire

Pneumopathie interstitielle diffuse

Biopsie

Pneumopathie interstitielle commune

**Abstract (225 words)****Background**

Since the previous French recommendations published in 2017, additional knowledge about idiopathic pulmonary fibrosis has accumulated considerably.

**Methods**

Practical guidelines were established upon the initiative of the Coordinating reference center for rare pulmonary diseases, under the auspices of the French-speaking Learned Society of Pulmonology, by a coordinating group, a writing group, and a reviewing group, with the involvement of the whole OrphaLung network, of pulmonologists with a variety of practice modalities, radiologists, pathologists, a general practitioner, a head-of-staff nurse, and a patients' association. The method followed the elaboration rules titled « Good clinical practice », according to the process « Recommendations for clinical practice » of the Haute Autorité de Santé, including an online vote using a Likert scale.

**Results**

After analysis of the literature, 54 recommendations were formulated, improved, and validated by the working groups, on a number of different aspects of the disease : epidemiology, diagnostic modalities, quality criteria and interpretation of chest CT, indication and modalities of lung biopsy, etiologic workup, approach to familial disease and modalities and indications of genetic testing, evaluation of functional impairment and prognosis, indication and use of antifibrotic therapy, lung transplantation, symptom management, comorbidities and complications, treatment of chronic respiratory failure, diagnosis and management of acute exacerbations of fibrosis.

**Conclusion**

These evidence-based guidelines are intended to guide the diagnosis and the management of idiopathic pulmonary fibrosis.

**Keywords**

Pulmonary fibrosis

Interstitial lung disease

Biopsy

Usual interstitial pneumonia

## 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 progressive, avec d'éventuelles exacerbations aiguës. La liste des acronymes utilisés de façon répétée dans ce texte figure dans le Tableau 1. 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 un centre national de référence OrphaLung pour les maladies pulmonaires rares (centre coordonnateur, centres constitutifs) et des centres régionaux de compétence dans le cadre du plan national maladies rares. Les médecins, chercheurs et patients désireux de s'informer sur ces structures sont invités à consulter le site Internet « [maladies-pulmonaires-rares.fr/](http://maladies-pulmonaires-rares.fr/) » [2]. Ce réseau s'intègre dans la filière de soins maladies rares « [RespiFil](http://RespiFil.fr) » ([www.respifil.fr](http://www.respifil.fr)), dédiée aux maladies pulmonaires rares, qui réunit trois centres de référence et leurs centres de compétences : le centre de référence RespiRare pour les maladies respiratoires rares de l'enfant, le centre de référence OrphaLung pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte et le centre de référence PulmoTension pour l'hypertension artérielle pulmonaire sévère.

Depuis la publication en 2017 de la première actualisation des recommandations françaises sur le diagnostic et la prise en charge de la FPI [3], de nouvelles données ont été publiées sur

plusieurs aspects importants de la FPI et sont prises en compte par cette deuxième actualisation :

- Critères diagnostiques radiologiques ;
- Progrès de la génétique et indications du bilan génétique ;
- Identification des facteurs de risque d'exacerbation comme la pollution ;
- Meilleure prise en compte des comorbidités dont la dénutrition, la fragilité, l'emphysème ;
- Meilleure appréciation du risque de cancer bronchique ;
- Expérience et données des registres en matière de traitements ;
- Définition et prise en charge des fibroses pulmonaires progressives en dehors de la fibrose pulmonaire idiopathique.

L'incidence de la FPI augmente avec l'âge, la maladie apparaissant typiquement de manière insidieuse au cours de la 6<sup>e</sup> ou 7<sup>e</sup> décennie de vie [4, 5]. La FPI apparaît rarement avant l'âge de 50 ans : les patients les plus jeunes sont susceptibles d'exprimer plus tard des manifestations de connectivite, cette dernière étant infraclinique au moment où le diagnostic de FPI a été posé [6] ; ils peuvent aussi être porteurs d'une FPI familiale [7]. La FPI est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (sexe-ratio de 1,5 à 1,7) et on retrouve des antécédents de tabagisme chez 70 % à 75 % des patients [8]. Les principaux autres facteurs de risque sont cités au Tableau 2 [9].

Le diagnostic de FPI doit être envisagé devant tout patient qui présente une dyspnée d'effort chronique, une toux, des râles crépitants secs bilatéraux (râles velcro) aux bases et/ou un hippocratisme digital, ce tableau survenant de façon inexplicquée, en l'absence de signes d'appel qui permettraient d'orienter le diagnostic vers une maladie systémique [10]. Plus rarement, la maladie peut être révélée par une exacerbation aiguë [11].

## Méthodes

### Responsabilité des groupes

Ce document rédigé par des spécialistes français de la FPI est une mise à jour des recommandations françaises sur le diagnostic et la prise en charge de la FPI publiées en 2013 et 2017 [3, 12], fondée sur l'analyse critique de la littérature publiée ultérieurement dans ce domaine. Il résulte du travail d'un groupe de coordination, d'un groupe de rédaction, et d'un groupe de lecture constitués à cette occasion.

Le document 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 [13].

Le groupe de coordination a eu pour missions de soumettre le protocole d'élaboration et de validation auprès de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Revue des maladies respiratoires (RMR), de réaliser une revue systématique et une synthèse de la littérature, de préparer une première version du document pour le groupe de rédaction, d'organiser et veiller au bon déroulement du protocole d'élaboration et de validation et de soumettre les recommandations validées par le groupe de rédaction et le groupe de lecture à la SPLF et à la RMR pour publication.

Le groupe de rédaction a eu pour missions d'évaluer la première version du document élaborée par le groupe de coordination, d'apprécier à l'aide d'une échelle (« d'accord », « j'hésite », « pas d'accord »), d'identifier les points à retravailler, de proposer des suggestions sur la forme et sur le fond, et de valider le document à soumettre au groupe de lecture.

Le groupe de lecture - constitué de pneumologues exerçant en centre hospitalo-universitaire (à l'exclusion des centres de compétences), en centre hospitalier général, ou en secteur privé, des radiologues spécialisés, et des anatomo-pathologistes spécialisés en pathologie thoracique - a eu pour mission d'apprécier à l'aide d'une échelle de 1 (désaccord total) à 9 (accord total) l'ensemble des thématiques abordées et des recommandations correspondantes dans le document soumis par le groupe de coordination. Le vote a été conduit par voie électronique, l'analyse des votes étant conduite de façon anonyme. Une proposition de recommandation figure dans le texte des recommandations soumis à l'avis du groupe de lecture si elle a obtenu l'approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de rédaction. La cotation devait être fondée sur la synthèse des données publiées dans la littérature (jointe au questionnaire), et sur l'expérience du lecteur dans le domaine abordé. Les membres du groupe de lecture pouvaient ne répondre qu'aux parties du questionnaire qui relevaient de leur compétence.

### **Composition des groupes**

Groupe de coordination : Vincent Cottin (Lyon), Philippe Bonniaud (Dijon), Jacques Cadranel (Paris), Bruno Crestani (Paris), Stéphane Jouneau (Rennes), Sylvain Marchand-Adam (Tours), Hilario Nunes (Bobigny), Lidwine Wemeau-Stervinou (Lille).

Groupe de rédaction : groupe de coordination élargi à tous les responsables des centres constitutifs du centre de référence et des centres de compétences des maladies pulmonaires rares (cf. Annexe 1) : Emmanuel Bergot (Caen), Elodie Blanchard (Bordeaux), Arnaud Bourdin (Montpellier), Cécile Chenivresse (Lille), Annick Clément (Paris), Emmanuel Gomez (Nancy), Anne Gondouin (Besançon), Sandrine Hirschi (Strasbourg), François Lebargy (Reims), Charles-Hugo Marquette (Nice), David Montani (Le Kremlin Bicêtre), Grégoire Prévot (Toulouse), Sébastien Quetant (Grenoble), Martine Reynaud-Gaubert (Marseille), Mathieu Salaun (Rouen), Olivier Sanchez (Paris), ainsi que Raphaël Borie (Paris).

Groupe de lecture : élargi aux médecins ci-dessous :

Pneumologues libéraux : Gérard Chatté (Caluire), Frédéric Le Guillou (La Rochelle), Jean-Pierre Lhuillier (La Varenne Saint Hilaire), Philippe Terrioux (Meaux).

Pneumologues de centres hospitaliers généraux : Karim Berkani (Cran Gevrier), Marion Campana (Orléans), Didier Debieuvre (Mulhouse), Nicolas Just (Roubaix), Anas Mehdaoui (Evreux), Jean-Marc Naccache (Paris).

Radiologues : Pierre-Yves Brillet (Bobigny), Gilbert Ferretti (Grenoble), Martine Rémy-Jardin (Lille), Salim Si-Mohamed (Lyon).

(Anatomo)-Pathologistes : Marianne Kambouchner (Bobigny), Lara Chalabreysse (Lyon).

Médecins généralistes : Bertrand Legrand (Tourcoing).

Paramédicaux : Catherine Paganon (cadre infirmier ; Lyon).

Associations de patients : Jean-Michel Fourier, association Pierre Enjalran pour la fibrose pulmonaire idiopathique.

RespiFil : Meryem Sari-Hassoun.

Il est à noter que les représentants des médecins généralistes, des personnels paramédicaux et des associations de patients ont effectué une lecture du document pour information, remarques et suggestions éventuelles, mais n'ont pas participé aux votes compte tenu de sa spécificité médicale et scientifique.

### **Étapes d'établissement des recommandations**

Les différentes étapes de l'élaboration de ces recommandations ont été les suivantes :



- Recueil des remarques et suggestions préliminaires des centres de référence et de compétences et de leurs correspondants pneumologues libéraux et hospitaliers ;
- Rédaction d'une première version du document par le groupe de coordination ;
- Lecture de la première version du document par le groupe de rédaction ;
- Réponses et version révisée par le groupe de coordination ;
- Lecture et votes du groupe de lecture ;
- Réponses et version révisée par le groupe de coordination des questions de niveau de consensus insuffisant ;
- Lecture et votes du groupe de lecture ;
- Réponses et version révisée par le groupe de coordination ;
- Lecture par le conseil scientifique de la SPLF ;
- Réponses et version révisée par le groupe de coordination ;
- Soumission à la Revue des Maladies Respiratoires.

Une recommandation figure dans le texte des recommandations si elle a obtenu l'approbation d'au moins 90 % des membres du groupe de lecture ( $\geq 90$  % des réponses du groupe de lecture dans l'intervalle [5 - 9]) (Annexe 2).

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).

La méthodologie des recommandations a été approuvée par le conseil scientifique de la SPLF le 27/10/2016 et pour la mise à jour le 23 septembre 2021. Le conseil scientifique de la SPLF a émis un avis favorable sur la pertinence, la rédaction, et l'applicabilité des recommandations le 23 septembre 2021. La composition des groupes a été approuvée par le conseil scientifique OrphaLung le 26 mars 2021.

Un soutien logistique a été apporté par la société Carely, à partir d'un don à l'association pour l'amélioration de la prise en charge des maladies pulmonaires rares, pour un médecin rédacteur indépendant et un support technique pour le vote électronique.

Les déclarations de liens d'intérêts des experts des différents groupes sont annexées au présent document et publiées sous format électronique.

## **Diagnostic**

La FPI débute majoritairement après l'âge de 60 ans, avec une prédominance masculine [14, 15]. Les signes cliniques de la FPI ne sont pas spécifiques, et le diagnostic est assez souvent porté (trop) tardivement.

La présentation initiale associe une dyspnée d'effort, d'installation progressive, et une toux non productive ; les râles crépitants secs bilatéraux (secs, inspiratoires, reproduisant le bruit du « velcro », râles velcro) sont quasiment constants et précoces [16, 17], et associés aux signes radiologiques de fibrose [18]. Un hippocratisme digital est présent dans près de 50 % des cas mais manque de spécificité [19]. Un amaigrissement ou une altération de l'état général sont

plus rares mais de mauvais pronostic [20]. La cyanose et les signes d'insuffisance ventriculaire droite ne s'observent qu'à un stade avancé.

La maladie évolue en l'absence de traitement vers l'insuffisance respiratoire chronique et le décès. Une hypertension pulmonaire (HTP) précapillaire est souvent présente à un stade avancé, notamment en cas d'emphysème associé. La présence d'un aspect de PIC (*usual interstitial pneumonia* [UIP] selon la terminologie anglo-américaine), radiologique et/ou histopathologique, est indispensable pour que le diagnostic de FPI puisse être porté.

En pratique, il faut suspecter la présence d'une FPI 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 [10].

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

La FPI est une PID fibrosante de cause inconnue, associée à un aspect radiologique (Tableau 3) et/ou histopathologique (Tableau 4) de PIC [10]. En effet, selon les recommandations internationales, le diagnostic positif de FPI repose sur la combinaison suivante de critères [10, 21] :

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 3 Tableau 3),

Ou

3. Combinaison spécifique d'aspects tomодensitométriques et histopathologiques.

Des exemples des aspects tomодensitométriques sont présentés sur les Figures 1 à 6, et des exemples des aspects histopathologiques sur les Figures 7 à 10.

Un algorithme diagnostique est représenté sur la Figure 11. 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 (Figure 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 (Figure 12). Dans tous les cas, il est essentiel de prendre en compte le contexte clinique, car il détermine a 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 (cf. paragraphe dédié). Ces critères sont quasiment identiques à ceux récemment proposés par la *Fleischner Society* [22].

Dans tous les cas, l'exclusion des autres PID est nécessaire pour retenir le diagnostic de FPI, en particulier celles qui sont liées à une exposition environnementale, notamment professionnelle, un médicament ou une maladie systémique, en particulier une connectivite.

Il est à noter que la reproductibilité de l'identification de l'aspect en rayon de miel, même par des radiologues experts des PID, est relativement faible surtout en présence d'emphysème [23].

De même, la reproductibilité entre radiologues pour identifier un aspect de PIC est modérée [24].

En ce qui concerne les patients ayant un aspect de PIC probable au scanner, la biopsie pulmonaire n'est pas obligatoire pour retenir un diagnostic de FPI avec un haut niveau de confiance si la discussion multidisciplinaire (DMD) conclut qu'il n'y a pas de diagnostic différentiel plus probable, et que le contexte clinique est fortement évocateur (p.ex. sexe masculin, âge supérieur à 60 ans et antécédents de tabagisme). La biopsie est en revanche conseillée par les recommandations internationales, lorsqu'elle est envisageable sans risque accru, si ces conditions ne sont pas réunies [25]. Le suivi de l'évolution joue un rôle important pour confirmer ou infirmer le diagnostic de FPI dans tous les cas où elle n'est initialement retenue que comme un diagnostic provisoire de travail, notamment si la biopsie pulmonaire n'a pas été réalisée.

### **Modalités de réalisation et apport du scanner thoracique**

Le scanner thoracique de haute résolution est indispensable pour affirmer le diagnostic de FPI. Il permet d'apprécier au mieux la topographie des lésions. Les conditions techniques de réalisation de cet examen sont indiquées dans le Tableau 5 [10, 26]. Le diagnostic radiologique de FPI repose essentiellement sur les images obtenues par tomographie assistée par ordinateur (TDM) thoracique en mode volumique. Ce dernier présente des performances supérieures aux acquisitions en mode séquentiel dans la détection de toutes les anomalies, même subtiles ou focales.

#### **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 [27] (Figure 1, Figure 2). Le rayon de miel (Figure 1 clichés B et D) correspond souvent à l'empilement de plusieurs assises de kystes sous-pleuraux, mais une disposition en une couche unique est possible, et il peut alors être difficile de différencier le rayon de miel d'un emphysème paraseptal ou de bronchiolectasies de traction [23]. Le niveau de concordance inter-observateurs dans l'identification du rayon de miel est faible [28, 29], les désaccords concernent le plus souvent d'autres atteintes sous-pleurales qui réalisent des aspects comparables (p.ex. bronchiolectasies de traction, emphysème paraseptal ou kystes sous-pleuraux) [29]. Il faut s'aider des reconstructions en coupes sagittales ou coronales.

Les bronchectasies et les bronchiolectasies de traction (Figure 2 clichés C et D) sont un aspect-clé de la fibrose pulmonaire dont l'image varie depuis celle d'une irrégularité discrète des parois des bronches/bronchioles à celle de dilatations pseudo-variqueuses marquées [30-33]. Elles sont habituellement périphériques/sous-pleurales, et associées à des kystes en rayon de miel [10]. La présence de bronchiolectasies périphériques est indispensable pour parler d'aspect de PIC probable sur le scanner.

Les opacités en verre dépoli sont définies par des zones de parenchyme pulmonaire dont la densité est augmentée sans pour autant effacer les parois bronchiques et les vaisseaux pulmonaires [27]. Il est important de savoir distinguer les opacités en verre dépoli « pures » de celles qui se superposent à un aspect finement réticulé [34]. Les premières sont inhabituelles au cours de la PIC et leur présence chez un patient atteint de FPI doit faire évoquer une exacerbation aiguë (Figure 1 cliché E) [35, 36]. Au contraire, les opacités en verre dépoli superposées à un aspect finement réticulé (« verre dépoli avec texture » ou « hétérogène ») témoignent d'une fibrose pariéto-alvéolaire et peuvent être observées au cours de la FPI en l'absence d'exacerbation aiguë. La coexistence de bronchectasies/bronchiolectasies permet de différencier ces deux situations [34].

Dans environ 50 % des cas, le scanner [21, 37] montre un aspect caractéristique réalisant un aspect de PIC ou PIC probable, permettant de porter le diagnostic de FPI si l'analyse est réalisée par une équipe pneumologique et radiologique expérimentée dans le domaine des PID et dans un contexte compatible. Dans les autres cas, l'imagerie n'est pas caractéristique, et le diagnostic ne peut pas être affirmé en l'absence de biopsie pulmonaire. Parfois un aspect suggérant un autre diagnostic au scanner peut correspondre à une authentique PIC à la biopsie pulmonaire.

### **Classification des aspects tomодensitométriques**

Les recommandations internationales invitent à classer les images observées au scanner en quatre catégories distinctes, dénommées « aspect de PIC » (Figure 1), « aspect de PIC probable » (Figures 2 et 3), « aspect indéterminé pour la PIC » (Figures 5 et 6), et « aspect évocateur d'un autre diagnostic » (Figure 13)[10]. Les termes « aspect de », « motif de », ou « patron de » sont synonymes (*pattern* en Anglais).

Dans un contexte idiopathique, la valeur prédictive positive d'un aspect de PIC sur la tomодensitométrie est de 90 % à 100 % [38-41]. Cependant, tous les patients atteints de FPI n'ont pas un aspect typique de PIC au scanner [40-42].

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

La FPI se caractérise au scanner par un aspect de PIC. L'image en rayon de miel basal et sous-pleural est indispensable pour affirmer le diagnostic de PIC [10] (cf. Figure 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. Figure 2 clichés C et D). La PIC prédomine dans les régions sous-pleurale et basale, même si une atteinte moindre des lobes supérieurs peut se voir. Plus rarement, la distribution cranio-caudale des lésions apparaît relativement uniforme [43, 44].

L'atteinte peut être asymétrique jusque dans 25 % dans cas [45] et la PIC peut être associée à des adénopathies médiastinales [46], de mauvais pronostic [47]. Des opacités en verre dépoli peuvent être observées, mais elles ne sont pas au premier plan et elles se superposent habituellement à de discrètes réticulations. Plus rarement, on retrouve des micronodules calcifiés, ossifiés, au sein des zones de fibrose ; cet aspect, qualifié d'ossification dendriforme lorsqu'il est étendu, est plus fréquent au cours des PIC (29 %) qu'au cours des autres maladies pulmonaires fibrosantes [48]. On observe parfois un aspect de fibro-élastose pleuroparenchymateuse des sommets [49]. Les proportions admissibles de ces aspects rares ou atypiques ne sont pas bien établies, les cas pouvant être classés comme ayant une PIC/FPI par la DMD.

La PIC peut être révélée par une exacerbation aiguë ou coexister avec un emphysème.

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

Dans la version précédente des recommandations internationales, les images radiologiques réticulées périphériques prédominant aux bases mais non associées à des images en rayon de miel étaient considérées comme un « aspect de PIC possible » [21]. Cependant, des études récentes ont montré que la probabilité d'observer un tableau histopathologique de PIC est très élevée chez les patients ayant un aspect radiologique de « PIC possible » selon les critères de 2011 [50] si le contexte clinique est celui d'une FPI [44, 51-54]. Par conséquent, la catégorie « PIC possible » a été supprimée, et les aspects auparavant classés comme « PIC possible » sont dorénavant classés en « aspect PIC probable » ou en « aspect indéterminé pour la PIC ». Les images réticulées sous-pleurales prédominant aux bases associées à des bronchectasies/bronchiolectasies de traction périphériques doivent être considérées comme relevant d'une « PIC probable » [10] (Figures 2 et 3). Comme dans la PIC, les opacités en verre dépoli peuvent être observées dans la PIC probable, mais elles ne sont pas au premier plan.



Le diagnostic final en DMD sera celui de FPI chez la grande majorité des patients ayant un aspect radiologique de « PIC probable » dans un contexte clinique évocateur, une fois les résultats histopathologiques et les autres critères pris en compte, et d'autant plus fréquemment que les lésions sont plus étendues.

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

Il est désormais établi que des aspects radiologiques atypiques sont observés chez 30 % environ des sujets ayant pourtant un tableau de PIC à l'histopathologie [55]. C'est pourquoi 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, doivent être 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 apico-basal, ou de la coexistence chez un même patient de plusieurs aspects différents (Figures 5 et 6).

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. Dans cette situation, il faut rechercher des râles velcro à l'auscultation et vérifier sur les clichés acquis en procubitus et en apnée inspiratoire maximale que les opacités sous-pleurales ne représentant 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 (Figure 13). Il s'agit par exemple d'images de fibrose bronchocentrique des lobes supérieurs ou d'un aspect diffus en mosaïque, notamment d'images à trois niveaux de densité, qui suggèrent

fortement une pneumopathie d'hypersensibilité [56], d'une rétraction fibreuse des hiles vers la région supérieure et postérieure évocatrice de sarcoïdose, d'opacités étendues en verre dépoli épargnant les zones sous-pleurales, évocatrices de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) fibrosante.

Plus rarement, le scanner montre un aspect de PIC, de PIC probable ou indéterminé pour la PIC, mais d'autres éléments du bilan sont évocateurs d'un autre diagnostic.

### **Aspects tomодensitométriques 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 (Figure 1 cliché E). De tels aspects sont très évocateurs d'une exacerbation aiguë et, si l'on ne dispose pas de clichés antérieurs, ils peuvent fonder le diagnostic de FPI sous-jacente si le contexte clinique le permet.

Recommandation 1. Il est recommandé de retenir un diagnostic de FPI devant un aspect tomодensitométrique 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**

Le diagnostic de FPI peut être porté en présence d'une présentation radiologique de PIC (Tableau 3) et/ou d'un aspect histopathologique de PIC (Tableau 4) et dans un contexte idiopathique. Lorsque l'aspect radiologique n'est pas celui de PIC, le diagnostic de FPI ne peut

être retenu que si la combinaison de l'aspect radiologique et de l'aspect histopathologique discutés en DMD conclue à une PIC [21].

## **Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale**

### **Conditions de réalisation**

La décision de proposer une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale (BPVC) est laissée à l'appréciation des cliniciens à l'issue de la DMD, en tenant compte notamment de l'évaluation du risque éventuel de la biopsie [57, 58], 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 [59] et après 75 ans [60]. Les contre-indications sont indiquées dans le Tableau 6 et les conditions techniques dans le Tableau 7. La biopsie doit être réalisée et analysée par une équipe expérimentée (pneumologue, chirurgien thoracique, anatomopathologiste). Les sites de la biopsie (au moins deux dans deux lobes différents) sont discutés au préalable avec le radiologue et le chirurgien.

La biopsie peut confirmer le diagnostic de PIC ou mettre en évidence d'autres aspects, par exemple de pneumopathie interstitielle non spécifique ou de pneumopathie d'hypersensibilité.

La biopsie permet aussi de réaliser une analyse minéralogique.

### **Rendement diagnostique**

La BPVC sous thoracoscopie est la méthode de référence chez les patients qui peuvent tolérer une ventilation monopulmonaire. La biopsie par thoracotomie chirurgicale n'est plus pratiquée. Les risques de la biopsie pulmonaire chirurgicale peuvent dépasser ses bénéfices chez les patients ayant une insuffisance respiratoire ou des comorbidités importantes. La décision de réaliser ou de ne pas réaliser la biopsie doit donc être prise au cas par cas, selon l'état clinique

global du patient [10]. Il est important de prélever des fragments multiples dans deux ou trois lobes différents car les aspects histopathologiques peuvent varier d'un lobe à l'autre, voire montrer des images discordantes (p.ex. coexistence d'images de PIC dans un lobe et de PINS fibrosante dans un autre lobe ; le pronostic est alors celui de la PIC, et le diagnostic celui de FPI).

Aucune étude publiée n'a comparé le devenir des patients avec suspicion de FPI et aspect radiologique autre que celui de PIC, ayant eu ou n'ayant pas eu une BPVC [10]. Cependant, 26 études ont évalué la rentabilité diagnostique de la BPVC à en juger par les conclusions des réunions de DMD [61-86]. Toutes ces études ont inclus des patients ayant une PID d'étiologie inconnue, sans exclure ceux qui avaient un aspect de PIC au scanner thoracique. Le rendement de la BPVC serait de 92,7 %, la sensibilité de 91 % et la spécificité de 58 % [87].

La méta-analyse des données non pondérées indique que la BPVC ramène des prélèvements exploitables dans 100 % des cas, ce qui n'est probablement pas le cas en pratique quotidienne [10]. La proportion de BPVC permettant de poser un diagnostic précis (c'est-à-dire la rentabilité diagnostique de la méthode) est élevée - 88,2 % des cas en moyenne (26 études) - le résultat étant jugé inclassable dans une minorité de cas (11,8 % ; 26 études). Le diagnostic final est celui de FPI dans un tiers des cas environ (31,9 %), et l'examen permet d'identifier de nombreuses autres étiologies potentiellement traitables de PID (infection, sarcoïdose, pneumopathie d'hypersensibilité [PHS], pneumopathie à éosinophiles, lymphangioléiomyomatose, pneumopathie organisée cryptogénique, vascularite) [10].

Le risque iatrogène est 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 [57]. 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, suggérant que la

mortalité associée au geste peut dépendre de variables spécifiques au centre opérateur, comme la sélection des patients éligibles. 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 %) [10].

L'effet réel de la BPVC ne peut être estimé qu'avec un degré de confiance très faible en raison du plan expérimental des études analysées, des tailles variables de l'effectif et du risque de biais de sélection dû au recrutement de patients non consécutifs.

Au total, le rapport bénéfices/risques de la BPVC apparaît favorable chez la plupart des patients ayant une PID de diagnostic récent et d'étiologie incertaine chez qui le scanner montre un aspect de PID indéterminé pour la PIC ou est en faveur d'un autre diagnostic [10]. De plus, la confirmation du diagnostic est associée à d'autres bénéfices plus difficiles à quantifier, liés à la possibilité de mieux préciser le pronostic, d'arrêter les explorations diagnostiques et de débiter un traitement adapté à la maladie. Chez les patients ayant un aspect de PIC probable, l'utilité de la biopsie dépend de la probabilité clinique de FPI [10].

Cependant, le bénéfice de la BPVC n'étant pas clairement démontré, la décision devrait reposer sur la conclusion de la DMD. En revanche, chez les patients qui présentent un aspect de PIC au scanner, le rapport bénéfices/risques de la BPVC est clairement défavorable : la probabilité de conclure à un autre diagnostic que celui de PIC est faible, et l'apport de la BPVC se limite à un rôle confirmatoire [10].

Très souvent, la BPVC n'est pas réalisée (contre-indication, risque iatrogène élevé, refus du patient) alors que le scanner montre seulement un aspect indéterminé pour une PIC ou un aspect évocateur d'un autre diagnostic, voire celui d'une PIC probable associée à une probabilité clinique faible : il n'est alors pas possible de porter formellement le diagnostic de FPI selon les

recommandations internationales [10]. Si le diagnostic de FPI est le plus probable, on porte un diagnostic provisoire dit « de travail » qui repose sur les arbitrages de la DMD. Il a été montré que les cliniciens retiennent ce diagnostic de travail en cas de diagnostic provisoire porté avec une confiance élevée (estimée entre 70 % et 90 %) [88].

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

Le critère histopathologique caractéristique de PIC (Figures 7 à 10) 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 [10].

Typiquement, l'atteinte prédomine au niveau du parenchyme sous-pleural et paraseptal. L'inflammation est habituellement légère, constituée d'infiltrats lympho-plasmocytaires disséminés, associés à une hyperplasie des pneumocytes de type 2 et de l'épithélium bronchique. Les zones fibreuses sont principalement composées de dépôts denses de collagène, des foyers disséminés sous-épithéliaux convexes de fibroblastes et de myofibroblastes (appelés foyers fibroblastiques) étant habituellement observés aussi. L'aspect microscopique du rayon de miel est celui de kystes aériens fibreux souvent bordés par un épithélium bronchiolaire et remplis de mucus et de cellules inflammatoires. On observe habituellement une métaplasie des fibres musculaires lisses interstitielles dans les zones de fibrose et dans les rayons de miel. L'aspect de PIC peut être affirmé quand on observe toutes ces anomalies, notamment l'image en rayon de miel, dont la présence n'est cependant pas obligatoire si tous les autres aspects typiques sont présents.

La PIC doit être différenciée de la PINS, caractérisée par une fibrose diffuse mutilante d'aspect uniforme et d'ancienneté très comparable sur différents territoires. Les foyers fibroblastiques

sont exceptionnels dans la PINS. Le rayon de miel lorsqu'il est présent est généralement modéré. L'inflammation est d'intensité variée, habituellement supérieure à celle de la PIC. La préservation des espaces sous-pleuraux, la présence d'une atteinte inflammatoire des bronchioles et/ou la recrudescence de la fibrose autour des bronchioles, l'existence de bourgeons de réparation de pneumopathie organisée, communément observés dans la PINS, sont de bons arguments pour écarter le diagnostic de PIC.

Certains aspects histopathologiques caractéristiques peuvent contribuer à affirmer ou à exclure les autres diagnostics différentiels comme une PHS (p.ex. distribution centrée sur les bronchioles, bronchiolite lymphocytaire, métaplasie péri bronchiolaire étendue, granulomes non nécrotiques mal délimités du tissu interstitiel péribronchiolaire), une exacerbation aiguë de la FPI, ou une pneumopathie interstitielle aiguë (membranes hyalines), une forme cicatricielle d'une pneumopathie organisée cryptogénique (POC) fibrosante (prédominance de l'aspect de pneumopathie organisée), une pneumoconiose (e.g. corps asbestosiques, tâches d'empoussièrage important, nodule silicotique), une sarcoïdose (présence marquée de granulomes épithélioïdes non nécrotiques bien délimités), une fibrose interstitielle associée au tabagisme (bronchiolite respiratoire étendue et dépôts éosinophiles de collagène de topographie sous-pleurale et/ou péribronchiolaire peu cellulaire, sans distorsion architecturale), et une fibro-élastose pleuroparenchymateuse (fibrose sous pleurale et intra-alvéolaire prédominante avec élastose et fibrose de la plèvre viscérale prédominant dans les régions supérieures).

Ces images ont une spécificité variable, allant d'aspects qui font résolument pencher la décision vers un diagnostic différentiel à des aspects nettement moins suggestifs, dont la signification doit être confrontée aux données du bilan clinique, radiologique et biologique au cours de la DMD [10].

## **Cryobiopsie pulmonaire transbronchique**

Des modalités de réalisation standardisées de la technique relativement récente de cryobiopsie pulmonaire transbronchique (CBTB) ont été proposées en 2018 par un consensus international d'experts, fondé sur une revue systématique de la littérature [94]. La CBTB vise à proposer une alternative minimalement invasive à la biopsie chirurgicale [95], avec des indications comparables (c'est-à-dire patients ayant un aspect radiologique de PIC probable, indéterminé pour la PIC ou évocateur d'un autre diagnostic) [10].

Les complications principales de la CBTB sont le pneumothorax et les hémorragies endobronchiques, qui concernent environ 9 % et 30 % des patients, respectivement (dont 4,9% d'hémorragies modérées à sévères) [85, 87]. Le risque de pneumothorax est augmenté en présence d'un aspect histopathologique de PIC, de réticulations fibreuses au scanner et de site biopsique adjacent à la plèvre. Les hémorragies sont en règle générale contrôlables au cours de la fibroscopie (p.ex. déploiement systématique d'un ballon d'occlusion) [94]. Une fuite d'air prolongée est constatée chez 2 % des patients en moyenne [87]. La mortalité à 30-60 jours est de 0,7 % (contre 1,7 % après BPVC) [87]. D'autres auteurs rapportent un taux moyen de mortalité supérieur (2 % à 2,7 %) [10, 96]. En effet, l'intervention expose au risque d'exacerbation de FPI, éventuellement fatale [94, 96], encore difficilement quantifiable.

Les contre-indications formelles et relatives de la technique sont indiquées dans le Tableau 8 [94]. Elles sont centrées sur la prévention du risque hémorragique. Par exemple, l'HTP peut majorer ce risque, et doit être systématiquement évaluée avant la CBTB en présence de signes d'appel cliniques ou radiologiques. L'âge n'est pas considéré comme un facteur limitant. En revanche, la technique pourrait être associée à un taux d'échecs accru en cas d'obésité sévère (indice de masse corporelle [IMC] > 35).



L'examen ne devrait pas être réalisé en présence d'une progression rapide de la maladie ou d'un haut risque d'exacerbation. Son apport chez les patients ayant une PID fibrosante avec altération fonctionnelle respiratoire profonde reste mal précisé [94].

L'examen est réalisé en utilisant une sonde d'intubation ou un bronchoscope rigide, sous couvert d'une analgo-sédation profonde, voire d'une anesthésie générale. La distance à la plèvre doit être contrôlée par fluoroscopie. La biopsie devrait ramener 3 à 5 fragments, mesurant environ 5 mm de diamètre chacun, prélevées en périphérie du parenchyme pulmonaire, au-delà du tiers médian, mais à distance de la plèvre (> 1 cm) afin de limiter les risques de saignement et de pneumothorax, respectivement. La rentabilité serait meilleure lorsque les prélèvements proviennent de différents segments d'un même lobe [97]. De tels échantillons permettent en général d'identifier facilement les aspects caractéristiques d'une PIC [98] (Figure 14).

### **Rendement diagnostique**

Selon une revue systématique suivie de méta-analyse, le rendement diagnostique moyen de la CBTB dans l'évaluation des PID est de 83,7 %, sa sensibilité et sa spécificité étant de 87 % et 57 %, respectivement ; ces chiffres sont de 92,7 %, 91 % et 58 %, respectivement, avec la BPVC [87].

Aucune étude publiée n'a comparé le devenir clinique des patients ayant eu ou n'ayant pas eu une CBTB [10]. Cependant, une série d'études permet d'évaluer l'apport diagnostique de la CBTB à en juger par les conclusions des DMD [84, 85, 90-92, 99-109]. Ces études ont inclus des patients ayant des PID d'étiologie inconnue, sans exclure ceux qui présentaient un aspect de PIC radiologique. L'analyse des données groupées non pondérées indique que la CBTB ramène des prélèvements exploitables dans 96 % des cas en moyenne, et ces échantillons permettent de poser un diagnostic précis dans 83 % des cas en moyenne. Ainsi, la CBTB permet de poser un diagnostic précis dans 80 % des cas en moyenne [10].

Un essai prospectif randomisé multicentrique ayant inclus 65 patients atteints de PID dont le diagnostic nécessitait une biopsie a étudié la concordance entre les résultats d'analyse des fragments prélevés par CBTB et ceux prélevés par BPVC, tant en ce qui concerne les résultats anatomopathologiques (accord de 70,8 %) que les conclusions des DMD (accord de 76,9 %). Les deux méthodes aboutissent à des conclusions quasi identiques (accord de 95 %) quand le diagnostic est posé avec un haut degré de confiance en DMD après analyse des fragments prélevés par CBTB. L'analyse des biopsies prélevées par chirurgie permet de reclasser avec un haut de degré de confiance 23 % des CBTB ayant abouti à des résultats incertains ou inclassables [96]. Cependant, une autre étude prospective, ayant inclus un effectif limité (21 patients atteints de PID), a observé une corrélation insuffisante (agrément de 38 %) entre CBTB et PBVC [110]. La CBTB serait peu performante pour différencier les lésions de PIC et de PINS [111]. Il apparaît ainsi que la concordance entre CBTB et BPVC est élevée en cas de suspicion de FPI et la CBTB pourrait être proposée en première intention uniquement dans les centres entraînés à cette technique [112].

Une étude a exploré la place de la CBTB dans l'algorithme diagnostique et a suggéré un apport diagnostique comparable à celui de la biopsie pulmonaire chirurgicale pour obtenir un consensus diagnostique en DMD [84, 109].

À l'avenir, le rendement diagnostique des techniques de biopsie minimalement invasive pourrait être amélioré par le couplage de l'examen anatomopathologique à des analyses moléculaires, (utilisant un algorithme d'intelligence artificielle) notamment si l'examen anatomopathologique n'est pas conclusif ou montre une fibrose inclassable [93, 113].

Le consensus d'experts et les recommandations internationales préconisent de réserver pour l'instant la pratique des CBTB aux centres expérimentés, ayant notamment appris à gérer ses complications potentielles [10, 94].

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.

### **Biopsie pulmonaire transbronchique à la pince**

Les biopsies pulmonaires transbronchiques (BPTB) à la pince pendant une bronchoscopie souple peuvent montrer des signes élémentaires de PIC [10, 89, 90]. Mais du fait de leur petite taille, ces prélèvements ne permettent pas de juger de l'architecture pulmonaire, exposent au risque de faux-négatifs [90], et sont peu performants pour mettre en évidence des anomalies disséminées comme les granulomes [10]. Le risque de pneumothorax est de l'ordre de 10 % et de fuites aériennes prolongées compliquent les suites chez 6 % des patients en moyenne [10]. Les BPTB à la pince ne sont pas recommandées pour le diagnostic de FPI [10].

Des études récentes suggèrent que l'utilisation de programmes d'intelligence artificielle appliqués à l'analyse des signatures moléculaires identifiées dans les prélèvements obtenus par

BPTB chez des patients ayant une PID permettraient d'augmenter la probabilité de PIC ou de non PIC [91-93].

## Diagnostic différentiel

Le diagnostic positif de la FPI nécessite l'exclusion des autres PID fibrosantes, de cause connue ou inconnue [10, 114]. Celles-ci comprennent principalement les PHS, les pneumopathies évoluant dans un contexte de connectivite/auto-immunité (en particulier polyarthrite rhumatoïde et sclérodémie systémique), les pneumoconioses (asbestose, silicose), les PID associées à l'administration de médicaments, la sarcoïdose (au stade IV) et, en ce qui concerne les formes idiopathiques, les PINS et les fibroses inclassables (Figure 15) [114-117].

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/><sup>1</sup> ou <https://www.hplung.com/> ; [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)).

Ces affections sont évoquées sur les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, et de l'imagerie, et posent généralement peu de difficultés de diagnostic différentiel avec la FPI, à l'exception de l'asbestose pulmonaire, et des formes chroniques fibrosantes de PHS (notamment aviaires), dont la présentation radiologique est parfois comparable à celle de la FPI. Les pneumopathies environnementales sont donc essentielles à rechercher. Selon une étude, l'enquête environnementale approfondie et la relecture des biopsies permettent parfois de requalifier un diagnostic initial de FPI en forme chronique de PHS [118]. Une évaluation par un conseiller en environnement est utile. Il faut interroger le patient sur son cursus professionnel et l'orienter en cas de doute vers une consultation spécialisée en pathologies professionnelles. Des questionnaires et listes standardisés sont utiles pour identifier une cause professionnelle

---

<sup>1</sup><http://maladies-pulmonaires-rares.fr/ckfinder/userfiles/files/documents-telecharger/RPA/RPA%20causes%20PHS%202010.pdf>

(amiante) ou une exposition à un antigène organique (cf. site internet <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/><sup>2</sup>).

Un aspect de PIC au scanner ne préjuge pas de son caractère idiopathique ou secondaire. Dans certains cas, les formes chroniques de PHS peuvent prendre un aspect de PIC indiscernable de celui d'une FPI. Les images à trois niveaux de densité sont spécifiques de la PHS et permettent pratiquement d'écarter le diagnostic de FPI [56]. La présence de zones d'hypo-atténuation (voire de mosaïque) et de micronodules centrolobulaires, et l'absence de prédominance aux bases sont d'autres éléments d'orientation en faveur de la PHS [119].

Les causes médicamenteuses sont assez rarement en cause dans les PIC [120]. L'identification éventuelle d'une cause de PID chronique exclut le diagnostic de FPI.

Des questionnaires publiés permettent de guider l'enquête clinique visant à identifier les expositions dans tous type d'environnement (domicile, travail, autres lieux souvent visités) [121-123]. Ces questionnaires peuvent être adaptés de façon à mieux appréhender les habitudes culturelles et les différences géographiques. L'enquête doit aussi rechercher des expositions qui sont des facteurs de risque établis de FPI (Tableau 2) [9].

La recherche d'anticorps circulants spécifiques pour mettre en évidence l'implication éventuelle d'un antigène dont la responsabilité n'aurait pas été suspectée au cours de l'enquête clinique est peu rentable pour exclure le diagnostic de PHS et n'est pas recommandée.

Une fois les causes de PID exclues, on admet le diagnostic de PID idiopathique, et il est alors important de distinguer la FPI des autres PID idiopathiques sur les données de l'imagerie et, si elle est disponible, de l'histopathologie. En pratique, le diagnostic différentiel de la FPI se pose

---

<sup>2</sup><http://maladies-pulmonaires-rares.fr/ckfinder/userfiles/files/documents-telecharger/RPA/RPA%20causes%20PHS%202010.pdf>

surtout avec la PINS dans sa forme fibrosante, les autres PID idiopathiques, les PHS chroniques, les PID avec connectivite fruste et les formes inclassables de PID idiopathique.

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.

## Bilan biologique

Une PID réalisant un aspect radiologique et/ou histopathologique de PIC [124] peut être la manifestation clinique inaugurale d'une connectivite ou d'une vascularite [125, 126].

Lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, l'existence de signes extra-respiratoires et d'auto-anticorps évocateurs d'une connectivite sont à rechercher, ce d'autant plus s'il s'agit d'une femme et/ou d'un sujet âgé de moins de 50 ans.

### **Bilan biologique à la recherche d'une connectivite ou d'une vascularite**

Le diagnostic positif de FPI exige l'exclusion des autres causes possibles de PID, notamment les PID associées aux connectivites. La réalisation d'un bilan biologique ciblé est donc impérative, mais sa composition est difficile à uniformiser. Selon les recommandations internationales de 2018, 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 anti-nucléaires (p.ex. suspicion de sclérodemie systémique ou de vascularite) (Tableau 9) [10]. Un bilan de myopathie inflammatoire est proposé surtout si la présentation radio-clinique est évocatrice (sujet jeune, signes cliniques, biologiques ou

électromyographiques de dermatomyosite, installation aiguë ou subaiguë, aspect de chevauchement de PINS/pneumopathie organisée au scanner), mais certains auteurs proposent de rechercher systématiquement les anticorps anti-Jo1, voire les autres anticorps associés aux myosites.

L'avis d'un spécialiste (p.ex. rhumatologue, médecin interniste, dermatologue) n'est généralement demandé que devant des signes d'appel cliniques, biologiques ou de caractéristiques atypiques de la suspicion de FPI (p.ex. sexe féminin, âge < 50 ans). L'existence d'un auto-anticorps sans manifestation extra-respiratoire est possible au cours de la FPI, comme dans la population générale (anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde notamment). L'apparition au cours de l'évolution de signes, symptômes ou anomalies sérologiques évocateurs d'une connectivite peut conduire à remettre en cause le diagnostic de FPI. Des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont recherchés du fait de leur présence possible au cours de la FPI, de l'association possible de la FPI avec une vascularite à ANCA (polyangéite microscopique), et du risque d'apparition d'une vascularite (hémorragie alvéolaire, glomérulonéphrite) chez un patient présentant une « FPI » et des ANCA notamment de spécificité myéloperoxidase [127].

Le bilan biologique comporte également des éléments destinés à détecter une atteinte extra-respiratoire, voire une téloméropathie : numération formule sanguine, VGM, créatininémie, bilan hépatique. La recherche de précipitines est justifiée s'il existe une exposition à des antigènes organiques ou une suspicion de PHS. La recherche d'agents infectieux notamment par lavage bronchoalvéolaire (cf. ci-après) est justifiée en cas de doute pour une infection. La recherche d'une pathologie lymphoproliférative (électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines, immunofixation urinaire, cryoglobulinémie) est justifiée en cas de présentation faisant suspecter une PID autre qu'une FPI.

### **Pneumopathie interstitielle associée à des marqueurs d'auto-immunité**

Dans le cadre des PID associées à une connectivite, 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 Pneumonia with Autoimmune Features* [IPAF]) mais l'utilité clinique de cette définition de recherche reste à confirmer [128].

### **Autres examens complémentaires utiles lors du diagnostic**

Les examens proposés figurent dans le Tableau 10.

### **Recherche de biomarqueurs spécifiques**

Un biomarqueur spécifique devrait idéalement permettre d'identifier la FPI au sein des autres PID. Certains biomarqueurs apparaissent actuellement comme des candidats potentiels à cet égard [10] : la métalloprotéase matricielle MMP-7 (matrilysine-1) [129, 130], la SPD (*surfactant protein D*) [129], le CA125 [131] ; le CCL-18 (*chemokine ligand-18*), et le KL-6 (*Krebs von den Lungen-6*) ont également été proposés. Cependant, ces tests donnent une réponse erronée chez plus d'un tiers des patients, ils sont coûteux, de disponibilité limitée, et aucun n'est validé [10].

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

La technique du lavage broncho-alvéolaire (LBA) doit suivre les recommandations internationales [132] (Tableau 11). Il faut notamment respecter les contre-indications et éviter de pratiquer le LBA si l'état respiratoire du sujet ne le permet pas.

L'examen 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 : sarcoïdose, PHS, PINS, connectivite, pneumopathie médicamenteuse ou radique, maladie lymphoproliférative, pneumopathie organisée [132-135].

L'apport diagnostique du LBA est surtout important lorsque la présentation radiologique n'est pas celle de PIC, si une PHS chronique est envisagée [21, 136], ou en cas d'exposition à l'amiante pour une étude minéralogique.

## Rentabilité diagnostique

Aucune étude publiée n'a comparé le devenir des patients ayant eu ou n'ayant pas eu une analyse de la formule cytologique du liquide de LBA [10]. Cependant, plusieurs études ont décrit la répartition des populations cellulaires observées au cours des différents types de PID [133, 137-143]. Ces études ont inclus des patients atteints de FPI et ont diversement évalué, selon les auteurs, la proportion de neutrophiles, de macrophages, de lymphocytes, d'éosinophiles, ainsi que le rapport CD4/CD8. Les formules cytologiques ont ensuite été comparées à celles habituellement observées au cours des autres PID. La plupart des études ont exprimé les résultats en termes de proportion de populations cellulaires, mais pas en termes de valeur diagnostique positive ou négative. Néanmoins, une lymphocytose supérieure à 30 % au LBA doit faire évoquer une PHS et plaide contre le diagnostic de FPI [133]. Le Tableau 12 montre la proportion moyenne des populations cellulaires chez les sujets normaux et les patients atteints de FPI. La rentabilité diagnostique du rapport CD4/CD8 est faible ; cet examen n'est pas utile pour le diagnostic de FPI.

En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre FPI et les autres PID, l'analyse de la formule cytologique du LBA possède un pouvoir discriminant faible en raison du nombre limité d'études disponibles, de leurs effectifs réduits et de l'éventail étendu des valeurs moyennes [10].

Bien qu'aucune étude incluse n'ait rapporté de complication associée au LBA, il s'agit d'une technique invasive qui mobilise du temps et des ressources, qui peut être associée à des effets indésirables, et s'avère inconfortable chez certains patients [10]. Certains experts estiment que l'examen pourrait augmenter (faiblement) le risque d'exacerbation de la FPI [144].

Au total, le rapport bénéfice/risque du LBA apparaît globalement favorable chez les patients ayant au scanner un aspect de PIC probable, indéterminé ou un aspect évocateur d'un autre

diagnostic, car l'examen contribue à identifier ou à exclure certaines étiologies caractérisées (notamment la pneumopathie éosinophile, la sarcoïdose, une infection) au prix d'inconvénients limités (complications, ressources, coûts). En revanche, les risques dépassent le bénéfice escompté en cas d'aspect de PIC au scanner.

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 [145-147]. Cependant, les mutations identifiées du complexe télomérase sont également observées dans d'autres PID [148-151].

Les variants génétiques sont associés à une augmentation du risque de fibrose, mais la présentation (le phénotype) de celle-ci est variée (FPI, mais également PINS idiopathique, fibrose inclassable, PID associée à une connectivite, etc.). Une FPI chez un sujet jeune (avant 60 ans, et surtout avant 50 ans) fait rechercher une forme familiale ou génétique. En l'état actuel des connaissances, 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 radiologiques et/ou histologiques en sont remplis. En d'autres termes, les variants génétiques sont considérés comme un facteur de risque plutôt que comme une cause.

### **Fibroses pulmonaires familiales**

On parle de fibrose pulmonaire familiale quand il existe au moins deux cas de fibrose pulmonaire dans une même famille [152], mais toute PID, de cause connue ou inconnue, peut être familiale et s'associer à une maladie génétique. Entre 2 % et 20 % des FPI sont familiales et la transmission semble suivre un mode autosomique dominant [152]. Au sein d'une famille atteinte, les PID sont plus fréquentes chez les hommes, les fumeurs, et les personnes plus âgées.

Au scanner, les PID familiales se manifestent le plus souvent par un aspect de PIC ou un aspect indéterminé, plus rarement de PINS ou de pneumopathie organisée [153]. Au plan histopathologique, les aspects habituellement retrouvés sont ceux de la PIC, mais il existe des formes inclassables ou des aspects de PINS, de PHS ou de pneumopathie organisée [153]. Le profil évolutif des fibroses pulmonaires familiales est comparable à celui des formes sporadiques [148, 154].

Les principaux gènes incriminés dans la survenue des fibroses pulmonaires génétiques sont rappelés au Tableau 13 [155]. Aucun facteur génétique constamment associé aux FPI sporadiques n'a été identifié.

### **Mutations des gènes associés aux télomères**

Le complexe télomérase catalyse l'addition de séquences répétées d'ADN au niveau des télomères, protégeant ainsi les chromosomes du raccourcissement lors des mitoses. Il comporte plusieurs protéines, dont la transcriptase inverse de la télomérase (TERT). Les mutations du gène *TERT* sont les plus fréquemment retrouvées dans les fibroses familiales ; ces mutations induisent des atteintes extra-respiratoires diverses [149], cutanéomuqueuses (dyskératose congénitale avec dystrophie unguéale, hyperpigmentation cutanée localisée et leucoplasie orale), hématologiques (aplasie médullaire, myélodysplasie, leucémie aiguë, anémie),

hépatiques (cirrhose, hypertension portale), ainsi que des déficits immunitaires cellulaires et humoraux, des rétinopathies exsudatives et une atteinte neurologique centrale.

En cas de mutation du gène *TERT*, la survenue d'une PID dépend de l'âge : inexistante avant 40 ans, elle survient chez plus de 60 % des patients porteurs de mutations après 60 ans [156]. Des mutations portant sur d'autres composants du complexe télomérase ou interagissant avec lui (on parle alors de gènes associés aux télomères) ont été décrites en association avec une fibrose pulmonaire (*RTEL1*, *PARN*, *RAF1*, *DKC1*, *TINF2*, *NOP10*, *NHP2*, *CTC1*). Certains emphysèmes familiaux sont également en rapport avec des mutations du complexe télomérase.

La mutation des gènes associés aux télomères s'accompagne fréquemment d'une diminution de la longueur des télomères mesurés sur les leucocytes circulants, mais la mesure de cette longueur ne permet pas le diagnostic de la mutation. Le raccourcissement des télomères survient physiologiquement avec l'âge [157], en cas d'exposition au tabac ou aux pesticides et au cours de nombreuses maladies chroniques. Au cours des FPI sporadiques, on peut observer des télomères courts sans mutation des gènes associés aux télomères [157].

Il n'existe pas de traitement spécifique de ces fibroses. 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, que ce soit le tabac, les toxiques environnementaux ou les cytotoxiques médicamenteux par exemple. On ne connaît pas précisément les conséquences des anomalies génétiques sur la réponse au traitement des patients atteints de FPI, mais il est établi qu'une mutation portant sur un gène associé aux télomères augmente significativement le risque de mortalité après transplantation pulmonaire, notamment du fait de cytopénies sous immunosuppresseurs, en particulier l'azathioprine [158-160]. Les myélodysplasies éventuellement associées aux mutations des gènes associés aux télomères augmentent aussi le risque de la transplantation pulmonaire. À l'heure actuelle, le traitement médicamenteux

préconisé pour les patients ayant une FPI associée à une mutation portant sur un gène associé aux télomères est identique à celui des patients exempts de mutation.

### **Autres anomalies génétiques**

Les PID familiales de l'adulte peuvent aussi être dues à des mutations des gènes codant pour les protéines du surfactant, le gène le plus souvent concerné étant *SFTPC*, dont la transmission est autosomique dominante ou *SFTPA1*, *SFTPA2* (risque de cancer associé), et *ABCA3*. 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 [161]. Ces mutations sont évoquées plutôt chez un patient jeune.

Des fibroses pulmonaires ont été décrites au cours de certains syndromes familiaux rares, comme le syndrome d'Hermansky-Pudlak, les neurofibromatoses, et les mutations hétérozygotes de *NKX-2* (*TTF1*) (PID, hypothyroïdie, anomalies neurologiques, et poikilodermie).

### **Enquête génétique chez un patient atteint ou suspect de FPI**

Les indications de la recherche de mutation des gènes des télomères et du surfactant sont indiquées au Tableau 14 [162].

Les mutations souvent recherchées sont *TERT*, *TR* pour les gènes associés aux télomères (en cas de suspicion de fibrose pulmonaire entrant dans le cadre d'une téloméropathie) et *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPC* et *ABCA3* pour le surfactant.

La réalisation d'un test diagnostique n'est pas anodine, notamment sur le plan psychologique et médico-juridique, et doit être effectuée dans le cadre d'une prise en charge globale, par une équipe pluridisciplinaire comportant un généticien. En pratique elle est réalisée dans les centres de compétence (Annexe 1). Le recueil d'un consentement écrit après information éclairée est

obligatoire. Le rendu des résultats doit être réalisé en consultation et accompagné d'une proposition de conseil génétique. Une consultation spécialisée de génétique est proposée.

L'attitude à adopter chez les sujets apparentés à un patient porteur d'une FPI génétique reste du domaine de la recherche clinique. Le risque de transmission de la mutation *TERT* ou *TR* pour un apparenté au premier degré est toujours inférieur à 50 % (risque de transmission de 50 % multiplié par la pénétrance de la maladie). Quand la mutation est avérée, le risque de développer une fibrose pulmonaire est de 60 % chez les hommes et de 50 % chez les femmes après 60 ans [163]. Le risque des manifestations extra-pulmonaires associées est difficile à estimer.

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 PID 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).

Recommandation 7. Chez un patient présentant une FPI dans un contexte familial ou s'il y a des arguments cliniques ou biologiques évoquant une cause génétique, il est proposé de réaliser lors d'une consultation dédiée (éventuellement lors d'une consultation spécialisée de génétique), un arbre généalogique et une analyse génétique moléculaire concernant à l'heure actuelle essentiellement les gènes liés aux télomères et aux protéines du surfactant.

## 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 discussion multidisciplinaire. 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 [www.maladies-pulmonaires-rares.fr], ou service de pneumologie expérimenté dans les PID), si possible en présence de chacun des spécialistes concernés, expérimentés dans le domaine des PID, et en lien avec le pneumologue traitant. Elle intègre l'ensemble des données disponibles et se concentre dans les cas incertains sur les éléments d'orientation cliniques importants que sont le sexe masculin, l'âge supérieur à 60 ans, la présence de râles crépitants, la probabilité clinique globale du diagnostic de FPI.

Il est important de mieux préciser quel est le rôle décisionnel effectif de la DMD chez les patients ayant une PID de découverte récente d'étiologie inconnue, et des éléments cliniques qui font suspecter une FPI. Cependant, aucune étude publiée n'a comparé le devenir clinique des patients dont la prise en charge a été décidée dans le cadre d'une évaluation monodisciplinaire (voire par un praticien unique) au devenir des patients évalués par une DMD [10]. L'analyse des résultats groupés de cinq études ayant comparé les décisions prises sur une base monodisciplinaire et celles fondées sur une DMD [121, 164-167] a montré que le pourcentage médian de décisions concordantes était de 70 %, soit un degré d'accord modéré. La DMD diminue substantiellement les incertitudes et les erreurs diagnostiques chez les patients atteints de PID, permet de redresser les diagnostics de FPI portés par excès ou recusés à tort, améliore la reproductibilité des décisions et l'évaluation pronostique des cas difficiles [166, 169, 170]. Ces éléments confirment le rôle de la DMD comme « gold standard » de la



décision diagnostique [10]. Dans une étude, un retard à la prise en charge dans un centre expérimenté dans les PID a été associé à une moindre survie [171].

La composition des groupes et les méthodes de travail des DMD restent cependant variables d'un centre à l'autre, et leur harmonisation apparaît souhaitable [172]. La pertinence des décisions prises en DMD est étroitement dépendante du niveau d'expertise des participants [170, 173]. À ce titre, des études prospectives devraient comparer l'effet des décisions prises en DMD à celui d'un avis précoce dans un centre expert (centre de référence ou centre de compétences en France) [173].

### **Concept de « diagnostic provisoire de travail »**

Chez d'assez nombreux patients, on ne parvient pas à une certitude diagnostique selon les critères internationaux en vigueur, alors même qu'une décision diagnostique et thérapeutique est nécessaire. Dans ce cas, il est proposé de parler de « diagnostic provisoire de travail » de FPI, s'il n'y a pas de diagnostic différentiel plus probable [174]. Ce choix relève souvent d'une décision en DMD. Une enquête internationale auprès de 400 pneumologues a observé que ceux-ci acceptent l'hypothèse de « diagnostic de travail » avec un degré de confiance suffisant pour surseoir à la biopsie pulmonaire et prescrire un traitement à visée antifibrosante, quand la probabilité du diagnostic de FPI se situe entre 70 % et 90 % [88]. La notion de diagnostic de travail peut s'appliquer à d'autres diagnostics que celui de FPI.

### **Suivi du « comportement clinique de la maladie »**

Lorsque le diagnostic initial de FPI n'est pas formel (diagnostic provisoire de travail de FPI), une information pronostique importante est ajoutée par l'aggravation progressive irréversible de la maladie au cours du suivi (notion de « comportement clinique de la maladie » ; Tableau

15) [116, 175]. Le constat d'une aggravation irréversible augmente la probabilité du diagnostic de FPI.

### **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) [176-179]. Un groupe coopérateur international a récemment proposé que ces PID inclassables soient définies par l'absence d'une hypothèse diagnostique principale qui puisse être retenue comme un diagnostic provisoire de travail (degré de confiance compris entre 70 % et 89 %), voire comme un diagnostic de quasi-certitude (confiance  $\geq$  90 %) [180].

Les patients atteints de PID inclassable ont un pronostic intermédiaire entre celui des patients atteints de FPI et ceux ayant une PID d'une autre cause, leurs taux de survie à deux ans étant estimés entre 70 % et 76 % [178, 179, 181, 182]. Parmi les facteurs de mauvais pronostic on note l'âge, la présence de râles velcro, une CVF basse, une DLco inférieure à la valeur théorique, un score élevé de fibrose ou la présence de bronchiectasies de traction au scanner [178, 179, 182].

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.

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.

## Pronostic et suivi

### Évaluation initiale du pronostic

La maladie évolue habituellement de façon chronique progressive, avec un risque d'exacerbation aiguë. Les données disponibles suggèrent qu'une série de facteurs sont associés à une augmentation de la mortalité associée à la FPI (Tableau 16) [47, 183-187].

Un faible poids au diagnostic, et un amaigrissement (> 5 % du poids corporel) sont des éléments pronostiques défavorables [20, 188].

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/>) [185, 189]. L'intégration dans le score GAP des antécédents d'hospitalisation respiratoire et de la variation de la CVF sur 24 semaines (score GAP longitudinal) améliore l'évaluation pronostique au cours du suivi [190, 191]. Lorsqu'on ne dispose pas de la DLco pour calculer le score GAP, un score de fibrose au scanner peut apporter la même information pronostique [192]. Le score CPI (*composite physiologic index*) peut être utilisé pour évaluer la gravité de la fibrose indépendamment de l'existence éventuelle d'emphysème [193]. Ces différents éléments peuvent être utiles pour évaluer l'indication de la transplantation pulmonaire.

Le handicap respiratoire doit également faire l'objet d'une évaluation. Le déclin fonctionnel respiratoire est variable dans le temps, même chez un patient donné, mais il prédit la mortalité [194]. La réévaluation des EFR en cours d'évolution a une valeur pronostique.

## Explorations fonctionnelles respiratoires

Les EFR de repos permettent d'évaluer l'impact fonctionnel (déficience) de la maladie et participent à l'évaluation pronostique. Elles montrent au repos :

- Un trouble ventilatoire restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale, associée à une diminution de la capacité vitale lente) ;
- Une diminution précoce de la DLco et du coefficient de transfert (DLco/VA) ; c'est souvent la seule anomalie détectée lors du diagnostic dans les formes précoces de FPI ;
- Une mesure de la PaO<sub>2</sub> au repos, assez longtemps normale ; les anomalies des échanges gazeux pulmonaires sont idéalement évaluées par la détermination en air ambiant du gradient alvéolo-artériel de PO<sub>2</sub>.

En outre, les EFR à l'exercice montrent une réduction de l'aptitude à l'effort qui peut être évaluée par :

- La réduction de la tolérance à l'effort évaluée par la distance parcourue lors du TM6 ou sur cyclo-ergomètre (diminution de la consommation maximale d'oxygène et de la puissance maximale à l'exercice) ;
- La diminution de la saturation percutanée en oxygène à l'exercice (baisse de SpO<sub>2</sub> > 4 %) au cours d'un test d'exercice, standardisé ou non, notamment au TM6 ;

- La recherche d'une hypoxémie à l'exercice, souvent absente au repos, ou d'une élévation du gradient alvéolo-artériel de PO<sub>2</sub> au cours d'une exploration fonctionnelle sur cyclo-ergomètre, et pouvant être la seule anomalie fonctionnelle respiratoire présente initialement.

Dans les essais thérapeutiques, comme lors du suivi des patients atteints de FPI, la CVF est souvent utilisée car sa mesure est reproductible et sa diminution est liée au pronostic [195-198]. L'exploration à l'exercice est utile notamment en cas de dyspnée mal expliquée (patients dyspnéiques ayant une déficience pulmonaire légère à modérée) ou si une réhabilitation respiratoire est envisagée [199, 200].

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.

### **Examens de suivi et réévaluation du pronostic**

Le suivi des patients atteints de FPI permet d'identifier l'aggravation des symptômes, de suivre l'aggravation de la maladie par des EFR, de débiter le traitement, de prendre en compte les comorbidités, et d'envisager une transplantation pulmonaire.

Les examens utiles pour assurer le suivi des patients atteints de FPI sont indiqués dans le Tableau 17. Il n'y a pas de donnée disponible permettant de recommander la fréquence de réalisation du scanner thoracique lors du suivi. 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 [201] fréquentes et ayant des conséquences majeures sur la prise en charge dont la contre-indication de la transplantation (cancer, infections) [201]. 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 (sans puis avec injection de produit de contraste) car il participe au diagnostic de cette complication, en cas de modification clinique inexplicée, de suspicion clinique ou radiologique de cancer bronchique, et lors de l'évaluation pour transplantation pulmonaire.

Comme pour toute maladie chronique sérieuse, la rédaction de directives anticipées peut être utile. Le moment opportun pour aborder ce sujet est variable individuellement, et dépendant de la sensibilité du patient, du médecin, et de ses proches à cette question.

L'espace des visites de suivi peut être de trois à six mois. Ces visites doivent être effectuées en centre spécialisé (centre de référence, centre de compétences ou service hospitalier spécialisé dans les pneumopathies interstitielles diffuses) au moins annuellement, ou de façon plus rapprochée en cas de détérioration. Des visites tous les trois mois doivent être effectuées par le pneumologue traitant en alternance avec un centre spécialisé, préférentiellement dans le cadre d'un réseau de soins formel ou informel impliquant le médecin traitant.

### **Qualité de vie**

La détérioration de la qualité de vie accompagne le déclin de la fonction pulmonaire [202]. La qualité de vie est rarement quantifiée en dehors des essais thérapeutiques. Le questionnaire

KBILD (*King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire*) est l'un des plus utilisés actuellement, et il est validé en français [203]. Ses variations sont jugées significatives pour une variation de 5,5 de la composante psychologique, 4,4 de la composante de dyspnée, et 3,9 de la composante d'activité [204].

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 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 inexplicée, 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**

Les méthodes et les résultats des essais ayant permis d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de la pirféridone et du nintédanib dans le traitement des patients ayant une FPI de diagnostic certain ont été présentés de façon détaillée dans la version précédente des présentes recommandations [3] : on se limitera donc ici à en rappeler les points d'intérêt principaux.



## Pirfénidone

La pirfénidone<sup>3</sup> produit un effet antifibrosant en limitant la production de facteurs de croissance profibrosants, dont le TGFbeta-1, avec comme conséquence une inhibition de la prolifération des fibroblastes, la différenciation des myofibroblastes, la synthèse de collagène et de fibronectine, et la production de matrice extra-cellulaire [205]. Elle présente en outre des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes [205, 206].

### Effacité

Les études réalisées au cours des phases initiales de développement clinique de la pirfénidone [207-211] ont suggéré qu'à la dose de 1 800 mg/j elle diminue l'incidence des exacerbations aiguës, ralentit la dégradation de la capacité vitale à 36 semaines [208] et le déclin de la capacité vitale, et améliore la survie sans progression (SSP) à la 52<sup>e</sup> semaine [209].

L'efficacité de la pirfénidone a ensuite été évaluée par deux essais contrôlés randomisés (ECR) multicentriques de phase III : CAPACITY-1 (344 patients) et CAPACITY-2 (435 patients) [210]. La pirfénidone a été administrée à la dose de 2 403 mg/j ou de 1 197 mg/j dans CAPACITY-2, et à 2 403 mg/j dans CAPACITY-1. Les patients éligibles étaient atteints de FPI légère à modérée (définie par une CVF  $\geq$  50 % et une DLco  $\geq$  35 % de la valeur théorique) et parcouraient au moins 150 m au TM6. Le critère de jugement principal était la différence absolue du pourcentage de la CVF théorique à la 72<sup>e</sup> semaine.

L'analyse en intention de traiter a montré des résultats discordants sur le critère principal : la différence était significative entre pirfénidone 2 403 mg/j et placebo dans CAPACITY-2 mais non significative dans CAPACITY-1. L'analyse groupée des études CAPACITY a montré la

---

<sup>3</sup> Esbriet® : laboratoire Roche - 30 cours de l'île Seguin - 92650 Boulogne-Billancourt.

supériorité statistiquement significative de la pirfénidone à 2 403 mg/j sur le placebo en termes [210] de :

- Déclin de la CVF après 72 semaines de traitement (-8,5 % vs. 11 % ;  $p = 0,005$ ) ;
- Pourcentage de patients ayant une dégradation de la CVF  $\geq 10$  % (21 % vs. 31 % ;  $p = 0,003$ ) ;
- Distance moyenne parcourue au TM6 (-52,8 m vs. -76,8 m ;  $p < 0,001$ ) ;
- Durée de la survie sans progression (SSP) définie par la baisse confirmée  $\geq 10$  % du pourcentage de CVF théorique, la baisse  $\geq 15$  % du pourcentage de la DLco théorique, ou le décès (HR 0,74 ; IC 95 : 0,57–0,96 ;  $p = 0,025$ ).

Ces différences sont cliniquement pertinentes [196, 212, 213]. Une méta-analyse des données de deux essais du programme CAPACITY [210] et d'un essai de phase III [209] a confirmé l'amélioration significative de la SSP sous pirfénidone (HR 0,70 ;  $p = 0,002$ ) [214].

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, administrés pendant 52 semaines, chez 555 patients [211]. Le critère de jugement principal était la modification de la CVF ou le décès à 52 semaines. Les critères d'éligibilité étaient proches de ceux du programme CAPACITY mais modifiés de façon à inclure une population plus homogène de patients ayant un diagnostic de FPI certain, et à haut risque de progression. À l'inclusion, la CVF moyenne était de  $67,8 \pm 11,2$  % de la théorique et la DLco de 42 % de la théorique environ. De façon notable, 95 % des patients présentaient un aspect de PIC au scanner et environ 30 % avaient eu une BPVC.

Les résultats à 52 semaines ont montré, sous pirfénidone comparativement au placebo, une baisse de 47,9 % de la proportion de patients ayant une diminution  $\geq 10$  % de la CVF ou qui étaient décédés, et une augmentation relative de 132,5 % de la proportion de patients sans

diminution de la CVF ( $p < 0,001$ ). Les résultats ont été confirmés par une analyse de sensibilité [215]. De plus, il existait une réduction du déclin de la distance parcourue au TM6 ( $p = 0,04$ ), et une amélioration significative de la SSP ( $p < 0,001$ ) sous pirfénidone. Il n'y avait pas de différence significative en termes de scores de dyspnée, de mortalité de toutes causes, ou de mortalité par FPI [211].

### Analyses complémentaires

Plusieurs analyses groupées des essais CAPACITY et ASCEND (1247 patients) [211, 216-219] ont montré que, comparativement au placebo, la pirfénidone (à 2403 mg/jour) :

- Diminue de 48 % le risque de décès (HR 0,52 ;  $p = 0,01$ ), tant en termes de décès de toute cause ( $p = 0,01$ ) que de décès par FPI ( $p = 0,006$ ) [211].
- Diminue de 43,8 % la proportion de patients décédés ou ayant une baisse  $\geq 10$  % de la CVF théorique, et augmente de 59,3 % la proportion de patients indemnes de baisse de la CVF [216] ; un bénéfice a également été noté en termes de SSP, TM6, et de dyspnée. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans ces études.
- Diminue sur un an de 48 % le risque relatif d'hospitalisation non programmée urgente pour cause respiratoire (7 % vs. 12 % ;  $p = 0,001$ ), sans diminuer la fréquence des hospitalisations urgentes de toute cause [217].
- Est associée, après 12 mois de traitement, à un ralentissement de la progression de la maladie (définie par la survenue d'une baisse  $\geq 10$  % de la CVF théorique ou d'une diminution  $\geq 50$  m de la distance parcourue au TM6 ou d'une hospitalisation pour une cause respiratoire ou d'un décès de toute cause ; 17,0 % vs. 30,1 % ;  $p < 0,0001$ ) [220]. Le risque de décès après un ou plusieurs

évènements signant la progression était diminué aussi sous pirfénidone (2,1 % vs. 6,3 % ;  $p = 0,0002$ ).

- Diminue à 12 mois la progression de la dyspnée évaluée par la modification médiane du score UCSD SOBQ (*University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* ; 9,2 vs. 13,0 points ;  $p = 0,009$ ) chez les patients ayant initialement une FPI de stade GAP II/III et chez ceux ayant un CVF < 80 % de la théorique (8,5 vs. 12,0 points ;  $p = 0,006$ ) [219].

### **Efficacité à long terme et/ou en pratique réelle**

Le suivi à long terme en ouvert des patients inclus dans les essais CAPACITY a observé que le déclin moyen de la CVF était de 144,3 ml/an, soit une diminution de 9,6 % après 180 mois comparativement aux valeurs initiales, la durée de survie moyenne sous traitement par pirfénidone étant de 77,2 mois [221]. L'effet de la pirfénidone à long terme semble maintenu dans l'étude RECAP (suivi prolongé en ouvert des patients ayant terminé les essais CAPACITY) [222].

La préservation de l'effet a aussi été reproduite par plusieurs études observationnelles réalisées dans les conditions de la pratique hospitalo-universitaire courante : le bénéfice semble être particulièrement prononcé chez les patients ayant la plus forte dégradation initiale de la CVF [186, 223-234].

Une analyse groupée des données de survie des patients inclus dans les essais CAPACITY, ASCEND, RECAP et celles des patients ayant des critères d'éligibilité identiques suivis dans une base de données hospitalière (*Inova Fairfax Hospital database*) 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) [235].

Une étude observationnelle prospective multicentrique européenne a inclus 43 patients ayant une FPI et une toux quotidienne persistante depuis au moins huit semaines, n'ayant pas reçu de traitements à visée antifibrosante au préalable, et a montré qu'après 12 semaines de traitement la pirfénidone diminue de 34 % en moyenne la toux, objectivement évaluée par un dispositif validé (*Leicester Cough Monitor*) [236], sans amélioration significative des mesures de qualité de vie et d'anxiété [237].

### **Sécurité d'emploi et tolérance**

La tolérance de la pirfénidone a été évaluée par une analyse groupée des données de quatre ECR (789 patients exposés à la pirfénidone pendant une durée médiane de 2,6 ans soit une exposition cumulée de 2 059 patients-années) [238] et une méta-analyse de 6 ECR (1 073 patients) [239] ainsi que des études observationnelles prospectives multicentriques [8, 232] et rétrospectives [186, 229-233, 240].

Comparativement au placebo, 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). 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 [238]. Ces études n'ont pas observé d'EI émergent.

À plus long terme, l'étude RECAP a analysé les données de tolérance de 1058 participants exposés à la pirfénidone pendant 122 semaines en moyenne (médiane 88 semaines ; dose moyenne de 2091 mg/jour), soit au total 2482 patients-années d'exposition [221] (Tableau 18). La FPI était la cause la plus fréquente d'EI émergents sous traitement sévères (dont aucun inattendu n'a été observé), d'arrêt de traitement et de décès.

L'étude prospective multicentrique PASSPORT [186, 232] a inclus 1009 patients traités par pirfénidone en conditions réelles pendant une durée médiane de 442 jours et a observé qu'un évènement indésirable émergent sous traitement est survenu chez 73,4 % des patients, les plus fréquents étant les nausées (20,6% des patients) et la fatigue (18,5 %). Les évènements indésirables 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. Un évènement indésirable émergent sous traitement grave a été observé dans 5,5 % des cas, et 6 décès ont été constatés. Les arrêts de traitement étaient moins fréquents lorsque la posologie de pirfénidone était ajustée selon la tolérance.

Une analyse groupée des essais CAPACITY et ASCEND a montré une prévalence élevée des facteurs de risque et des traitements à visée cardiovasculaire chez ces patients et, comparativement au placebo, l'absence d'augmentation significative du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs et d'hémorragies sous pirfénidone (1,8 % vs. 2,9 % et 3,7 % vs. 4,3 %, respectivement) [241].

### **Modalités d'utilisation**

La pirfénidone bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la majorité des pays du monde. En France, la pirfénidone dispose de l'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 x 3 par jour, administrées 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.

L'expérience clinique d'utilisation à long terme de la pirfénidone a confirmé les résultats des ECR de phase III en termes de sécurité d'emploi et de tolérance, avec un taux d'arrêts du traitement de 15 % environ en raison d'EI digestifs ou cutanés. Des conseils pratiques issus de

cette expérience clinique cumulée facilitent beaucoup l'acceptation, la tolérance et l'observance du traitement (Tableau 19) [242] : par exemple, ils permettent de limiter les arrêts de traitement dus aux photosensibilisations dans une région très ensoleillée [240].

La prise en charge des EI digestifs et cutanés associe une combinaison ou une succession de mesures à type de diminution des doses, arrêt temporaire du traitement et utilisation de traitements symptomatiques. Les ajustements individuels de dose permettent d'optimiser le rapport efficacité/tolérance [243, 244]. En octobre 2020, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) française a publié une alerte et de nouvelles recommandations concernant les risques d'atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse associés à l'administration de la pirfénidone [245]. Cet avis indique 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.

« Un examen clinique et un bilan de la fonction hépatique doivent être rapidement réalisés chez les patients présentant des symptômes évoquant une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, tel que fatigue, anorexie, gêne abdominale supérieure droite, urines foncées ou ictère.

« Une augmentation des transaminases peut nécessiter une réduction de dose, une interruption de traitement ou un arrêt définitif du traitement par pirfénidone. En cas d'augmentation significative des aminotransférases hépatiques avec une hyperbilirubinémie ou en cas de signes

et symptômes cliniques d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, le traitement par ESBRIET (pirfénidone) doit être arrêté définitivement. » [245].

## Nintédanib

Le nintédanib ésilate<sup>4</sup> est un inhibiteur de tyrosine-kinases (ITK) 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) [246, 247]. Il modifie la biologie des fibroblastes de patients atteints de FPI (prolifération, migration, différenciation en myofibroblastes, sécrétion de la matrice extracellulaire) [247-250].

### Effacité

L'ECR de phase II TOMORROW a montré qu'à la dose de 150 mg x 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 (SGRQ) [251].

Les études pivot INPULSIS-1 et -2 étaient deux ECR de phase III, ayant inclus 1 066 patients au total et comparé le nintédanib (150 mg x 2/j) au placebo pendant 52 semaines [252, 253]. Les critères d'éligibilité associaient : CVF  $\geq$  50 % de la théorique et DLco comprise entre 30 % et 79 % de la théorique ; aspect radiologique au minimum compatible avec le diagnostic de FPI selon une relecture centralisée ; rapport VEMS/CVF  $\geq$  0,7 (sans exclusion des sujets ayant un aspect d'emphysème au scanner). N'étaient pas éligibles les patients à haut risque hémorragique (antécédents de saignement, double anti-agrégation plaquettaire, traitement anticoagulant), et

---

<sup>4</sup> Ofev® : laboratoire Boehringer Ingelheim France - 104 Avenue de France, 75013 Paris.



ceux ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable. L'administration concomitante d'une corticothérapie à dose stable (prednisone  $\leq$  15 mg/j ou équivalent) était autorisée.

À l'inclusion, les patients avaient en moyenne une CVF de 80 % de la théorique et une DLco de 47 % de la théorique. De façon notable, environ 30 % des participants avaient un aspect radiologique de PIC possible avec bronchectasies par traction sans confirmation par biopsie pulmonaire, empêchant de poser formellement le diagnostic de FPI selon les critères internationaux, qui pour la plupart correspondraient maintenant à une PIC probable, reproduisant une situation fréquente en pratique quotidienne.

Le critère principal d'évaluation - la pente du taux de déclin annuel de la CVF - était significativement moins important avec le nintédanib qu'avec le placebo dans les deux essais, avec une différence moyenne de 109,9 ml/an ( $p < 0,001$ ) dans l'analyse groupée des deux études [253]. Cet effet bénéfique sur la fonction respiratoire était retrouvé par l'analyse des critères secondaires pertinents (variation absolue du pourcentage de CVF théorique, proportion de patients n'ayant pas de déclin  $> 5$  % ou  $> 10$  % de la CVF théorique). Les deux critères secondaires principaux - délai jusqu'à la première exacerbation aiguë de FPI diagnostiquée par les investigateurs, et score SGRQ - étaient statistiquement significatifs dans l'essai INPULSIS-2, mais pas dans l'essai INPULSIS-1, ni dans l'analyse groupée des deux essais. 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 non significative en faveur du nintédanib (HR : 0,70 ;  $p = 0,14$ ).

## Analyses complémentaires

Une analyse prévue au protocole des données groupées d'INPULSIS-1 et -2 n'a pas montré de variations significatives de l'efficacité du nintedanib dans des sous-groupes prédéfinis [254, 255].

Une analyse post hoc a montré que l'effet du nintedanib est indépendant de la présence ou de l'absence d'emphysème et que le traitement ralentit le déclin fonctionnel tant chez les patients ayant un rapport VEMS/CVF  $> 0,8$  que ceux ayant VEMS/CVF  $\leq 0,8$  [256], ou une CVF  $\geq 90$  % de la théorique.

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 ;  $p = 0,078$ ) [257].

L'étude d'extension en ouvert d'INPULSIS (INPULSIS-ON) a observé que le ralentissement du déclin de la CVF sous nintédanib se maintient à moyen terme (suivi médian 45 mois, maximal 68 mois), indépendamment des caractéristiques initiales des patients, dont le pourcentage de CVF théorique [258].

Un ECR exploratoire de phase IIIb (113 patients) [259] a suggéré qu'après six mois de traitement, le nintédanib (150 mg x 2/j) est associé, comparativement au placebo, à une progression moindre de la fibrose pulmonaire radiologique, quantifiée objectivement par le score QLF (*Quantitative Lung Fibrosis*), dont l'évolution au cours de la FPI a été corrélée à la progression de l'atteinte respiratoire [260, 261].

Plusieurs analyses post hoc des données groupées des essais INPULSIS ont permis d'observer les résultats complémentaires suivants :

- La progression de la maladie et l'effet du nintédanib (vs. placebo) sont comparables chez les patients dont le diagnostic de FPI est fondé sur un aspect de PIC au scanner et/ou à l'examen histopathologique (68 % de l'effectif) et chez ceux ayant simplement un aspect de PIC probable au scanner (absence de rayon de miel), sans confirmation par biopsie pulmonaire (32 % de l'effectif) [53, 54].
- Le ralentissement de la progression de la maladie sous nintédanib, comparativement au placebo, est attesté par l'évolution plus favorable de plusieurs paramètres physiologiques entre l'état basal et la 52<sup>e</sup> semaine : proportion de patients ayant une amélioration ou une absence de dégradation de la CVF théorique, proportion de patients ayant une dégradation absolue de la CVF théorique  $\geq 5$  % ou  $\geq 10$ , l'effet sur la CVF étant indépendant la DLco initiale ( $> 40$  % vs.  $\leq 40$  %) et de l'indice physiologique composite (*composite physiologic index*, CPI ;  $\leq 45$  vs.  $> 45$ ) ; en revanche, il n'y a pas de différence significative entre nintédanib et placebo en ce qui concerne l'évolution de la DLco théorique, du CPI et de la SpO<sub>2</sub> [262].
- La vitesse du déclin de la CVF d'une part, et la survenue d'exacerbations d'autre part, sont corrélées à une altération significative de la qualité de vie (QDV) selon tout ou partie des échelles d'évaluation utilisées dans les essais INPULSIS, la dégradation de la QDV est particulièrement marquée chez les patients ayant une forme évoluée de FPI au départ (GAP II/III ; DLco  $\leq 40$  %, CPI  $> 45$ , SGRQ  $< 40$ ) ; le bénéfice du nintédanib comparativement au placebo est observé dans ce sous-groupe de patients, particulièrement en termes de SGRQ [263].

Les résultats des études observationnelles ultérieures, qu'il faut interpréter avec prudence en l'absence de randomisation, vont dans le même sens que ceux des ECR présentés ci-dessus [264-271].

## Sécurité d'emploi, tolérance

Les essais TOMORROW [251] et INPULSIS [253] ont montré que les principaux EI associés au nintédanib sont de nature digestive et dose-dépendants : diarrhée (> 60 % des patients), nausées (> 20 %) et vomissements, élévation des transaminases. La plupart de ces EI étaient d'intensité légère ou modérée et ont conduit à un arrêt définitif du traitement dans moins de 5 % des cas. Les EI digestifs pourraient être favorisés par un IMC bas, un état général altéré et l'administration de doses maximales de nintédanib, alors que la prednisolone pourrait limiter l'apparition des diarrhées [272].

Les études de suivi prolongé en ouvert des patients inclus dans les essais TOMORROW et INPULSIS (INPULSIS-ON) suggèrent que ce profil de tolérance reste stable à long terme (durée d'exposition médiane proche de 45 mois dans INPULSIS-ON) [257, 258, 273].

Une étude a analysé rétrospectivement les données groupées de TOMORROW et INPULSIS selon le niveau de risque cardiovasculaire de base des patients, en distinguant les patients à haut risque (antécédent d'évènement cardiovasculaire majeur [ECVM]), et/ou présence de  $\geq 1$  facteur(s) de risque cardiovasculaire [FRCV] ; 90 % de l'effectif, et à faible risque (absence d'ECVM et de FRCV). L'étude a observé l'absence de différence significative entre nintédanib et placebo en termes d'incidence des ECVM chez les participants ayant un risque de base faible à modéré. Il en était de même en ce qui concerne les infarctus du myocarde et les autres cardiopathies ischémiques, considérés séparément [274].

Les études observationnelles n'ont pas mis en évidence de donnée inattendue quant à la tolérance ou à la sécurité d'emploi du médicament [264-271].

## Modalités d'utilisation

Le nintédanib bénéficie d'une AMM dans le traitement de la FPI dans la plupart des pays du monde. En France, l'AMM date du 16 janvier 2015, et le nintédanib est remboursé dans l'indication du traitement des 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 diminution des doses, voire arrêt temporaire du nintédanib, et traitement symptomatique (réhydratation, traitement anti-diarrhéique, antiémétique ; Tableau 20) [275]. Sauf intolérance grave, après la résolution des symptômes, le traitement peut être repris à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour ou à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour. Les adaptations de dose permettent le plus souvent de poursuivre le traitement, et seraient plus souvent nécessaires chez les sujets de faible corpulence [276]. Les enzymes hépatiques doivent être dosées avant le début du traitement puis périodiquement pendant son administration. En raison de son mode d'action (inhibition du récepteur du VEGF), 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. L'administration conjointe de kétoconazole augmente sensiblement l'exposition au nintédanib, alors que celle de la rifampicine la diminue.

## En pratique

La comparaison des principales caractéristiques pratiques de la pirfénidone et du nintédanib apparaît au Tableau 21.

Le traitement antifibrosant (par l'une ou l'autre molécule) améliore la survie des patients dans des études de cohortes et de registres [277-281]. Les données de tolérance dans les études observationnelles sont comparables aux données des essais cliniques.

Il n'existe pas d'étude permettant de savoir si la pirfénidone ou le nintédanib peuvent causer des problèmes de cicatrisation en cas d'intervention chirurgicale. Le risque hémorragique lié à l'activité anti-angiogénique du nintédanib est mal connu en cas d'intervention. En pratique, la plupart des équipes arrêtent temporairement le traitement antifibrosant un peu avant et jusqu'à environ trois semaines après une intervention chirurgicale majeure programmée ; la pratique varie selon les équipes de transplantation pulmonaire (dans une étude, les traitements étaient maintenus jusqu'à la transplantation sans complication particulière [282]).

Par ailleurs, d'assez nombreux médicaments nouveaux sont actuellement en cours d'évaluation [283, 284] : à cet égard, en situation d'échec ou d'intolérance des médicaments approuvés, ou dans les circonstances autres que l'AMM des médicaments approuvés, il est important d'adresser les patients aux centres investigateurs (centre de référence, centres de compétences) pour envisager une inclusion dans ces études, dont celles qui évaluent l'effet du traitement combiné pirfénidone – nintédanib ou d'autres bithérapies.

### **Quand débiter le traitement ?**

Il n'existe actuellement pas de recommandation précise sur le moment où il faut commencer le traitement antifibrosant. En pratique, la plupart des experts le débiterent dès que le diagnostic de FPI est confirmé. 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. Cependant, il a été montré que 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 [254, 285, 286].

Dans l'analyse post-hoc des essais CAPACITY et ASCEND, l'effet de la pirfénidone sur le score de dyspnée était significatif comparativement au placebo dans le sous-groupe des patients ayant à la randomisation une CVF  $\leq 80\%$  ou un score GAP II-III, mais pas chez les patients ayant une CVF  $> 80\%$  ou un score GAP I [285]. Dans l'analyse post-hoc des essais INPULSIS, le nintédanib était associé à une moindre augmentation du score Saint George de qualité de vie dans le groupe traité par rapport au placebo chez les patients ayant à la randomisation une CVF  $\leq 70\%$ , mais il n'y avait pas de différence entre nintédanib et placebo chez ceux dont la CVF était  $> 70\%$  [254]. Ces observations suggèrent que 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, et peuvent participer à la décision thérapeutique. Il n'y a pas de donnée suffisante pour recommander le démarrage d'un traitement chez les patients dont la CVF est  $< 50\%$  de la théorique et/ou la DLco  $< 30\%$  de la théorique, mais les données disponibles suggèrent que l'efficacité du traitement serait comparable [220, 273, 287-298], et l'indication peut être discutée en DMD.

Le choix du traitement de première intention (pirfénidone ou nintédanib) tient compte des éléments figurant au Tableau 21, notamment en ce qui concerne la tolérance, les interactions médicamenteuses, et les 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 effets indésirables 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.

### **Combinaisons thérapeutiques**

Les traitements combinés par l'association pirfénidone – nintédanib, voire cette bithérapie complétée par l'un des nouveaux antifibrosants en cours d'étude, représentent l'une des principales pistes de progrès dans le traitement de la FPI [299].

Cependant, en l'absence de données suffisantes, l'association pirfénidone – nintédanib n'est actuellement pas recommandée en dehors d'un contexte de recherche clinique.

Deux études ont évalué les interactions pharmacologiques entre ces deux agents [300, 301], et n'ont pas montré d'interaction pharmacocinétique significative entre le nintédanib et la pirfénidone lorsqu'ils sont administrés en association. Les effets cliniques de la bithérapie ont été testés par deux essais, dont un ECR [302, 303]. Les profils de sécurité des deux médicaments étant similaires, un effet additif est attendu sur le risque de survenue d'effets indésirables, comprenant les troubles gastro-intestinaux et hépatiques. Ces données sont trop préliminaires



pour recommander la combinaison de nintédanib et pirfénidone en pratique clinique. Elle est actuellement à l'étude dans le cadre de l'essai PROGRESSION-IPF [304].

### **Que faire en cas de progression de la maladie sous traitement antifibrosant ?**

En l'état actuel des connaissances, on ignore quelle est la meilleure attitude à adopter en cas d'aggravation de la maladie malgré le traitement antifibrosant :

- La physiopathologie de la maladie, et des données de faible niveau de preuve suggèrent que le traitement continue d'avoir une efficacité, même insuffisante pour stabiliser totalement la maladie [218]. Il est donc licite de poursuivre le traitement sans modification s'il est bien toléré.
- Il est possible de changer d'antifibrosant (*switch*), mais sans que l'on puisse prédire la tolérance du nouveau traitement, et sans disposer de données ayant montré que ce changement puisse être cliniquement bénéfique.
- La combinaison thérapeutique est susceptible d'être moins bien tolérée que la monothérapie, sans certitude de bénéfice, et n'est pas recommandée à ce jour.

Ces trois approches font l'objet d'un essai thérapeutique en cours [304].

### **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 avéré d'effets délétères. En conséquence, leur prescription n'est pas recommandée, voire il est recommandé de ne pas les utiliser, respectivement. Les arguments qui justifient ces recommandations ont été présentés de façon détaillée dans la version précédente des présentes recommandations [3]. On se limitera donc ici à les citer (Tableau 22)

[305-331] et à rappeler succinctement quelques points d'intérêt particulier, notamment les risques associés aux traitements qu'il est recommandé de ne pas utiliser.

La triple association prednisone – azathioprine - N-acétylcystéine expose au risque d'une augmentation significative de la mortalité globale et des hospitalisations non programmées comparativement au placebo, sans différence significative en termes de fonction respiratoire mesurée par la CVF [327].

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 (cf. ci-dessous) [332]. La corticothérapie à posologie élevée est proposée en cas d'exacerbation aiguë (cf. ci-dessous) [21]. Il est à noter que dans les essais thérapeutiques ayant validé l'utilisation de la pirfénidone et du nintédanib (cf. ci-dessus) l'utilisation de faibles doses de prednisone (< 15 mg/j) était possible, en association à ces médicaments ; les analyses a posteriori n'ont pas montré d'interaction avec l'effet bénéfique de ces agents, et n'ont pas suggéré l'existence d'un bénéfice associé à la corticothérapie elle-même.

Comparativement au placebo, la warfarine est associée à un excès de mortalité et à une incidence élevée d'EI, sans bénéfice sur la progression de la maladie [330]. Cet excès de risque n'est pas lié à une augmentation des événements hémorragiques. Les anti-vitaminiques K ont aussi un effet délétère sur la survie lorsqu'ils sont utilisés dans une autre indication que la FPI [331]. Il n'y a pas de donnée disponible sur l'effet des anticoagulants oraux directs au cours de la FPI.

Parmi les antagonistes des récepteurs A et B de l'endothéline-1, le bosentan [305, 306] et le macitentan [307] ont montré une efficacité insuffisante, alors que l'ambrisentan est explicitement contre-indiqué en raison d'un effet défavorable, comparativement au placebo, en termes de délai jusqu'au décès ou d'aggravation fonctionnelle respiratoire et d'un taux plus élevé d'hospitalisations pour complications respiratoires [329].

L'essai randomisé INSTAGE a évalué l'effet de l'association du nintédanib (150 mg x 2/jour) au sildénafil (20 mg x 3/jour), 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 SGRQ à 12 semaines (critère principal), ni de dyspnée [309].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne sont pas utiles à la prise en charge de la FPI, mais leur prescription ne pose pas de problème s'ils sont indiqués pour une comorbidité.

Recommandation 20. Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de ne pas débiter 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 33).

Recommandation 21. Chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de ne pas débiter 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

Les données disponibles indiquent que la transplantation pulmonaire améliore la survie des patients atteints de FPI à un stade avancé [333-335]. Cependant, comme le montrent les données du registre de l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), les résultats dans la FPI sont significativement moins bons que dans la mucoviscidose ou l'HTP [336].

En termes d'indications, un consensus de l'ISHLT invite à scinder le problème en deux questions [337] (Tableau 23) :

- Quand faut-il adresser le patient atteint de FPI à un centre de greffe pour évaluation ?
- Quand faut-il l'inscrire sur liste d'attente ?

Schématiquement, ces préconisations invitent à réaliser l'évaluation en centre spécialisé de façon précoce, et à inscrire le patient sur liste en cas d'aggravation objective de la maladie.

L'âge par lui-même ne constitue pas une contre-indication à la transplantation [337]. 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 monopulmonaire ou bipulmonaire n'est pas univoque. Par rapport à la transplantation monopulmonaire, 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 [338].

Il existe en France une procédure de transplantation en super urgence qui ouvre pendant 15 jours un accès prioritaire à un greffon en cas d'insuffisance respiratoire aiguë, c'est-à-dire en cas d'intubation ou d'hypoxémie mal corrigée sous oxygénothérapie à 12 l/min. Elle s'adresse à des patients déjà inscrits sur liste d'attente ou ayant finalisé un bilan pré-transplantation

éliminant des contre-indications à la greffe (ou des comorbidités qui compromettraient le pronostic de la greffe).

Une oxygénation extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation* ; ECMO) peut être utilisée dans cette attente. Les résultats de la transplantation après ECMO sont presque comparables à ceux de la transplantation en conditions habituelles. 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.

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.

## Transplantation pulmonaire et FPI génétique

Une mutation sur un des gènes associés aux télomères (cf. ci-dessus) augmente significativement le risque de mortalité après transplantation pulmonaire : ce constat souligne l'intérêt de rechercher des arguments cliniques et biologiques (cytopénie, anomalie du bilan hépatique) en faveur d'une fibrose pulmonaire familiale ou génétique lors du bilan pré-transplantation pulmonaire, et de rechercher une mutation le cas échéant. La transplantation pulmonaire n'est pas contre-indiquée dans cette situation, mais le surcroît de risque doit être communiqué au patient, discuté ensemble, évalué sur le plan hématologique (recherche d'une anomalie hématologique, avis hématologique spécialisé) et hépatologique. L'azathioprine doit être évitée.

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 pré-transplantation pulmonaire.**

## Transplantation pulmonaire et hypertension pulmonaire

Une HTP est très fréquente lors de l'évaluation pré-transplantation et de la transplantation elle-même [339]. Ni sa présence [340], ni sa sévérité [339] 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 [337], mais l'évaluation de la fonction cardiaque droite est essentielle lors du bilan pré-transplantation.

## Transplantation et antifibrosants

L'effet inhibiteur des agents antifibrosants sur le métabolisme des fibroblastes est associée à un risque théorique de troubles de la cicatrisation. De plus, le nintédanib peut augmenter le risque hémorragique en raison de son effet sur le VEGF. Cependant, à ce jour, les complications de ce type n'ont pas été décrites en post-transplantation [341, 342], alors que l'arrêt du traitement antifibrosant expose les patients au risque de progression accélérée de la maladie. En pratique, il est actuellement admis de poursuivre le traitement antifibrosant jusqu'à la greffe.

## Autres traitements médicaux

### Vaccinations

Il n'existe aucune étude spécifique concernant la pratique de ces vaccinations dans le contexte de la FPI. Il est toutefois hautement probable que, comme les autres patients présentant une pathologie respiratoire chronique, les patients atteints de FPI soient exposés à un risque élevé de décès s'ils développent une infection à pneumocoque ou une infection grippale. Malgré l'absence de preuve, la vaccination antipneumococcique peut être réalisée à l'aide du vaccin pneumococcique polyosidique conjugué 13-valent (Prévenar 13™) complété deux mois plus tard par le vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent (Pneumovax™).

Les patients présentant une FPI ou une autre PID fibrosante sont plus vulnérables vis-à-vis de l'infection par le virus SARS-CoV-2, et présentent une mortalité accrue comparativement à une population témoin en cas de COVID-19 [343, 344]. En analyse multivariée, les facteurs associés à la mortalité sont l'âge, le sexe masculin, un antécédent de cancer ou d'hémopathie, et l'utilisation d'oxygène à domicile (c'est-à-dire une PID au stade d'insuffisance respiratoire

chronique), mais pas le type de PID [345]. En d'autres termes, le pronostic de l'infection à SARS-CoV-2 est plus grave dans les formes fibreuses de PID, mais cela s'explique par l'âge et les comorbidités. Les traitements reçus avant l'infection pour le traitement de la PID ne semblent pas influencer l'évolution [343-345].

Il est recommandé que les patients atteints de FPI bénéficient d'une vaccination contre le SARS-CoV-2, pour laquelle ils doivent être prioritaires. À ce jour, le diagnostic de FPI ne modifie pas le choix du vaccin qui dépend des disponibilités, des stratégies à l'échelle de la population, et de l'âge du sujet. En cas de COVID-19 chez un patient ayant une FPI, il est recommandé de poursuivre le traitement antifibrosant le cas échéant.

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.

## Traitements symptomatiques

### Toux

Le mécanisme de la toux est variable au cours de la FPI : la distorsion bronchique, l'inflammation des voies aériennes, une hypersensibilité bronchique, et le reflux gastro-oesophagien, peuvent être en cause [346]. Les approches thérapeutiques possibles en découlent.

Les traitements symptomatiques sont globalement assez peu efficaces sur la toux de la FPI mais peuvent être essayés. Un essai récent avec le géfapixant (antagoniste des récepteurs P2X3 pour la toux) est négatif [347]. 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 [332, 348, 349]. Cet effet est inconstant. La prescription prolongée d'une corticothérapie à posologie élevée ( $> 15$  mg/j) est déconseillée du fait d'un risque d'aggravation de la maladie [327]. Ceci souligne l'importance d'évaluer de façon objective l'efficacité du traitement (échelle visuelle analogique de la toux avant et après traitement) et de savoir arrêter le traitement par corticoïde s'il n'est pas efficace. Un test thérapeutique par un corticoïde inhalé pendant quatre semaines peut être tenté pour jouer sur un mécanisme d'hypersensibilité bronchique. La gabapentine est parfois proposée pour traiter une composante neurogène de la toux.

Bien que le reflux gastro-œsophagien (RGO) soit fréquent au cours de la FPI, une étude randomisée contre placebo sur 18 patients n'a pas montré d'effet bénéfique du traitement anti-reflux sur la toux [350]. Une autre étude randomisée avec oméprazole 20 mg deux fois par jour chez 55 patients a montré une diminution de 39 % des événements de toux enregistrés, comparativement au placebo ; pouvaient participer à cet essai des patients recevant habituellement un inhibiteur de la pompe à protons, et dont les symptômes de reflux ne récidivaient pas au cours d'une période d'arrêt de deux semaines avant randomisation [351]. Cet essai ne permet pas de conclusion définitive. L'oméprazole doit être évité en association avec la pirfénidone, mais les autres inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés. Le baclofène pourrait être utile en complément des inhibiteurs de la pompe à protons pour agir sur le reflux non acide participant à la toux chronique.

Une étude ouverte a montré que chez des sujets présentant une toux importante au cours de la FPI, la pirfénidone diminue la toux objectivée par un enregistrement de 24h, sans toutefois améliorer la qualité de vie [237]. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet potentiel du nintédanib sur la toux.

Les recommandations d'expert fondées sur la méthode CHEST [346] 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 RGO, et ne pas prescrire d'inhibiteur de la pompe à protons en son absence ;
- Proposer un essai de gabapentine [352] 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 avec la toux, l'anxiété et la dépression, le déclin de la fonction respiratoire, et est prédictive de la mortalité [353-358]. Au cours de l'évolution, la détérioration de la qualité de vie et les symptômes évoluent parallèlement au déclin de la CVF [263]. Parmi les patients dont la CVF est  $< 70\%$ , le nintédanib ralentit la détérioration de la dyspnée, comparativement au placebo [263].

Lorsqu'elle est réalisable, la réhabilitation respiratoire est le traitement non médicamenteux le plus efficace pour améliorer la dyspnée d'effort [359-364].

L'oxygénothérapie à l'effort est susceptible d'améliorer la dyspnée d'effort et la capacité d'exercice (voir ci-dessous).

Les dérivés morphiniques doivent être utilisés par voie orale à faible dose (10 à 30 mg/j) et non nébulisée [365, 366]. Les morphiniques à plus forte dose ( $> 30$  mg/j d'équivalent de morphine) peuvent parfois être utilisés en cas de dyspnée importante mais en surveillant très attentivement leurs effets indésirables notamment la dépression respiratoire [367, 368].

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 (somnolence et risque de dépression respiratoire notamment).

## Oxygénothérapie

Des preuves indirectes d'un effet bénéfique de l'oxygénothérapie sont suggérées par les études ayant inclus des patients atteints de maladies pulmonaires obstructives [369, 370]. Par extrapolation, l'oxygénothérapie de longue durée est habituellement recommandée par *l'American Thoracic Society* au cours de l'insuffisance respiratoire chronique grave [371] :  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg (7,3 kPa, soit  $\text{SaO}_2 \leq 88$  %) mesurée au repos en état stable à deux reprises ; ou  $\text{PaO}_2$  entre 55-60 mmHg (7,3-8,0 kPa) en présence de l'un au moins des critères suivants : polyglobulie (hématocrite  $> 55$  %), signes d'HTP ou d'insuffisance cardiaque droite (œdème des membres inférieurs), signes documentés d'insuffisance cardiaque droite.

Le rôle de l'oxygénothérapie de déambulation dans la FPI est maintenant mieux connu. Plusieurs études non contrôlées ont suggéré un bénéfice sur la capacité d'exercice [372-375]. Selon un ECR en double insu vs. air ambiant, elle semble améliorer la capacité à l'exercice mais le bénéfice sur la dyspnée est incertain, variable d'un patient à l'autre [376]. Un essai croisé plus récent [377] a évalué le bénéfice d'une oxygénothérapie de déambulation chez des patients présentant une PID fibrosante avec dyspnée d'exercice et désaturation  $\leq 88$  % lors d'un TM6 mais sans hypoxémie de repos. Le score de qualité de vie K-BILD (*King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire*), le score de dyspnée et d'activité étaient significativement améliorés par l'oxygénothérapie, sans modification du domaine psychologique du questionnaire.

Un algorithme de prise en charge a été proposé sur la base d'un consensus par la méthode Delphi [378]. La majorité des experts recommandaient une oxygénothérapie de déambulation en dessous d'un seuil de désaturation de 80 %, et en cas de désaturation à 85-89 % en association avec des symptômes ou une limitation à l'exercice s'améliorant sous oxygène et attribuable à l'hypoxémie [378]. Selon un petit ECR exploratoire ayant inclus des patients dont la

désaturation à l'effort (TM6) était  $< 90 \%$ , l'effet de l'oxygénothérapie de déambulation administrée pendant 12 semaines est comparable à celui de l'air ambiant en ce qui concerne la distance parcourue au TM6, supérieur pour la qualité de vie associée à la toux, et inférieur pour la durée d'exercice d'intensité modérée à élevée [379, 380].

La décision de mettre en place une oxygénothérapie de longue durée doit toutefois être bien réfléchie si l'indication est symptomatique, car elle est par elle-même associée à une moins bonne qualité de vie [202], et le fait de devoir déplacer le dispositif d'oxygène peut limiter la distance parcourue [381].

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 majorité des études sur la réhabilitation (réadaptation) respiratoire ne sont pas randomisées. Cinq ECR ont montré une amélioration de la distance de marche et/ou de la dyspnée et/ou de la qualité de vie chez des patients atteints de FPI suivant un programme de réhabilitation respiratoire supervisé [359, 382-386]. L'efficacité de la réhabilitation respiratoire persiste le plus souvent jusqu'à six mois si le maintien de l'activité physique est supervisé [387], mais tend à décliner ensuite [385]. Le maintien des acquis à plus long terme est discuté et non retrouvé dans la majorité des études.

Les effets bénéfiques de la réadaptation respiratoire seraient plus marqués chez les patients ayant une forme avancée de FPI ou une limitation plus importante à l'effort [388]. Toutefois, dans d'autres études, les améliorations du TM6 ont été d'autant plus prononcées ou plus prolongées que la maladie était moins sévère [389]. Les effets bénéfiques de la réhabilitation respiratoire seraient moins prononcés qu'au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [390]. Dans une cohorte de 402 patients atteints de PID (dont la FPI), la réhabilitation respiratoire a été suivie d'une amélioration moyenne du périmètre de marche de 6 minutes de  $46 \pm 3$  m, et d'une amélioration d'un score de santé physique et mentale (SF-36), sans modification du score de dyspnée [391].

La réhabilitation respiratoire n'est pas possible chez tous les patients atteints de FPI. Ses modalités restent à préciser ; elle peut inclure un entraînement à l'effort, un sevrage tabagique, une aide psycho-sociale, et des soins de support. Elle est réalisable à domicile et susceptible d'améliorer la qualité de vie dans ce contexte [392]. Les indications prennent en compte les déficiences fonctionnelles (respiratoire, cardio-circulatoire, et musculaire) mesurées par la consommation maximale d'oxygène et/ou le TM6, et le handicap lié à la dyspnée et la dégradation de la qualité de vie qui lui est associée (restriction de la diversité des activités de la

vie quotidienne et diminution de la participation à ces activités, telles que la marche). 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)**

Selon la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'impact des maladies pulmonaires chroniques inclut la dégradation des activités physiques et sociales normales [393]. Les programmes de réhabilitation respiratoire ont un effet bénéfique, solidement démontré, dans l'amélioration de l'état physique et psychologique des patients atteints de BPCO : 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. Il est à cet égard essentiel de personnaliser le programme de façon à faciliter une transition réussie de l'étape de réhabilitation pulmonaire supervisée à celle de la vie quotidienne au domicile.

L'anxiété, la dépression, le trouble panique, l'angoisse de mort sont fréquents chez les patients qui souffrent de maladie pulmonaire chronique. Les programmes de réhabilitation diminuent

efficacement ces souffrances et améliorent de ce fait significativement la qualité de vie [394]. Une meilleure communication avec les patients et leurs aidants aide à comprendre leurs attentes. Par exemple, une enquête a montré que les patients avec FPI connaissent leur maladie et son pronostic, mais sont moins bien informés sur la façon dont elle va progresser et être gérée. [395]. Les patients soulignent l'impact psychologique et émotionnel de la maladie, qui retentit sur la qualité de vie, et le besoin de soutien [396]. La nature du besoin d'information des patients change au fil de l'évolution de la maladie [397].

Dès le diagnostic établi, une demande d'affection de longue durée (ALD) exonérante du ticket modérateur doit être mise en place. Il peut s'agir d'une ALD sur liste pour insuffisance respiratoire chronique grave, en cas de syndrome restrictif avec  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  et/ou  $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$  à distance d'un épisode aigu ; syndrome restrictif avec capacité pulmonaire totale inférieure à 60 % des valeurs théoriques normales ; ou  $\text{SaO}_2$  chutant au-dessous de 90 % pendant un test de marche de six minutes ; ou d'une ALD hors liste pour la FPI si elle relève d'un traitement coûteux.

Dans ce contexte, une aide médico-sociale est utile : un ensemble des conseils d'accompagnement médico-social est colligé dans la brochure intitulée « Vivre avec une maladie rare en France. Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches (aidants familiaux/proches aidants) » actualisée en décembre 2020, et disponible sur [orpha.net](https://www.orpha.net) ([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)).

### **Reconnaitre le rôle et aider les aidants**

Outre le patient, son aidant au quotidien peut nécessiter un soutien : ainsi, 31 % des aidants (définis comme les personnes qui viennent en aide de manière régulière et fréquente, à titre non



professionnel, pour accomplir tout ou partie des actes ou des activités de la vie quotidienne d'une personne en perte d'autonomie, du fait de l'âge, de la maladie ou d'un handicap) délaissent leur propre santé. Une stratégie de mobilisation et de soutien des aidants a été mise en place au niveau gouvernemental afin de reconnaître leur rôle et d'améliorer leur qualité de vie (cf. <https://www.gouvernement.fr/aidants-une-nouvelle-strategie-de-soutien>).

## Soins palliatifs

La démarche de soins palliatifs est encore peu développée dans la FPI et il est souhaitable que la prise en charge palliative des patients atteints de FPI se développe et se structure en France [398]. Comparativement aux patients atteints de cancer, les patients atteints de PID sont moins pris en charge dans des structures de soins palliatifs, et ont une dyspnée plus importante [399]. Le recours aux structures de soins palliatifs est insuffisant pour les PID. La majorité des patients décèdent à l'hôpital [400].

Une étude randomisée a montré que la discussion collégiale des soins palliatifs ou des soins de support est acceptable et bénéfique au plan symptomatique et psychologique [401]. 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 [368]. L'oxygénation à haut débit pourrait être intéressante dans les situations de fin de vie, mais elle est souvent peu efficace sur la dyspnée [402].

Le bénéfice potentiel d'une prise en charge spécialisée de soins palliatifs est mal connu des patients et de leurs aidants [403]. Au cours de l'évolution, les patients et les aidants sous-estiment souvent la gravité du pronostic [404]. Un essai thérapeutique est en cours en France pour en évaluer les bénéfices [405].

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

Selon la définition internationale [11], une exacerbation aiguë de 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 (Figure 16) éventuellement associé à des condensations. Elle peut être classée en exacerbation idiopathique ou exacerbation déclenchée (par une infection, une procédure diagnostique, une cause médicamenteuse, une inhalation). Dans de rares cas, l'exacerbation aiguë est révélatrice de la maladie. L'aggravation respiratoire aiguë est de mauvais pronostic, même quand elle admet une cause sous-jacente, si elle nécessite une hospitalisation [406]. Le pronostic des exacerbations aiguës est sombre, le taux de mortalité à 3 ou 4 mois étant de 50 % environ [11, 407].

Les facteurs de risque établis comprennent une maladie respiratoire avancée (DLco basse, périmètre de marche diminué, HTP, hypoxémie, dyspnée importante, diminution récente de la CVF, score de GAP élevé) [408, 409] et d'autres facteurs cliniques (âge jeune, coronaropathie, IMC élevé et antécédent d'exacerbation aiguë), une corticothérapie, la présence de foyers

fibroblastiques à la biopsie [410, 411]. Le risque d'exacerbation est augmenté pendant les pics de pollution d'ozone et de dioxyde d'azote [412, 413].

Un angioscanner est indispensable pour éliminer une embolie pulmonaire. Le scanner permet également d'éliminer un pneumothorax ou une pneumopathie infectieuse. L'angioscanner ne permet pas toujours une étude optimale de la pneumopathie infiltrante et l'identification du verre dépoli, parce qu'il est généralement réalisé en respiration libre, et que l'injection de produit de contraste ou le risque de manœuvre de Valsalva peuvent modifier légèrement la densité du parenchyme pulmonaire. Une acquisition complémentaire de haute résolution en coupes fines et en inspiration profonde doit être réalisée de manière complémentaire en cas d'étude parenchymateuse insuffisante pour analyser les opacités surajoutées aux anomalies antérieures, en particulier des opacités en verre dépoli.

Les investigations complémentaires à la recherche d'une cause d'aggravation respiratoire sont évoquées au Tableau 24.

La BPVC comporte dans ce contexte un risque très élevé et est contre-indiquée ; elle montrerait un dommage alvéolaire diffus associé à un aspect de PIC (parfois associé à des lésions de pneumopathie organisée) [36].

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, faute d'études adéquates de bonne qualité.

Des observations isolées et des séries rétrospectives ont suggéré un bénéfice des immunosuppresseurs [414]. L'ECR de phase II (EXAFIP) [415] n'a pas montré d'efficacité du cyclophosphamide intraveineux (600 mg/m<sup>2</sup> à J0, J15, J30, J60) 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 [416], sont couramment prescrits. Le rapport bénéfice / risque de la corticothérapie n'est pas connu dans cette indication.

Un ECR n'a pas montré de bénéfice de la thrombomoduline [417].

Les limites méthodologiques [418] et les résultats défavorables [330] des essais japonais ayant évalué l'effet des anticoagulants (warfarine notamment) dans la FPI ont déjà été mentionnés ci-dessus. Il n'y a pas de bénéfice démontré des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) au cours des exacerbations aiguës de FPI. Un traitement anticoagulant peut être prescrit en cas d'aggravation aiguë des symptômes et de suspicion de maladie veineuse thrombo-embolique.

Il n'existe pas de données prospectives sur l'utilisation de la pirfénidone et du nintédanib dans le traitement curatif des exacerbations aiguës [281, 419, 420]. Néanmoins, on peut rappeler que

le nintédanib administré en traitement de fond a diminué l'incidence des exacerbations adjudiquées dans l'analyse groupée des essais INPULSIS [253, 421].

On ne dispose pas de données prospectives concernant l'azithromycine [422]. Une oxygénothérapie extracorporelle par membrane (ECMO) permet parfois de passer le cap de l'insuffisance respiratoire aiguë jusqu'à la transplantation pulmonaire [423]. La prise en charge est très variable au plan international [424]. En termes pratiques, on peut citer à titre indicatif le schéma de corticothérapie et les mesures associées de l'essai EXAFIP, qui sont largement utilisés (Tableau 25) [415].

Le traitement préventif de l'ostéoporose cortisonique doit être envisagé dès lors que la dose quotidienne de corticoïdes atteint ou dépasse 7,5 mg d'équivalent prednisone et que la durée prévisible de la corticothérapie est supérieure à trois mois [425]. Le risque de complications métabolique (diabète) doit également être pris en compte.

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 ayant inclus de petits effectifs ont évalué la ventilation mécanique chez des patients atteints de FPI en insuffisance respiratoire aiguë, et ont montré un taux de mortalité

hospitalière très élevé [426-435]. Une revue systématique de la ventilation mécanique chez 135 patients atteints de FPI et présentant une insuffisance respiratoire aiguë (liée ou non à une exacerbation aiguë de FPI) a décrit un taux de mortalité hospitalière de 87 % [436]. Néanmoins, le pronostic semble un peu moins sombre dans les publications plus récentes [437, 438].

Il existe très peu de données concernant la ventilation non invasive au cours de la FPI. Une étude rétrospective ayant inclus quelques patients présentant une exacerbation aiguë de FPI a suggéré que, dans ce contexte, la ventilation non invasive peut être préférée à la ventilation invasive sans accroître la mortalité [439]. Il est à noter que les techniques de prise en charge non invasive se sont améliorées (oxygénation à haut débit).

### **Indications du transfert en réanimation**

Compte tenu de la forte mortalité associée à la ventilation mécanique dans la FPI, ce traitement ne devrait être utilisé qu'après avoir été discuté avec les patients et leurs aidants (idéalement à l'avance) des objectifs thérapeutiques, concernant notamment la réduction des souffrances inutiles.

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. A contrario, ce transfert apparaît souvent déraisonnable si le projet de transplantation pulmonaire a été récusé et/ou si aucune cause d'aggravation aiguë n'a été identifiée par un bilan complet [440]. L'appréciation du clinicien est ici essentielle.

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.

## Hypertension pulmonaire

### Épidémiologie, diagnostic

L'hypertension pulmonaire (HTP) précapillaire est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne  $> 20$  mmHg, une pression artérielle pulmonaire d'occlusion  $\leq 15$  mmHg, et des résistances vasculaires pulmonaires  $\geq 3$  unités Wood, mesurées par cathétérisme cardiaque droit [441]. L'HTP précapillaire est présente chez 10 % environ des patients atteints de FPI au moment du diagnostic, et chez 30-45 % lors du bilan pré-transplantation pulmonaire [442]. Elle est dite sévère si la pression artérielle pulmonaire moyenne est  $\geq 35$  mmHg, ou  $\geq 25$  mmHg avec un index cardiaque  $< 2$  l/min/m<sup>2</sup>, ce qui concerne 2-9 % des patients atteints de FPI [443, 444].

Lorsqu'elle est présente, l'HTP est associée à une augmentation de la mortalité [444], 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 [445].

La survenue d'une HTP au cours de la FPI doit faire rechercher une autre cause que la FPI : maladie veineuse thromboembolique, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, et/ou insuffisance cardiaque gauche, dont la prévalence est augmentée au cours de la FPI.

L'échographie cardiaque est l'examen non invasif de première intention pour détecter l'HTP : néanmoins l'échographie-Doppler cardiaque ne permet d'évaluer la pression artérielle pulmonaire systolique que chez la moitié environ des patients [446], peut sous-estimer ou surestimer la pression pulmonaire [446, 447], et les valeurs prédictives positives et négatives pour le diagnostic d'HTP précapillaire sont faibles [448]. D'autres approches ont été proposées, mais elles peuvent aussi être prises en défaut : diamètre de l'artère pulmonaire au scanner thoracique [449], dosage de BNP [450], score prédictif [451]. Lorsqu'un angioscanner thoracique est réalisé, il est souhaitable de réaliser auparavant des coupes en inspiration et sans injection, afin de permettre la comparaison avec le scanner antérieur dans les mêmes conditions.

Le cathétérisme cardiaque droit permet de distinguer l'HTP précapillaire d'une HTP post-capillaire, notamment liée à une insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. Le cathétérisme cardiaque droit n'est pas recommandé en cas de suspicion d'HTP 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) [452]. S'il est réalisé, le cathétérisme doit comporter une épreuve de remplissage en cas de doute sur une insuffisance cardiaque gauche (notamment à fonction systolique préservée).

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 avec 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 pré-transplantation ;
- 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.

### **Traitement**

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 cardiopulmonaire selon l'âge et les comorbidités [337].

Le traitement spécifique de l'HTP au cours de la FPI n'est pas recommandé [452, 453].

Les essais ayant évalué les antagonistes sélectifs des récepteurs A de l'endothéline-1 (ex. ambrisentan) et les doubles antagonistes des récepteurs A et B (ex. bosentan, macitentan) ont montré des résultats négatifs. De fait, suite aux résultats défavorables de l'essai ARTEMIS-IPF dans l'indication FPI [329] (cf. ci-dessus), et en conséquence de l'arrêt prématuré de l'essai ARTEMIS-PH dans la FPI avec HTP, l'ambrisentan est maintenant contre-indiqué au cours de la FPI (y compris avec HTP sévère). En ce qui concerne le bosentan, les essais BUILD-1 [305] et BUILD-3 [306] ont montré des résultats négatifs dans la FPI, comparativement au placebo, en termes de distance parcourue au T6M et de délai jusqu'à la progression, respectivement. Un troisième ECR en double insu ayant comparé le bosentan au placebo dans la FPI avec HTP a été totalement négatif à 16 semaines de traitement [454]. Un essai de phase II ayant évalué le macitentan contre placebo dans la FPI a montré un résultat négatif en termes de d'évolution de la CVF [455].

Une étude de phase II a testé le riociguat (un stimulateur direct de la guanylate-cyclase soluble) dans les PID idiopathiques avec HTP symptomatique : l'étude a été interrompue de façon précoce sur les recommandations du comité indépendant de suivi de l'essai en raison d'une augmentation de la mortalité et des évènements indésirables graves dans le groupe recevant le riociguat [456, 457]. Par conséquent, l'ANSM a alerté les professionnels de santé sur la contre-indication du riociguat chez les patients ayant une HTP associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique.

Des études ouvertes réalisées sur de petits effectifs ayant suggéré un effet positif du sildénafil en termes d'hémodynamique pulmonaire et de TM6 [458-460], ce dernier a été formellement évalué contre placebo par un ECR ayant inclus 180 patients atteints de FPI avec DLco  $\leq$  40 % (la proportion de ceux ayant une HTP n'étant pas clairement indiquée). Cet essai n'a pas montré

de différence significative à 12 semaines en faveur du sildénafil en termes d'amélioration du TM6 (critère principal) [461]. Le sildénafil a toutefois amélioré significativement l'oxygénation artérielle, la DLco, la dyspnée, et la qualité de vie. Une analyse a posteriori a suggéré une amélioration du TM6 chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire droite à l'échographie cardiaque [462]. Les données du registre international COMPERA suggèrent une amélioration fonctionnelle à court terme chez certains patients traités par vasodilatateurs pulmonaires, essentiellement des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 [463].

Deux ECR ayant inclus des patients atteints de formes avancées de FPI ont montré des résultats négatifs de l'association du sildénafil au nintédanib [309] et à la pirféridone [464], en termes de SGRQ et de progression de la maladie, respectivement.

Des résultats positifs ont été montrés avec deux traitements non disponibles en France à ce jour. Un ECR de phase IIb/III ayant inclus un effectif très limité de 41 patients a observé que le monoxyde d'azote inhalé (dose initiale 30 mcg/kg) améliore à huit semaines la capacité d'exercice d'intensité modérée à élevée, et stabilise l'activité globale, alors que ces deux critères se dégradent sous placebo, le bénéfice du traitement étant ensuite maintenu au cours d'une phase d'extension ouverte [465]. Un ECR multicentrique en double insu a évalué le tréprostinil, un analogue de la prostacycline, administré en inhalations (à la posologie maximale de 72 mcg x 4/ jour) chez 326 patients atteints de PID diverses, dont 22,7 % avaient une FPI. L'essai a montré que le tréprostinil inhalé est significativement supérieur au placebo en termes de distance maximale parcourue au TM6 à la 16<sup>e</sup> semaine (critère principal ; différence absolue 31 mètres), de même qu'en termes de concentrations de NT-proBNP (diminution de 15 % sous tréprostinil vs. augmentation de 46 % sous placebo) et de proportion de patients ayant une progression clinique de la maladie (22,7 % vs. 33,1 %) [466].

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 et sans autre cause identifiée, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire.

### **Reflux gastro-œsophagien**

La fréquence et l'importance du reflux gastro-œsophagien (RGO) acide et non acide sont augmentées au cours de la FPI [467], notamment en raison d'une forte prévalence des hernies hiatales dans cette population [468, 469], laquelle est associée à un risque accru de progression et de mortalité [470]. Néanmoins l'association entre FPI et RGO a récemment été remise en cause [471].

Asymptomatique dans la moitié des cas [15, 472-475], le RGO est particulièrement fréquent lorsque la fibrose est radiologiquement asymétrique [45]. Le RGO est un facteur de risque d'inhalation, cause connue de pneumopathie qui pourrait contribuer, notamment lorsqu'il s'agit de micro-inhalations asymptomatiques mais itératives, à l'inflammation chronique des voies respiratoires et à la fibrose [476].

## Traitement

Deux séries rétrospectives ont décrit une stabilisation de la fonction pulmonaire et des besoins en oxygène associés au traitement médical ou chirurgical du RGO [319, 477]. Un essai randomisé évaluant la chirurgie laparoscopique du RGO chez des patients ayant une FPI et un RGO 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 [478].

En ce qui concerne le traitement médical par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou par antagonistes des récepteurs H2 (anti-H2), les résultats des études observationnelles [479-481] sont contradictoires et ne permettent pas de conclure du fait de biais [482] ; la plus récente et d'excellente qualité méthodologique ne suggère pas de bénéfice des IPP sur le risque de mortalité ou d'hospitalisation [483]. L'analyse rétrospective du groupe placebo de trois essais thérapeutiques a montré une moindre diminution de la CVF à 30 semaines chez les patients ayant reçu un traitement anti-acide (IPP ou anti-H2), mais ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison des limites méthodologiques de cette étude [484]. Une étude post hoc de la population des essais CAPACITY-1 et -2 et ASCEND (624 patients dont 291 recevaient un traitement anti-acide à l'entrée dans l'étude) n'a pas confirmé le bénéfice du traitement anti-acide sur l'évolution fonctionnelle de la maladie, et a suggéré une augmentation du risque d'infections respiratoires chez les patients dont la CVF était  $\leq 70\%$  [485]. Il convient en effet de tenir compte du risque accru de pneumonie et d'ostéoporose lié à la suppression de l'acidité gastrique par les IPP [486]. Le traitement par oméprazole pourrait améliorer la toux [351]. Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge différente du RGO chez les patients atteints de FPI par rapport à la population générale [486], mais incitent à une

vigilance particulière vis-à-vis d'un possible reflux et une prise en charge active. La place éventuelle de la prise en charge du reflux non acide n'est pas connue.

L'association pirfénidone - oméprazole doit être évitée en raison du risque d'interaction médicamenteuse mais d'autres IPP peuvent être utilisés si nécessaire (Tableau 21). Une étude japonaise suggère que l'utilisation d'anti-sécrétoires gastriques améliore la tolérance digestive de la pirfénidone [487].

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-œsophagien.**

- **Lorsqu'existe une suspicion de reflux gastro-œsophagien, 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 modifie la présentation clinique (aggravation de la dyspnée) et les EFR (volumes pulmonaires préservés, DLco plus basse contrastant avec le respect des volumes, besoins en oxygène majorés). Cette présentation constitue le syndrome d'emphysème et fibrose (SEF) pulmonaires combinés. 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 SEF [488]. Ce syndrome a été associé à la plupart des anomalies génétiques décrites au cours de la FPI. L'existence d'un emphysème complique le diagnostic scanographique de PIC car il rend difficile la distinction entre rayon de miel, emphysème avec réticulation [489], et fibrose avec élargissement des espaces aériens (ou

*smoking related interstitial fibrosis* [SRIF]) dans la périphérie des pyramides basales [490-492] (Figure 17).

Des données rétrospectives suggèrent que l'évolution des patients atteints de SEF est plus défavorable que celle des patients atteints de FPI seule [493, 494] pour une extension équivalente de la fibrose. Le pronostic et le risque d'HTP sont associés à la somme de l'extension de l'emphysème et de la fibrose [495, 496]. Le diagnostic de SEF permet de ne pas attribuer à tort la conservation des volumes et débits pulmonaires à une forme légère de FPI. L'HTP précapillaire est particulièrement fréquente chez les patients atteints de SEF, et représente le principal facteur prédictif de mortalité [497]. Les patients présentant un SEF ont des variations longitudinales de CVF et de DLco plus faibles que les patients atteints de FPI sans emphysème [488, 498] ; le suivi individuel de la CVF et de la DLco ne permet pas d'évaluer précisément le pronostic [499].

### **Traitement**

Il n'y a actuellement pas de données permettant de recommander une prise en charge particulière de l'emphysème au cours de la FPI, ni de la fibrose au cours du SEF. La composante de fibrose du SEF peut être traitée par antifibrosants si les critères sont remplis pour le diagnostic de FPI (avec emphysème), et 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 (cf. ci-dessus) a suggéré une efficacité comparable du nintedanib avec ou sans emphysème à l'inclusion [500]. Le traitement médical éventuel (pirfénidone, nintédanib) doit être évalué individuellement en tenant compte des effets indésirables, du diagnostic de la PID (FPI ou non), et de l'absence de donnée spécifique concernant le bénéfice potentiel du traitement dans cette indication. Compte tenu de la difficulté de juger de l'évolution de la maladie (peu de variation de la CVF), il convient de

suivre l'évolution sur un faisceau d'arguments associant l'ensemble des données disponibles, dont les symptômes.

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

Plusieurs études ont montré une fréquence élevée du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) chez les patients atteints de FPI [501-505]. Une étude ayant inclus 50 patients atteints de FPI a montré que 88 % d'entre eux présentaient un SAOS [506]. L'interrogatoire s'est révélé beaucoup moins sensible que la polysomnographie pour établir ce diagnostic, de sorte que cette dernière est indispensable pour la détection du SAOS. Une obésité n'est pas toujours présente.

La présence du SAOS est associée à une détérioration plus rapide indépendamment de la sévérité de la FPI [507], notamment en cas d'hypoxémie nocturne [508], et à une fréquence accrue de comorbidités cardiovasculaires [505]. Néanmoins, l'importance clinique de la recherche et du traitement d'un SAOS n'est pas démontrée dans ce contexte [509], en particulier chez les patients ne présentant pas de symptômes de SAOS.

Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge différente du SAOS chez les patients atteints de FPI par rapport à la population générale [510]. Le traitement par pression positive continue semble efficace dans le contexte de la FPI et pourrait améliorer la qualité de vie [511].

**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

### Épidémiologie, diagnostic

Plusieurs études ont montré la fréquence élevée et le mauvais pronostic du cancer bronchopulmonaire (CBP) au cours de la FPI comparativement à la population générale [512]. Une méta-analyse ajustée pour l'âge, le sexe et le tabagisme a été réalisée à partir de 25 cohortes incluant 11 976 personnes dont 1854 avec FPI [201]. La prévalence du CBP était de 13,7 % (IC 95 % : 10,2 à 17,3 %) au cours de la FPI, l'incidence de 6,4%, et l'incidence annuelle de 1,8 % personne-année, ces chiffres étant plus élevés dans les études en population asiatique (prévalence : 15,3 % vs 11,6 %). Dans une étude portant sur l'ensemble de la population sud-coréenne, l'incidence cumulée du cancer bronchique au cours de la FPI était de 1,7 % à un an, 4,7 % à trois ans, et 7,0 % à cinq ans [513]. La survie à un an et deux ans était de 78,5 % et 67,8 % chez les malades avec FPI et de 65,5 et 44,2 % chez ceux avec un CBP ; en analyse multivariée la présence du CBP était associée à un excès de risque indépendant de décès presque triplé (HR : 2,9). Ce risque de décès a également été comparé à celui des CBP sans FPI dans la base épidémiologique américaine SEER : l'augmentation du risque relatif de décès de toute cause et spécifique était de 1,35 et de 1,21, respectivement [514]. Le médecin en charge du suivi doit être informé de la fréquence de survenue d'un CBP dans le suivi d'une FPI, en particulier chez les malades pour lesquels il pourrait être proposé un traitement. Il n'y a pas de

données disponibles permettant de recommander la réalisation régulière d'un scanner thoracique basse dose ou sa fréquence.

Le diagnostic de CBP 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 [514] (Figure 18). Du fait du type histologique épidermoïde et du tabagisme important la probabilité de découvrir une addiction oncogénique est faible [515]. Le diagnostic de certitude est difficile car ces patients fragiles sont difficiles à explorer en raison de l'insuffisance respiratoire sous-jacente [516].

L'approche diagnostique pourrait être facilitée par la réalisation d'une tomographie à émission de positons au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose couplée au scanner (TEP-TDM), en mettant en évidence des adénopathies hilaires ou médiastinales accessibles à une écho-endoscopie bronchique ou œsophagienne ou des lésions métastatiques permettant des biopsies orientées, évitant le recours à une bronchoscopie ou à une ponction transthoracique à risque [517]. Par ailleurs, la TEP-TDM améliore l'appréciation de la taille de la tumeur primitive, l'évaluation de l'extension médiastinale et l'exactitude du diagnostic de CBP au cours des PID. En cas de CBP étendu, la recherche d'ADN tumoral circulant (sensibilité < 70 %) pourrait permettre de faire un diagnostic de cancer et éventuellement de rechercher une addiction oncogénique bien que peu probable dans le contexte du tabagisme (cf. supra).

### **Traitement**

Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge spécifique du CBP au cours de la FPI. La prise en charge doit être discutée dans un centre expert, idéalement au cours d'une RCP dédiée à FPI et 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) [518]. Le traitement du CBP doit se rapprocher le plus possible des recommandations de prise en charge en population générale. La société japonaise de pneumologie a fait en 2019 un état des lieux des traitements possibles au cours des CBP associés à la FPI [517].

Le traitement antifibrosant doit être maintenu indépendamment de la discussion du traitement anticancéreux. Plusieurs études rétrospectives et une étude prospective suggèrent que la pirfénidone réduirait le risque d'exacerbation aiguë en cas de chirurgie chez les malades avec FPI [519-522] ou de chimiothérapie [523]. Ces éléments soulignent l'importance de l'orientation des malades atteints de FPI et de CBP vers des centres experts et la nécessité d'évaluer de manière individuelle le rapport bénéfice / risque du projet thérapeutique avec le malade et ses aidants.

Dans les cancers localisés, le bilan d'opérabilité doit être mené jusqu'à la réalisation d'une VO<sub>2</sub>max. Le score de l'index « ILD-GAP » semble également être prédictif de la mortalité post-opératoire, avec un risque augmenté de 30 % en cas de score élevé [517]. Chez les malades dont l'opérabilité est retenue, la lobectomie permettrait d'obtenir une meilleure survie, mais le risque d'exacerbation serait moindre en cas de résection limitée [524].

Chez les malades inopérables et dans les cancers localement avancés, il y a peu de données disponibles, mais la radiothérapie conventionnelle est déconseillée [525], du fait du risque très important de pneumopathie radique et/ou d'exacerbation aiguë sévère (30 %) [517, 526]. La radiothérapie stéréotaxique a également été associée à la survenue d'une pneumopathie radique aiguë et/ou d'exacerbation aiguë de la PID sévère et de décès [517, 526].

En l'absence d'addiction oncogénique et chez les malades éligibles à une chimiothérapie, un doublet à base de platine peut être proposé [517]. Cette proposition repose sur des cohortes

rétrospectives, le plus souvent avec l'association carboplatine/paclitaxel [517], et sur des essais thérapeutiques de phase II tous réalisés en population asiatique [527-529] ; l'utilisation du bevacizumab chez quelques malades n'a pas posé de problème particulier [530]. Les immunothérapies pour CBP étendu sans addiction oncogénique survenant chez des fumeurs ne peuvent pas être actuellement proposées en dehors d'études dédiées du fait, en particulier du risque d'EI de FPI ou de pneumopathie immuno-médiée avec des fréquences et des sévérités très variables d'un essai à l'autre [531-533].

La prise en charge des CBP à petites cellules repose sur l'association carboplatine/étoposide, y compris dans les formes localisées au thorax, qui en cas de FPI ne peuvent pas bénéficier d'une radiothérapie thoracique [517, 534-538].

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.

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 [539]. Les maladies cardiovasculaires sont les plus fréquentes : leur incidence augmente avec l'ancienneté de la FPI et elles sont associées à un risque accru de mortalité [540, 541]. Par exemple, dans le registre allemand INSIGHTS, on retrouvait à l'inclusion une hypertension artérielle, une coronaropathie et une sténose carotidienne et/ou un accident vasculaire cérébral dans environ 54 %, 25 % et 8 % des cas, respectivement [8]. Le diabète est présent chez 10 % à 20 % des patients environ, et il est de mauvais pronostic [541]. Le risque thrombo-embolique est significativement augmenté, et semble plutôt associé à une FPI évoluée à pronostic défavorable [542].

L'anxiété et la dépression sont fréquentes [543-546]. La fragilité liée au vieillissement (*frailty*) est fréquente et représente un facteur de risque indépendant de détérioration de la qualité de vie, d'hospitalisation, et de mortalité [547, 548].

Selon une étude observationnelle ayant comparé près de 9 300 patients atteints de FPI à des témoins appariés pour l'âge et le sexe, le risque relatif est de 15,5 en ce qui concerne l'HTP, 7 environ pour l'embolie pulmonaire et l'emphysème, 5,2 pour la BPCO, 3,8 pour l'insuffisance cardiaque, 3,6 pour le SAOS, 2,4 pour le RGO, 2,1 pour l'infarctus du myocarde, et 1,7 pour la thrombose veineuse profonde [549].

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 (médecin généraliste ou pneumologue suivant l'organisation des soins). Le scanner thoracique réalisé pour le suivi de la FPI peut détecter certaines des comorbidités (athérome, calcifications coronariennes, séquelle d'infarctus du myocarde).

Une dénutrition est présente chez près du tiers des patients atteints de FPI [187]. La dénutrition, un indice de masse corporelle  $< 25$ , et un amaigrissement en cours de suivi de la FPI (5% ou plus en un an), sont associés à un pronostic défavorable [20, 188]. Il est conseillé de surveiller le poids corporel et son évolution et de maintenir un équilibre nutritionnel. Une prise en charge nutritionnelle est à envisager le cas échéant, même si l'efficacité de cette intervention sur l'évolution n'est pas démontrée dans la FPI.

Enfin, il faut conseiller une ventilation protectrice dans toute chirurgie sous anesthésie générale, pour limiter le risque de barotraumatisme.

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**

La FPI appartient au spectre des PID [550], maladies dont beaucoup 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 [551]. Malgré le traitement dit conventionnel, qui pour la plupart des PID fibrosantes autres que la FPI comporte un traitement immunomodulateur, par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, une proportion significative de patients présentent une aggravation progressive de la maladie. Ce phénotype de fibrose progressive correspond à une évolution caractérisée par une aggravation des symptômes respiratoires, une diminution de la fonction pulmonaire et une mortalité précoce [114, 552, 553]. Environ un quart des patients atteints de PID fibrosante développeraient un phénotype de fibrose progressive [554], avec alors une évolution de la maladie et un pronostic similaires à ceux des patients atteints de FPI [553, 555]. En raison de caractéristiques cliniques et biologiques communes, les PID présentant ce phénotype progressif sont regroupées avec la FPI sous le terme de « PID avec phénotype de fibrose progressive » [556].

Les PID les plus susceptibles de développer un phénotype de fibrose progressive sont la PINS idiopathique, la PHS fibrosante, les PID associées aux connectivites, en particulier la PID associée à la sclérodermie systémique et la polyarthrite rhumatoïde, et les PID inclassables [554].

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 [551]. Les critères les plus utilisés sont ceux de l'essai INBUILD [557], modifiés pour tenir compte de la DLco [558], évalués sur une période pouvant atteindre deux ans (Tableau 26) [557-560]. 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'étude INBUILD [557] était un essai de phase III, randomisé, contrôlé par placebo, évaluant le nintédanib pendant un an chez 663 patients présentant une PID avec phénotype de fibrose progressive, impliquant au moins 10 % du volume pulmonaire au scanner thoracique, présentant des critères de progression de la maladie au cours des 24 mois précédant l'inclusion malgré le traitement conventionnel (voir ci-dessus), et ayant une CVF  $\geq$  45 % de la valeur théorique, et une DLco comprise entre 30 et 80 % de la théorique. La randomisation était stratifiée selon que le scanner thoracique montrait ou non un aspect de type PIC. Le diagnostic de PID était une pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante (29 %), une connectivite (29 %), une PINS idiopathique (19 %), une PID fibrosante inclassable (17 %), ou une autre cause (12 %).

Le déclin annualisé de CVF a été de -80,8 ml/an dans le groupe nintédanib et de -187,8 ml/an dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Dans la sous-population prédéfinie des patients avec un aspect de type PIC au scanner (62 % des patients de l'étude), le déclin annualisé de CVF a été de -82,9 ml/an dans le groupe nintédanib et de -211,1 ml/an dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Il n'a pas été mis en évidence de différence d'effet thérapeutique dans les sous-groupes étudiés. Le profil de tolérance était similaire à celui des essais INPULSIS, la diarrhée étant l'évènement indésirable rapporté le plus fréquent (62 %). Le bénéfice du traitement était le plus important dans le sous-groupe de patients dont la progression avant inclusion était définie par une diminution de FVC de 10 % ou plus, dont le déclin sous placebo était plus rapide que dans les autres groupes [561]. Les patients ont poursuivi le traitement en aveugle jusqu'à la fin de l'essai, soit une durée moyenne totale de traitement de 15,6 mois dans le groupe nintédanib et de 16,8 mois dans le groupe placebo [562]. La proportion de patients ayant présenté une exacerbation

aiguë ou décédés était plus faible dans le groupe nintédanib (13,9 %) que dans le groupe placebo (19,6 % ; HR 0,67 ; IC 95% : 0,46 – 0,98 ;  $p = 0,04$ ) [562].

L'étude UILD [559] était un essai de phase II, randomisé, contrôlé par placebo, évaluant la pirféridone pendant 26 semaines chez 253 patients présentant une PID inclassable avec phénotype de fibrose progressive, présentant des critères de progression de la maladie au cours des 6 mois précédant l'inclusion (définie par une diminution de la CVF de 5 % ou plus en valeur absolue, ou une aggravation symptomatique non liée à une cause cardiaque, vasculaire ou une autre cause pulmonaire), et ayant une CVF  $\geq 45$  % de la valeur théorique et une DLco  $\geq 30$  % de la théorique. Le critère principal de jugement, la CVF mesurée à domicile, n'a pas pu être analysé comme prévu du fait de difficultés techniques et d'un petit nombre de valeurs aberrantes.

La diminution médiane de la CVF mesurée à domicile a été de -87,7 ml en 26 semaines dans le groupe pirféridone contre -157,1 ml dans le groupe placebo (différence statistiquement significative). La diminution moyenne de la CVF mesurée lors des visites à l'hôpital a été de -17,8 ml en 26 semaines dans le groupe pirféridone contre -113,0 ml dans le groupe placebo ( $p = 0,002$ ). À 26 semaines, les patients recevant la pirféridone ont eu moins souvent une diminution de la CVF de 5% ( $p = 0,001$ ), une diminution de CVF de 10 % ( $p = 0,01$ ), une diminution de la DLco  $> 15$  % ( $p = 0,039$ ). Le déclin de la DLco a été de  $-0,7 \pm 7,1$  % dans le groupe pirféridone, contre  $-2,5 \pm 8,8$  % dans le groupe placebo. La variation du périmètre de marche de 6 minutes a été de  $-2,0 \pm 68,1$  m dans le groupe pirféridone, contre de  $-26,7 \pm 79,3$  m dans le groupe placebo. Les événements indésirables étaient comparables à ceux des autres essais avec la pirféridone, essentiellement gastro-intestinaux, fatigue, et éruption cutanée.

L'étude RELIEF [560] était un essai de phase IIb, randomisé, contrôlé par placebo, évaluant la pirféridone pendant 48 semaines chez des patients présentant une PID inclassable avec

phénotype de fibrose progressive, présentant des critères de progression de la maladie au cours des 6 mois précédant l'inclusion (définie par une diminution annualisée de la CVF de 5 % ou plus en valeur absolue, basée sur au moins trois mesures en 6 à 24 mois, malgré le traitement conventionnel), et ayant une CVF comprise entre 40 et 90 % de la valeur théorique et une DLco comprise entre 10 et 90 % de la théorique. Les patients devaient avoir une PID liée à une connectivite, une PINS fibrosante, une PHS fibrosante, ou une fibrose pulmonaire induite par l'amiante. L'essai a été interrompu prématurément après que 127 patients eurent été randomisés (64 dans le groupe pirféridone et 63 dans le groupe placebo), sur la base d'un critère de futilité lors d'une analyse intermédiaire déclenchée par un recrutement lent. Néanmoins, l'analyse a montré une baisse significativement plus faible du pourcentage de CVF dans le groupe pirféridone, comparativement au placebo ( $p = 0,043$ ) ; le résultat était similaire lorsque le modèle était stratifié par groupe de diagnostic ( $p = 0,042$ ). La différence médiane entre les groupes a été de 1,69 % de CVF théorique (IC à 95% : -0,65 à 4,03). En analyse linéaire de la pente de CVF en modèle mixte, la différence estimée entre les groupes a été de 3,53 % de CVF théorique (IC à 95% : 0,21 à 6,86). La différence entre les groupes était également significative pour la DLco. Compte tenu de l'arrêt prématuré de l'étude, les résultats de cet essai doivent être interprétés avec prudence.

Ces essais montrent l'efficacité du nintédanib au cours des PID avec phénotype de fibrose progressive, et suggèrent une efficacité comparable de la pirféridone au cours des PID inclassables et des autres PID avec phénotype de fibrose progressive. Le nintédanib a reçu une AMM européenne le 15 juillet 2020 pour une utilisation dans les PID avec phénotype de fibrose progressive ; la commission de transparence a voté un service médical rendu modéré et une amélioration du service médical rendu de niveau IV le 16 décembre 2020. 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.

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.

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 AMM si le nintédanib n'est pas adapté du fait d'une intolérance, de comorbidités ou d'interactions médicamenteuses.

## **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.

## 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, Bellorophon Therapeutics, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chiesi, Fibrogen, Galecto Biotech, Genzyme, Gilead, GSK, LVL, Mundipharma, Novartis, Olam Pharm, Pfizer, 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 : Acceleron, Actelion, Bayer, Boehringer Ingelheim, Fibrogen, Galapagos, Intermune, Johnson & Johnson, Novartis, Pliant, Roche.

Cécile Chenivresse : Boehringer Ingelheim, Galapagos, Galecto Biotech, Roche.

Annick Clément : néant.

Emmanuel Gomez : néant.

Anne Gondouin : Boehringer Ingelheim, Roche.

Sandrine Hirschi : Boehringer Ingelheim, Roche.

François Lebargy : Boehringer Ingelheim, Galapagos, Roche.

Charles-Hugo Marquette : néant.

David Montani : Boehringer Ingelheim, Roche.

Grégoire Prévot : Boehringer-Ingelheim, Galapagos, Gilead, Roche, Sanofi.

Sébastien Quétant : Boehringer Ingelheim, Roche.

Martine Reynaud-Gaubert : Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Galecto Biotech, Roche.

Mathieu Salaun : Boehringer Ingelheim, Roche.

Olivier Sanchez : néant.

Bruno Trumbic : néant.

Karim Berkani : néant.

Pierre-Yves Brillet : Boehringer Ingelheim, Roche.

Marion Campana : néant.

Lara Chalabreysse : néant.

Gérard Chatté : néant.

Didier Debieuvre : néant.

Gilbert Ferretti : Boehringer Ingelheim, Roche.

Jean-Michel Fourrier : Boehringer Ingelheim, Roche.

Nicolas Just : Boehringer Ingelheim, Roche.

Marianne Kambouchner : néant.

Bertrand Legrand : néant.

Frédéric Le Guillou : néant.

Jean-Pierre Lhuillier : néant.

Anas Mehdaoui : Boehringer Ingelheim.

Jean-Marc Naccache : Boehringer Ingelheim, études EXAFIP, EXAFIP 2, EvER-ILD.

Catherine Paganon : néant.

Martine Rémy-Jardin : néant.

Salim Si-Mohamed : néant.

Philippe Terrioux : néant.



## Références

1. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe 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(2):1602419.
2. Centre de référence des maladies pulmonaires rares. 2015 [Available from: <http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr/index.asp>].
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. *Rev Mal Respir*. 2017;34(8):900-68.
4. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-6.
5. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):566-72.
6. Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(1):37-40.
7. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat Res*. 2012;730(1-2):52-8.
8. 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(1):186-96.
9. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical epidemiology*. 2013;5:483-92.

10. 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(5):e44-e68.
11. 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(3):265-75.
12. 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. *Rev Mal Respir*. 2013;30(10):879-902.
13. Haute Autorité de Santé. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Saint-Denis: HAS; 2010.
14. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006;61(11):980-5.
15. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;27(1):136-42.
16. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J*. 2012;40(3):519-21.
17. Sellares J, Hernandez-Gonzalez F, Lucena CM, et al. Auscultation of Velcro Crackles is Associated With Usual Interstitial Pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2573.
18. Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, et al. "Velcro-type" crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):103.

19. van Manen MJG, Vermeer LC, Moor CC, et al. Clubbing in patients with fibrotic interstitial lung diseases. *Respir Med*. 2017;132:226-31.
20. Nakatsuka Y, Handa T, Kokosi M, et al. The Clinical Significance of Body Weight Loss in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Respiration*. 2018;96(4):338-47.
21. 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(6):788-824.
22. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-53.
23. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. 2013;266(3):936-44.
24. Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N, et al. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax*. 2016;71(1):45-51.
25. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, et al. The 2018 Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines: Surgical Lung Biopsy for Radiological Pattern of Probable Usual Interstitial Pneumonia Is Not Mandatory. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1089-92.
26. Rémy-Jardin M, Faivre JB, Hutt A, et al. Critères de qualité du scanner thoracique réalisé pour une pneumopathie infiltrante diffuse. *La Lettre du Pneumologue*. 2020;23(4):210-8.
27. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.

28. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):488-93.
29. Sundaram B, Gross BH, Martinez FJ, et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(4):1032-9.
30. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol.* 2012;22(8):1672-9.
31. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax.* 2014;69(3):216-22.
32. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol.* 2011;21(8):1586-93.
33. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(4):433-9.
34. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology.* 1993;189(3):693-8.
35. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, et al. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):372-8.

36. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):636-43.
37. Cottin V, Capron F, Grenier P, et al. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Classification de Consensus International Multidisciplinaire de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society, principales entités anatomo-cliniques, et conduite du diagnostic. *Rev Mal Respir.* 2004;21:299-318.
38. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology.* 1999;211(2):555-60.
39. 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(2):193-6.
40. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology.* 1989;171(1):111-6.
41. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology.* 1997;205(1):229-34.
42. Raghu G, Margeto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest.* 1999;116(5):1168-74.
43. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2003;124(4):1215-23.

44. 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(5):W458-67.
45. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax.* 2011;66(3):226-31.
46. Souza CA, Muller NL, Lee KS, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(4):995-9.
47. Adegunsoye A, Oldham JM, Bonham C, et al. Prognosticating Outcomes in Interstitial Lung Disease by Mediastinal Lymph Node Assessment. An Observational Cohort Study with Independent Validation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(6):747-59.
48. Egashira R, Jacob J, Kokosi MA, et al. Diffuse Pulmonary Ossification in Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Prevalence and Associations. *Radiology.* 2017;284(1):255-63.
49. Gudmundsson E, Zhao A, Mogulkoc N, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in idiopathic pulmonary fibrosis: Survival analysis using visual and computer-based computed tomography assessment. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101009.
50. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest.* 2015;147(2):450-9.
51. Salisbury ML, Xia M, Murray S, et al. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: A cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir Med.* 2016;118:88-95.
52. Brownell R, Moua T, Henry TS, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax.* 2017;72(5):424-9.

53. 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*. 2016.
54. 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(1):78-85.
55. Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1189-97.
56. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;54(1).
57. 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(10):1161-7.
58. 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(5):1453-61.
59. 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(2):1801164.
60. Vaszar LT, Larsen BT, Swanson KL, et al. Diagnostic utility of surgical lung biopsies in elderly patients with indeterminate interstitial lung disease. *Respirology*. 2018;23(5):507-11.
61. Ayed AK. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease. A prospective study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2003;44(1):115-8.

62. Morris D, Zamvar V. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with Interstitial Lung Disease: a retrospective study of 66 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:45.
63. Bagheri R, Haghi SZ, Attaran D, et al. Efficacy of minimally invasive surgery in diagnosis of interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23(7):851-4.
64. Bando M, Ohno S, Hosono T, et al. Risk of Acute Exacerbation After Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2009;16(4):229-35.
65. Blackhall V, Asif M, Renieri A, et al. The role of surgical lung biopsy in the management of interstitial lung disease: experience from a single institution in the UK. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(2):253-7.
66. Blanco M, Obeso GA, Duran JC, et al. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease. Our experience in the last 15 years. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(2):59-64.
67. Blewett CJ, Bennett WF, Miller JD, et al. Open lung biopsy as an outpatient procedure. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(4):1113-5.
68. Fibla JJ, Brunelli A, Allen MS, et al. Do the number and volume of surgical lung biopsies influence the diagnostic yield in interstitial lung disease? A propensity score analysis. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(2):76-9.
69. Fındıkcıoğlu A, Kılıç D, Karadayı S, et al. Is Surgical Biopsy Necessary for Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Clinical Study. *J Clin Anal Med.* 2014;5(3):204-8.
70. Guerra M, Miranda JA, Leal F, et al. Interstitial lung disease: diagnostic accuracy and safety of surgical lung biopsy. *Rev Port Pneumol.* 2009;15(3):433-42.



71. Ishie RT, Cardoso JJ, Silveira RJ, et al. Video-assisted thoracoscopy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *J Bras Pneumol*. 2009;35(3):234-41.
72. Kayatta MO, Ahmed S, Hammel JA, et al. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(2):399-401.
73. Khalil M, Cowen M, Chaudhry M, et al. Single versus multiple lung biopsies for suspected interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2016;24(8):788-91.
74. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(3):1140-4.
75. Luo Q, Han Q, Chen X, et al. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J Thorac Dis*. 2013;5(3):283-8.
76. Miller JD, Urschel JD, Cox G, et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(5):1647-50.
77. Ooi A, Iyenger S, Ferguson J, et al. VATS lung biopsy in suspected, diffuse interstitial lung disease provides diagnosis, and alters management strategies. *Heart Lung Circ*. 2005;14(2):90-2.
78. Pompeo E, Rogliani P, Cristino B, et al. Awake thoracoscopic biopsy of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(2):445-52.
79. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, et al. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(4):621-6; discussion 6.

80. Rotolo N, Imperatori A, Dominioni L, et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;32(3):251-8.
81. Samejima J, Tajiri M, Ogura T, et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23(2):191-7.
82. Sigurdsson MI, Isaksson HJ, Gudmundsson G, et al. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1):227-32.
83. Sonobe M, Handa T, Tanizawa K, et al. Videothoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62(6):376-82.
84. 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(7):745-52.
85. 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(3):215-27.
86. Morell F, Reyes L, Domenech G, et al. [Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease]. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(4):185-91.
87. 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(7):1197-211.

88. 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(9):1146-53.
89. Berbescu EA, Katzenstein A-LA, Snow JL, et al. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2006;129(5):1126-31.
90. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, et al. Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2017;151(2):389-99.
91. Kim SY, Diggans J, Pankratz D, et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using high-dimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):473-82.
92. Pankratz DG, Choi Y, Imtiaz U, et al. Usual Interstitial Pneumonia Can Be Detected in Transbronchial Biopsies Using Machine Learning. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(11):1646-54.
93. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(6):487-96.
94. 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(3):188-200.
95. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration*. 2009;78(2):203-8.

96. Troy LK, Grainge C, Corte T, et al. Cryobiopsy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease (COLDICE): protocol of a multicentre study. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000443.
97. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments - Diagnostic Yield and Complications. *Respiration.* 2017;93(4):285-92.
98. Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Lung Disease: Update for the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(7):891-900.
99. Ramaswamy A, Homer R, Killam J, et al. Comparison of Transbronchial and Cryobiopsies in Evaluation of Diffuse Parenchymal Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2016;23(1):14-21.
100. Cascante JA, Cebollero P, Herrero S, et al. Transbronchial Cryobiopsy in Interstitial Lung Disease: Are We on the Right Path? *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2016;23(3):204-9.
101. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, et al. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology.* 2014;19(5):683-8.
102. Griff S, Schonfeld N, Ammenwerth W, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med.* 2014;14:171.
103. Hagemeyer L, Theegarten D, Treml M, et al. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease - interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016;33(1):2-9.
104. Hernandez-Gonzalez F, Lucena CM, Ramirez J, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(6):261-7.

105. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR, et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases - experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J*. 2017;4(1):1274099.
106. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One*. 2013;8(11):e78674.
107. Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S, et al. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view. *Clin Respir J*. 2016;10(2):211-6.
108. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, et al. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Retrospective Analysis of 74 Cases. *Chest*. 2017;151(2):400-8.
109. 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*. 2015.
110. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, et al. Poor Concordance between Sequential Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1249-56.
111. Bondue B, Leduc D, Froidure A, et al. Usefulness of surgical lung biopsies after cryobiopsies when pathological results are inconclusive or show a pattern suggestive of a nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Res*. 2020;21(1).
112. 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*. 2019;8(2):171-81.
113. Richeldi L, Scholand MB, Lynch DA, et al. Utility of a Molecular Classifier as a Complement to High-Resolution Computed Tomography to Identify Usual Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(2):211-20.

114. 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(150):180076.
115. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Med.* 2020;49(2):104021.
116. 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(6):733-48.
117. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.
118. Morell F, Villar A, Montero MA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(9):685-94.
119. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary sarcoidosis: differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR.* 2014;35(1):47-58.
120. Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, et al. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? *Eur Respir Rev.* 2014;23(133):308-19.

121. Singh S, Collins BF, Sharma BB, et al. Interstitial Lung Disease in India. Results of a Prospective Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(6):801-13.
122. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, et al. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):690-9.
123. Vasakova M, Morell F, Walsh S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):680-9.
124. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):705-11.
125. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing *formes frustes* of connective tissue disease? *Eur Respir J.* 2006;28:893-6.
126. Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, et al. Chest High-Resolution CT Findings of Microscopic Polyangiitis: A Japanese First Nationwide Prospective Cohort Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(1):104-14.
127. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med.* 2008;102(10):1392-8.
128. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015;46(4):976-87.
129. White ES, Xia M, Murray S, et al. Plasma Surfactant Protein-D, Matrix Metalloproteinase-7, and Osteopontin Index Distinguishes Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Other Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(10):1242-51.

130. Morais A, Beltrao M, Sokhatska O, et al. Serum metalloproteinases 1 and 7 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pneumonias. *Respir Med.* 2015;109(8):1063-8.
131. Maher TM, Oballa E, Simpson JK, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(12):946-55.
132. 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(9):1004-14.
133. 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(11):1043-7.
134. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-e69.
135. Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, et al. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2020;56(2).
136. 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(5):1901144.
137. Lee W, Chung WS, Hong KS, et al. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage cellular analysis and lymphocyte subsets in diffuse interstitial lung diseases. *Ann Lab Med.* 2015;35(2):220-5.



138. Schildge J, Frank J, Klar B. [The Role of Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Investigation of the Relevance of the Protein Content]. *Pneumologie*. 2016;70(7):435-41.
139. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J*. 1998;12(5):1010-9.
140. Efares B, Ebang-Atsame G, Rabiou S, et al. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J Negat Results Biomed*. 2017;16(1):4.
141. Welker L, Jorres RA, Costabel U, et al. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2004;24(6):1000-6.
142. Ryu YJ, Chung MP, Han J, et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med*. 2007;101(3):655-60.
143. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2003;22(2):239-44.
144. Abe M, Tsushima K, Ishii D, et al. Risk factors for acute exacerbation following bronchoalveolar lavage in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study. *Adv Respir Med*. 2021;89(2):101-9.
145. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet*. 2013;45(6):613-20.
146. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA*. 2013;309(21):2232-9.

147. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(11):869-80.
148. Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1710-20.
149. 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(6):1721-31.
150. Ley B, Newton CA, Arnould I, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(8):639-47.
151. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2007;356(13):1317-26.
152. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(9):1146-52.
153. Lee HY, Seo JB, Steele MP, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* 2012;142(6):1577-83.
154. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* 2005;127(6):2034-41.
155. Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, et al. Fibroses pulmonaires familiales. *Rev Mal Respir.* 2015;32(4):413-34.
156. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One.* 2010;5(5):e10680.

157. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):729-37.
158. Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(4):538-46.
159. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):557-65.
160. Garcia CK. Running short on time: lung transplant evaluation for telomere-related pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015;147(6):1450-2.
161. 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(11):1419-25.
162. Spagnolo P, Cottin V. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanistic pathways to personalised medicine. *Journal of medical genetics.* 2017;54(2):93-9.
163. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Yilmaz C, et al. Subclinical lung disease, macrocytosis, and premature graying in kindreds with telomerase (TERT) mutations. *Chest.* 2011;140(3):753-63.
164. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, et al. A Review of the Multidisciplinary Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Analysis in a Single UK Specialist Centre. *J Clin Med.* 2016;5(8).
165. Thomeer M, Demedts M, Behr J, et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2008;31(3):585-91.

166. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology*. 2016;21(8):1438-44.
167. Theegarten D, Muller HM, Bonella F, et al. Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. *Diagn Pathol*. 2012;7:160.
168. . !!! INVALID CITATION !!! [10].
169. Walsh SL, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):557-65.
170. 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(6):1416-23.
171. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):842-7.
172. Jo HE, Corte TJ, Moodley Y, et al. Evaluating the interstitial lung disease multidisciplinary meeting: a survey of expert centres. *BMC Pulm Med*. 2016;16:22.
173. Cottin V, Castillo D, Poletti V, et al. Should Patients With Interstitial Lung Disease Be Seen by Experts? *Chest*. 2018;154(3):713-4.
174. Wells AU. "Any fool can make a rule and any fool will mind it". *BMC Med*. 2016;14:23.
175. Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: A review. *Respirology*. 2016;21(1):51-6.
176. Guler SA, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: from phenotyping to possible treatments. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(5):461-8.

177. 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(7):854-63.
178. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013;42(3):750-7.
179. Hyldgaard C, Bendstrup E, Wells AU, et al. Unclassifiable interstitial lung diseases: Clinical characteristics and survival. *Respirology*. 2017;22(3):494-500.
180. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, et al. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1249-54.
181. Thomeer MJ, Vansteenkiste J, Verbeken EK, et al. Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment. *Respir Med*. 2004;98(6):567-73.
182. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Unclassifiable-interstitial lung disease: Outcome prediction using CT and functional indices. *Respir Med*. 2017;130:43-51.
183. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):431-40.
184. Raghu G, Ley B, Brown KK, et al. Risk factors for disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2019;75(1):78-80.
185. 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(4):459-66.
186. 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(1):19-28.

187. Jouneau S, Kerjouan M, Rousseau C, et al. What are the best indicators to assess malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis patients? A cross-sectional study in a referral center. *Nutrition*. 2019;62:115-21.
188. Jouneau S, Crestani B, Thibault R, et al. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2020;21(1):312.
189. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684-91.
190. Ley B, Bradford WZ, Weycker D, et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1374-81.
191. Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Gender-Age-Physiology Index Stage for Predicting Future Lung Function Decline. *Chest*. 2015;149(2):491-8.
192. Ley B, Elicker BM, Hartman TE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: CT and risk of death. *Radiology*. 2014;273(2):570-9.
193. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):962-9.
194. Schmidt SL, Tayob N, Han MK, et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest*. 2014;145(3):579-85.
195. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2010;35(4):830-6.

196. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1382-9.
197. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012;67(5):407-11.
198. Wells AU. Forced vital capacity as a primary end point in idiopathic pulmonary fibrosis treatment trials: making a silk purse from a sow's ear. *Thorax*. 2012.
199. Aguilaniu B. EFX et pneumopathies interstitielles diffuses : qu'en attendre et quelle place dans la prise en charge ? *La Lettre du Pneumologue*. 2016;19(1):17-20.
200. Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease - mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis*. 2010;7(2):101-11.
201. 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(8):1041-51.
202. O'Brien EC, Hellkamp AS, Neely ML, et al. Disease Severity and Quality of Life in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Cross-Sectional Analysis of the IPF-PRO Registry. *Chest*. 2020;157(5):1188-98.
203. Wapenaar M, Patel AS, Biring 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(2):140-50.
204. Nolan CM, Biring SS, Maddocks M, et al. King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire: responsiveness and minimum clinically important difference. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900281.

205. Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: Molecular Mechanisms and Potential Clinical Applications in Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62(4):413-22.
206. Carter NJ. Pirfenidone: in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs.* 2011;71(13):1721-32.
207. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1061-9.
208. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-7.
209. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35(4):821-9.
210. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-9.
211. King TE, Jr., 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(22):2083-92.
212. Vancheri C, du Bois RM. A progression-free end-point for idiopathic pulmonary fibrosis trials: lessons from cancer. *Eur Respir J.* 2013;41(2):262-9.
213. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1231-7.
214. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(9):CD003134.



215. Lederer DJ, Bradford WZ, Fagan EA, et al. Sensitivity Analyses of the Change in FVC in a Phase 3 Trial of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2015;148(1):196-201.
216. 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(1):243-53.
217. 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(6):756-61.
218. 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(4):712-9.
219. Glassberg MK, Wijsenbeek MS, Gilberg F, et al. Effect of pirfenidone on breathlessness in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900399.
220. 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.
221. 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(5):408-15.
222. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(3):198-205.

223. Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, et al. Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone. *Respirology*. 2014;19(2):239-45.
224. Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, et al. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol*. 2014;83(1):32-8.
225. Loeh B, Drakopanagiotakis F, Bandelli GP, et al. Intraindividual response to treatment with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(1):110-3.
226. Harari S, Caminati A, Albera C, et al. Efficacy of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: An Italian real life study. *Respir Med*. 2015;109(7):904-13.
227. Oltmanns U, Kahn N, Palmowski K, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a German tertiary referral center for interstitial lung diseases. *Respiration*. 2014;88(3):199-207.
228. Kreuter M. Pirfenidone: an update on clinical trial data and insights from everyday practice. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):111-7.
229. Fang C, Huang H, Guo J, et al. Real-world experiences: Efficacy and tolerability of pirfenidone in clinical practice. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228390.
230. Eaden JA, Barber CM, Renshaw SA, et al. Real world experience of response to pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a two centre retrospective study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020;37(2):218-24.
231. Vancheri C, Sebastiani A, Tomassetti S, et al. Pirfenidone in real life: A retrospective observational multicentre study in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2019;156:78-84.

232. 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(4).
233. Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Ntoliou P, et al. Longitudinal "Real-World" Outcomes of Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Greece. *Frontiers in medicine.* 2017;4:213.
234. Ogawa K, Miyamoto A, Hanada S, et al. The Efficacy and Safety of Long-term Pirfenidone Therapy in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med.* 2018;57(19):2813-8.
235. Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(3-b Suppl):S17-s24.
236. Birring SS, Fleming T, Matos S, et al. The Leicester Cough Monitor: preliminary validation of an automated cough detection system in chronic cough. *Eur Respir J.* 2008;31(5):1013-8.
237. 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(4):1701157.
238. 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(5):740-7.
239. Jiang C, Huang H, Liu J, et al. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e47024.
240. Margaritopoulos GA, Trachalaki A, Wells AU, et al. Pirfenidone improves survival in IPF: results from a real-life study. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):177.

241. 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(10):2910-26.
242. 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(4):375-91.
243. Song MJ, Moon SW, Choi JS, et al. Efficacy of low dose pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real world experience from a tertiary university hospital. *Sci Rep.* 2020;10(1):21218.
244. Uehara M, Enomoto N, Oyama Y, et al. Body size-adjusted dose analysis of pirfenidone in patients with interstitial pneumonia. *Respirology.* 2018;23(3):318-24.
245. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ESBRIET (pirféridone) : Mise à jour Importante de sécurité et nouvelles recommandations concernant les risques d'atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse - Lettre aux professionnels de santé 2020 [Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/ESBRIET-pirfenidone-Mise-a-jour-Importante-de-securite-et-nouvelles-recommandations-concernant-les-risques-d-atteintes-hepatiques-d-origine-medicamenteuse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
246. Grimminger F, Gunther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1426-33.
247. 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(5):1434-45.

248. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;349(2):209-20.
249. Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E, et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2014;15(1):157.
250. Rangarajan S, Kurundkar A, Kurundkar D, et al. Novel Mechanisms for the Antifibrotic Action of Nintedanib. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54(1):51-9.
251. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1079-87.
252. Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014;108(7):1023-30.
253. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82.
254. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(2):178-85.
255. Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2016;72(4):340-6.
256. Cottin V. Nintedanib: a new treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Investigation.* 2015;5(7):621-32.

257. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respiratory Medicine*. 2016.
258. 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(1):60-8.
259. Lancaster L, Goldin J, Trampisch M, et al. Effects of Nintedanib on Quantitative Lung Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The open respiratory medicine journal*. 2020;14:22-31.
260. Goldin J, Kim G, Lu P, et al. Short term Quantitative Lung Fibrosis (QLF) change predicts rapid rate of FVC decline in patients with IPF. *Eur Respir J*. 2017;50(suppl 61):PA853.
261. Kim G, Brown M, Goldin J, et al. Automatic quantitative fibrosis scores at baseline is a predictor of progression in patients with IPF. *Eur Respir J*. 2017;50(suppl 61):OA1957.
262. Brown KK, Flaherty KR, Cottin V, et al. Lung function outcomes in the INPULSIS(®) trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2019;146:42-8.
263. Kreuter M, Wuyts WA, Wijsenbeek M, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with IPF treated with nintedanib: analyses of patient-reported outcomes from the INPULSIS® trials. *Respir Res*. 2020;21(1):36.
264. Toellner H, Hughes G, Beswick W, et al. Early clinical experiences with nintedanib in three UK tertiary interstitial lung disease centres. *Clinical and translational medicine*. 2017;6(1):41.
265. Bargagli E, Piccioli C, Rosi E, et al. Pirfenidone and Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology*. 2019;25(3):149-53.

266. Brunnemer E, Wälscher J, Tenenbaum S, et al. Real-World Experience with Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2018;95(5):301-9.
267. Fletcher SV, Jones MG, Renzoni EA, et al. Safety and tolerability of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in routine UK clinical practice. *ERJ Open Res*. 2018;4(4):00049-2018.
268. Noth I, Oelberg D, Kaul M, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the USA. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1702106.
269. Rivera-Ortega P, Hayton C, Blaikley J, et al. Nintedanib in the management of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical trial evidence and real-world experience. *Thorax*. 2018;73(12):1175-1180.
270. Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Kontou M, et al. Safety and efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: A real-life observational study in Greece. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2018;49:61-6.
271. Antoniou K, Markopoulou K, Tzouvelekis A, et al. Efficacy and safety of nintedanib in a Greek multicentre idiopathic pulmonary fibrosis registry: a retrospective, observational, cohort study. *ERJ Open Res*. 2020;6(1):00172-2019.
272. Kato M, Sasaki S, Nakamura T, et al. Gastrointestinal adverse effects of nintedanib and the associated risk factors in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2019;9(1):12062.
273. 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(1):e000397.

274. 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(3):1801797.
275. Corte T, Bonella F, Crestani B, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2015;16:116.
276. Toi Y, Kimura Y, Domeki Y, et al. Association of low body surface area with dose reduction and/or discontinuation of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2019;36(1):74-8.
277. 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(2):1601592.
278. 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(1):141.
279. 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(2):168-74.
280. 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(2).
281. 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(1):15620.



282. Delanote I, Wuyts WA, Yserbyt J, et al. Safety and efficacy of bridging to lung transplantation with antifibrotic drugs in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):156.
283. Yanagihara T, Sato S, Upagupta C, et al. What have we learned from basic science studies on idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190029.
284. Spagnolo P, Kropski JA, Jones MG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development. *Pharmacol Ther*. 2020;222:107798.
285. 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(3):843-51.
286. 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(9):771-9.
287. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, et al. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of  $\leq 50$  % of Predicted Value. *Lung*. 2016;194(5):739-43.
288. Caminati A, Cassandro R, Torre O, et al. Severe idiopathic pulmonary fibrosis: what can be done? *Eur Respir Rev*. 2017;26(145).
289. Abe M, Tsushima K, Sakayori M, et al. Utility of nintedanib for severe idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center retrospective study. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3369-75.
290. Harari S, Caminati A, Poletti V, et al. A Real-Life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2018;95(6):433-40.

291. Tzouvelekis A, Bouros D. Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Effectiveness through Compassion. *Respiration*. 2018;95(6):401-2.
292. Yoon HY, Park S, Kim DS, et al. Efficacy and safety of nintedanib in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;19(1):203.
293. Barczy E, Starobinski L, Kolonics-Farkas A, et al. Long-Term Effects and Adverse Events of Nintedanib Therapy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients with Functionally Advanced Disease. *Adv Ther*. 2019;36(5):1221-32.
294. Nakamura M, Okamoto M, Fujimoto K, et al. A retrospective study of the tolerability of nintedanib for severe idiopathic pulmonary fibrosis in the real world. *Annals of translational medicine*. 2019;7(12):262.
295. Nathan SD. Nintedanib and Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Echoes of the Past, Lessons for the Future. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(12):1459-61.
296. Chung MP, Park MS, Oh IJ, et al. Safety and Efficacy of Pirfenidone in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Nationwide Post-Marketing Surveillance Study in Korean Patients. *Adv Ther*. 2020;37(5):2303-16.
297. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):3.
298. Senoo S, Miyahara N, Taniguchi A, et al. Nintedanib can be used safely and effectively for idiopathic pulmonary fibrosis with predicted forced vital capacity  $\leq 50\%$ : A multi-center retrospective analysis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236935.
299. Wuyts WA, Antoniou KM, Borensztajn K, et al. Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):933-42.

300. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1382-92.
301. Richeldi L, Fletcher S, Adamali H, et al. No relevant pharmacokinetic drug-drug interaction between nintedanib and pirfenidone. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801060.
302. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):356-63.
303. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2018;52(2):1800230.
304. Cottin V, Hospices Civils de Lyon. Pragmatic Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Randomized Trial 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03939520>].
305. King TE, Jr., Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):75-81.
306. King TE, Jr., Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):92-9.
307. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Efficacy and safety of macitentan in idiopathic pulmonary fibrosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:A3631.
308. Behr J, Bendstrup E, Crestani B, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(6):445-53.

309. Kolb M, Raghu G, Wells AU, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1722-31.
310. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1172-8.
311. Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, et al. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16(2):209-14.
312. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1063-72.
313. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2004;125(6):2169-74.
314. Pereira CA, Malheiros T, Coletta EM, et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med*. 2006;100(2):340-7.
315. Grgic A, Lausberg H, Heinrich M, et al. Progression of fibrosis in usual interstitial pneumonia: serial evaluation of the native lung after single lung transplantation. *Respiration*. 2008;76(2):139-45.
316. Wahidi MM, Ravenel J, Palmer SM, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis in native lungs after single lung transplantation. *Chest*. 2002;121(6):2072-6.
317. Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12(2):105-11.

318. Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):496-504.
319. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):220-5.
320. Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2013;68(2):155-62.
321. Wilson AM, Clark AB, Cahn T, et al. Effect of Co-trimoxazole (Trimethoprim-Sulfamethoxazole) vs Placebo on Death, Lung Transplant, or Hospital Admission in Patients With Moderate and Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The EME-TIPAC Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(22):2282-91.
322. Martinez FJ, Yow E, Flaherty KR, et al. Effect of Antimicrobial Therapy on Respiratory Hospitalization or Death in Adults With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The CleanUP-IPF Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(18):1841-51.
323. Raghu G, Brown KK, Costabel U, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):948-55.
324. Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Association of Angiotensin Modulators With the Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2019;156(4):706-14.
325. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2004;350(2):125-33.
326. King TE, Jr., Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9685):222-8.

327. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77.
328. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(12):1475-82.
329. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. ARTEMIS-IPF: a placebo-controlled trial of ambrisentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:A3632.
330. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):88-95.
331. Kreuter M, Wijssenbeek MS, Vasakova M, et al. Unfavourable effects of medically indicated oral anticoagulants on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1776-84.
332. 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(8):995-1002.
333. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1121-8.
334. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc*. 2009;41(1):289-91.
335. 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(2):469-75.

336. The International Society for Heart and Lung Transplantation. Adult Lung Transplantation Statistics 2015 [Available from: <https://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>].
337. 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):1-15.
338. 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(5):e0233732.
339. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2008;76(3):288-94.
340. Hayes D, Jr., Higgins RS, Black SM, et al. Effect of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation: an analysis of the United Network of Organ Sharing registry. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(3):430-7.
341. Mortensen A, Cherrier L, Walia R. Effect of pirfenidone on wound healing in lung transplant patients. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:16.
342. Balestro E, Solidoro P, Parigi P, et al. Safety of nintedanib before lung transplant: an Italian case series. *Respirology case reports*. 2018;6(4):e00312.
343. Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ, et al. Increased Odds of Death for Patients with Interstitial Lung Disease and COVID-19: A Case-Control Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(12):1710-3.
344. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, et al. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(12):1656-65.

345. Gallay L, Uzunhan Y, Borie R, et al. Risk Factors for Mortality after COVID-19 in Patients with Preexisting Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(2):245-9.
346. Birring SS, Kavanagh JE, Irwin RS, et al. Treatment of Interstitial Lung Disease Associated Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(4):904-17.
347. Martinez FJ, Afzal AS, Smith JA, et al. Treatment of Persistent Cough in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) with Gefapixant, a P2X3 Antagonist, in a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pulmonary therapy*. 2021;7(2):471-86.
348. Horton MR, Danoff SK, Lechtzin N. Thalidomide inhibits the intractable cough of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2008;63(8):749.
349. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(6):398-406.
350. Kilduff CE, Counter MJ, Thomas GA, et al. Effect of acid suppression therapy on gastroesophageal reflux and cough in idiopathic pulmonary fibrosis: an intervention study. *Cough*. 2014;10:4.
351. Dutta P, Funston W, Mossop H, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial of omeprazole in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2019;74(4):346-53.
352. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1583-9.
353. Glaspole 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(5):950-6.



354. 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(1):139.
355. Khadawardi H, Mura M. A simple dyspnoea scale as part of the assessment to predict outcome across chronic interstitial lung disease. *Respirology.* 2017;22(3):501-7.
356. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax.* 2013;68(9):867-79.
357. Carvajalino S, Reigada C, Johnson MJ, et al. Symptom prevalence of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic literature review. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):78.
358. Seppälä S, Rajala K, Lehto JT, et al. Factor analysis identifies three separate symptom clusters in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00347-2020.
359. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, et al. Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2015;193(3):345-54.
360. Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2014;88(5):378-88.
361. Kenn K, Gloeckl R, Behr J. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis--a review. *Respiration.* 2013;86(2):89-99.
362. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD006322.

363. 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(2):00045-2019.
364. Tonelli R, Cocconcelli E, Lanini B, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multicenter prospective study. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):130.
365. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax.* 2002;57(11):939-44.
366. Kohberg C, Andersen CU, Bendstrup E. Opioids: an unexplored option for treatment of dyspnea in IPF. *Eur Clin Respir J.* 2016;3:30629.
367. Allen S, Raut S, Woollard J, et al. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med.* 2005;19(2):128-30.
368. 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(6).
369. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. . *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-8.
370. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681-6.
371. 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(10):e121-e41.

372. Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest*. 1992;102(2):542-50.
373. Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2011;38(4):987-90.
374. Frank RC, Hicks S, Duck AM, et al. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J*. 2012;40(1):269-70.
375. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology*. 2020;25(11):1152-9.
376. Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y, et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med*. 2013;107(8):1241-6.
377. Visca D, Mori L, Tsiouri 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(10):759-70.
378. 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(2):1900421.
379. Khor YH, Harrison A, Robinson J, et al. Moderate resting hypoxaemia in fibrotic interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2001563.
380. Khor YH, Holland AE, Goh NSL, et al. Ambulatory Oxygen in Fibrotic Interstitial Lung Disease: A Pilot, Randomized, Triple-Blinded, Sham-Controlled Trial. *Chest*. 2020;158(1):234-44.
381. Ramadurai D, Riordan M, Graney B, et al. The impact of carrying supplemental oxygen on exercise capacity and dyspnea in patients with interstitial lung disease. *Respir Med*. 2018;138:32-7.

382. Holland AE, Hill CJ, Conron M, et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008;63(6):549-54.
383. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008;13(3):394-9.
384. Gaunard IA, Gómez-Marín OW, Ramos CF, et al. Physical activity and quality of life improvements of patients with idiopathic pulmonary fibrosis completing a pulmonary rehabilitation program. *Respir Care*. 2014;59(12):1872-9.
385. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610-9.
386. Vainshelboim B. Clinical Improvement and Effectiveness of Exercise-Based Pulmonary Rehabilitation in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A BRIEF ANALYTICAL REVIEW. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2021;41(1):52-7.
387. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med*. 2014;108(1):203-10.
388. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest*. 2009;135(2):442-7.
389. Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, et al. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir Med*. 2012;106(3):429-35.
390. Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, et al. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;81(3):196-205.

391. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, et al. Effects of in-patient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2012.
392. Rammaert B, Leroy S, Cavestri B, et al. [Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis]. *Rev Mal Respir*. 2009;26(3):275-82.
393. Organisation Mondiale de la Santé. Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé : CIF Genève2001 [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42418>].
394. Yu X, Li X, Wang L, et al. Pulmonary Rehabilitation for Exercise Tolerance and Quality of Life in IPF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8498603.
395. Sampson C, Gill BH, Harrison NK, et al. The care needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and their carers (CaNoPy): results of a qualitative study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:155.
396. Russell AM, Ripamonti E, Vancheri C. Qualitative European survey of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: patients' perspectives of the disease and treatment. *BMC Pulm Med*. 2016;16:10.
397. Overgaard D, Kaldan G, Marsaa K, et al. The lived experience with idiopathic pulmonary fibrosis: a qualitative study. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1472-80.
398. Taillé C. Où meurent les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique ? *Info Respiration*. 2015(127):26.
399. Ahmadi Z, Wysham NG, Lundstrom S, et al. End-of-life care in oxygen-dependent ILD compared with lung cancer: a national population-based study. *Thorax*. 2016;71(6):510-6.

400. Rajala K, Lehto JT, Saarinen M, et al. End-of-life care of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC palliative care*. 2016;15(1):85.
401. 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(9):830-9.
402. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9743):784-93.
403. Lindell KO, Kavalieratos D, Gibson KF, et al. The palliative care needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A qualitative study of patients and family caregivers. *Heart Lung*. 2017;46(1):24-9.
404. Lindell KO, Nourai M, Klesen MJ, et al. Randomised clinical trial of an early palliative care intervention (SUPPORT) for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and their caregivers: protocol and key design considerations. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5(1):e000272.
405. Duchemann B, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Impact des soins palliatifs systématiques sur la qualité de vie, dans la fibrose pulmonaire idiopathique avancée. 2017 [Available from: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03229343>].
406. Brown AW, Fischer CP, Shlobin OA, et al. Outcomes after hospitalization in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Chest*. 2015;147(1):173-9.
407. Zhuang Y, Zhou Y, Qiu X, et al. Incidence and impact of extra-pulmonary organ failures on hospital mortality in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):10742.
408. Kondoh Y, Cottin V, Brown KK. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170050.

409. Kakugawa T, Sakamoto N, Sato S, et al. Risk factors for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2016;17(1):79.
410. Kawamura K, Ichikado K, Ichiyasu H, et al. Acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia in patients receiving antifibrotic agents: incidence and risk factors from real-world experience. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):113.
411. Kishaba T, Hozumi H, Fujisawa T, et al. Predictors of acute exacerbation in biopsy-proven idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2020;58(3):177-84.
412. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J.* 2014;43(4):1124-31.
413. Sesé L, Nunes H, Cottin V, et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2018;73(2):145-50.
414. Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V, et al. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses. *Eur Respir J.* 2011;38(6):1487-9.
415. Naccache JM, Montil M, Cadranel J, et al. Study protocol: exploring the efficacy of cyclophosphamide added to corticosteroids for treating acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; a randomized double-blind, placebo-controlled, multi-center phase III trial (EXAFIP). *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):75.
416. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: increased survival with "gastroesophageal reflux therapy": fact or fallacy? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1330-2.
417. 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(9):1110-9.

418. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128(3):1475-82.
419. Vianello A, Molena B, Turato C, et al. Pirfenidone improves the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis hospitalized for acute exacerbation. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(7):1187-90.
420. Furuya K, Sakamoto S, Shimizu H, et al. Pirfenidone for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study. *Respir Med*. 2017;126:93-9.
421. Richeldi L. Time for Prevention of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12 Suppl 2:S181-5.
422. Kawamura K, Ichikado K, Yasuda Y, et al. Azithromycin for idiopathic acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective single-center study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):94.
423. Trudzinski FC, Kaestner F, Schafers HJ, et al. Outcome of Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;93(5):527-33.
424. Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901760.
425. Marcelli C. Ostéoporose cortisonique. 2011. In: EMC Appareil locomoteur [Internet]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/291986/osteoporose-cortisonique>.
426. Blivet S, Philit F, Sab JM, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest*. 2001;120(1):209-12.
427. Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*. 2006;27(1):143-50.



428. Molina-Molina M, Badia JR, Marin-Arguedas A, et al. [Outcomes and clinical characteristics of patients with pulmonary fibrosis and respiratory failure admitted to an intensive care unit. A study of 20 cases]. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(2):63-7.
429. Saydain G, Islam A, Afessa B, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):839-42.
430. Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 1999;54(5):390-5.
431. Stern JB, Mal H, Groussard O, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest*. 2001;120(1):213-9.
432. Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J*. 2004;11(2):117-22.
433. Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med*. 2001;27(12):1868-74.
434. Mollica C, Paone G, Conti V, et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2010;79(3):209-15.
435. Rangappa P, Moran JL. Outcomes of patients admitted to the intensive care unit with idiopathic pulmonary fibrosis. *Crit Care Resusc*. 2009;11(2):102-9.
436. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med*. 2008;102(10):1355-9.

437. 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.
438. Gaudry S, Vincent F, Rabbat A, et al. Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):47-53.
439. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2010;49(15):1509-14.
440. Mullier A, Cottin V, Richard J-C, et al. Fibrose pulmonaire : dans quels cas et sur quels critères envisager une admission en réanimation ? *Réanimation.* 2013(22):45-53.
441. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913.
442. Nathan SD, Cottin V. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Mon.* 2012;57:148-60.
443. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J.* 2007;30(4):715-21.
444. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006;129(3):746-52.
445. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, et al. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;40(1):93-100.
446. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2008;102(9):1305-10.

447. Swanson KL, Utz JP, Krowka MJ. Doppler echocardiography-right heart catheterization relationships in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and suspected pulmonary hypertension. *Med Sci Monit.* 2008;14(4):CR177-82.
448. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):735-40.
449. Devaraj A, Wells AU, Meister MG, et al. The effect of diffuse pulmonary fibrosis on the reliability of CT signs of pulmonary hypertension. *Radiology.* 2008;249(3):1042-9.
450. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):744-50.
451. Zisman DA, Karlamangla AS, Kawut SM, et al. Validation of a method to screen for pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2008;133(3):640-5.
452. 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(4):903-75.
453. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914.
454. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2):208-17.

455. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1622-32.
456. Nathan SD, Behr J, Cottin V, et al. Idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension: A target for therapy? *Respir Med*. 2017;122 Suppl 1:S10-s3.
457. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):780-90.
458. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9337):895-900.
459. Madden BP, Allenby M, Loke TK, et al. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol*. 2006;44(5):372-6.
460. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, et al. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131(3):897-9.
461. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):620-8.
462. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest*. 2013;143(6):1699-708.
463. Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One*. 2015;10(12):e0141911.

464. Behr J, Nathan SD, Wuyts WA, et al. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):85-95.
465. Nathan SD, Flaherty KR, Glassberg MK, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pulsed, Inhaled Nitric Oxide in Subjects at Risk of Pulmonary Hypertension Associated With Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2020;158(2):637-45.
466. 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(4):325-34.
467. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1322-31.
468. Noth I, Zangan SM, Soares RV, et al. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;39(2):344-51.
469. Tossier C, Dupin C, Plantier L, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2016;48(3):833-42.
470. Mackintosh JA, Desai SR, Adamali H, et al. In patients with idiopathic pulmonary fibrosis the presence of hiatus hernia is associated with disease progression and mortality. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802412.
471. Corrao S, Natoli G, Argano C, et al. Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: No Data for Supporting a Relationship After a Systematic Review. *Chest.* 2019;156(1):190-2.

472. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1804-8.
473. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(4):1078-84.
474. Bedard Methot D, Leblanc E, Lacasse Y. Meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2019;155(1):33-43.
475. Lacasse Y, Leblanc E, Bedard Methot D. Response. *Chest.* 2019;156(1):192-3.
476. Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med.* 2010;123(4):304-11.
477. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(2):438-46.
478. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):707-14.
479. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1390-4.
480. Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W, et al. Antacid Therapy and Disease Progression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Received Pirfenidone. *Respiration.* 2017;93(6):415-23.

481. Costabel U, Behr J, Crestani B, et al. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS(R) trials. *Respir Res*. 2018;19(1):167.
482. Tran T, Suissa S. The effect of anti-acid therapy on survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a methodological review of observational studies. *Eur Respir J*. 2018;51(6):1800376.
483. Tran T, Assayag D, Ernst P, et al. Effectiveness of Proton Pump Inhibitors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Population-Based Cohort Study. *Chest*. 2021;159(2):673-82.
484. 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(5):369-76.
485. 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(5):381-9.
486. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):190-200.
487. Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, et al. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2014;52(2):136-43.
488. 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(9):1162-71.
489. 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(1):271-9.

490. Inomata M, Ikushima S, Awano N, et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med.* 2014;14:104.
491. Watanabe Y, Kawabata Y, Kanauchi T, et al. Multiple, thin-walled cysts are one of the HRCT features of airspace enlargement with fibrosis. *Eur J Radiol.* 2015;84(5):986-92.
492. Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *Journal of clinical pathology.* 2013;66(10):882-7.
493. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009;136(1):10-5.
494. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26(4):586-93.
495. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Likelihood of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology.* 2018;23(6):593-9.
496. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;50(1):1700379.
497. 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(1):105-11.
498. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine.* 2009;103(8):1209-15.



499. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J*. 2011;38(1):176-83.
500. 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(4).
501. Clark M, Cooper B, Singh S, et al. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. 2001;56:482-6.
502. Aydogdu M, Ciftci B, Firat Guven S, et al. [Assessment of sleep with polysomnography in patients with interstitial lung disease]. *Tuberk Toraks*. 2006;54(3):213-21.
503. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2007;185(3):173-8.
504. 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.
505. Gille T, Didier M, Boubaya M, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1601934.
506. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):772-8.
507. Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, et al. OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF. *Lung*. 2017;195(5):643-51.
508. Troy LK, Young IH, Lau EMT, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. 2019;24(10):996-1004.
509. Adegunsoye A, Neborak JM, Zhu D, et al. CPAP Adherence, Mortality, and Progression-Free Survival in Interstitial Lung Disease and OSA. *Chest*. 2020;158(4):1701-12.

510. Société de Pneumologie de Langue Française, Société Française d'Anesthésie Réanimation, Société Française de Cardiologie SFdMdT, Société Française d'ORL., et al. Recommandations pour la Pratique Clinique. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. *Rev Mal Respir.* 2010;27(7):806-33.
511. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath.* 2015;19(1):385-91.
512. Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2000;161(1):5-8.
513. Song MJ, Kim SY, Park MS, et al. A nationwide population-based study of incidence and mortality of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2021;11(1):2596.
514. 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(8):1034-40.
515. Guyard A, Danel C, Théou-Anton N, et al. Morphologic and molecular study of lung cancers associated with idiopathic pulmonary fibrosis and other pulmonary fibroses. *Respir Res.* 2017;18(1):120.
516. Girard N, Marchand-Adam S, Naccache JM, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: a series of 47 Western patients. *J Thorac Oncol.* 2014;9(8):1162-70.
517. Ogura T, Takigawa N, Tomii K, et al. Summary of the Japanese Respiratory Society statement for the treatment of lung cancer with comorbid interstitial pneumonia. *Respir Investig.* 2019;57(6):512-33.
518. Fell CD. Idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbidities. *Clin Chest Med.* 2012;33(1):51-7.

519. Iwata T, Yoshida S, Fujiwara T, et al. Effect of Perioperative Pirfenidone Treatment in Lung Cancer Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(6):1905-10.
520. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res*. 2016;17(1):90.
521. Sekihara K, Aokage K, Miyoshi T, et al. Perioperative pirfenidone treatment as prophylaxis against acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center analysis. *Surg Today*. 2020;50(8):905-11.
522. Kanayama M, Mori M, Matsumiya H, et al. Perioperative pirfenidone treatment for lung cancer patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Today*. 2020;50(5):469-74.
523. Yamamoto Y, Yano Y, Kuge T, et al. Safety and effectiveness of pirfenidone combined with carboplatin-based chemotherapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer: A retrospective cohort study. *Thoracic cancer*. 2020;11(11):3317-25.
524. Sato T, Teramukai S, Kondo H, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(5):1604-11.e3.
525. Yamaguchi S, Ohguri T, Ide S, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors in patients with subclinical interstitial lung disease: the potential risk of extensive radiation pneumonitis. *Lung Cancer*. 2013;82(2):260-5.
526. Goodman CD, Nijman SFM, Senan S, et al. A Primer on Interstitial Lung Disease and Thoracic Radiation. *J Thorac Oncol*. 2020;15(6):902-13.

527. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer*. 2011;71(1):70-4.
528. Asahina H, Oizumi S, Takamura K, et al. A prospective phase II study of carboplatin and nab-paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer and concomitant interstitial lung disease (HOT1302). *Lung Cancer*. 2019;138:65-71.
529. Kenmotsu H, Yoh K, Mori K, et al. Phase II study of nab-paclitaxel + carboplatin for patients with non-small-cell lung cancer and interstitial lung disease. *Cancer science*. 2019;110(12):3738-45.
530. Shimizu R, Fujimoto D, Kato R, et al. The safety and efficacy of paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab for treating patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(6):1159-66.
531. Fujimoto D, Morimoto T, Ito J, et al. A pilot trial of nivolumab treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia. *Lung Cancer*. 2017;111:1-5.
532. Fujimoto D, Yomota M, Sekine A, et al. Nivolumab for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia: A multicenter, open-label single-arm phase II trial. *Lung Cancer*. 2019;134:274-8.
533. Ikeda S, Kato T, Kenmotsu H, et al. A phase II study of atezolizumab for pretreated advanced/recurrent non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias: rationale and design for the TORG1936/AMBITIOUS study. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920922022.

534. Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, et al. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol.* 2011;6(4):801-7.
535. Yoshida T, Yoh K, Goto K, et al. Safety and efficacy of platinum agents plus etoposide for patients with small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Anticancer Res.* 2013;33(3):1175-9.
536. Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(2):260-5.
537. Miyazaki K, Satoh H, Kurishima K, et al. Interstitial lung disease in patients with small cell lung cancer. *Med Oncol.* 2010;27(3):763-7.
538. Togashi Y, Masago K, Handa T, et al. Prognostic significance of preexisting interstitial lung disease in Japanese patients with small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(4):304-11.
539. Raghu G, Amatto VC, Behr J, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1113-30.
540. Vancheri C, Cottin V, Kreuter M, et al. IPF, comorbidities and management implications. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;32 Suppl 1:17-23.
541. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med.* 2014;108(4):647-53.
542. Navaratnam V, Fogarty AW, McKeever T, et al. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *Thorax.* 2014;69(3):207-15.

543. Yalınz E, Polat G, Demirci F, et al. Are idiopathic pulmonary fibrosis patients more anxious and depressive than patient's with other interstitial lung disease? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2019;36(4):294-301.
544. Holland AE, Fiore JF, Jr., Bell EC, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(8):1215-21.
545. Lee YJ, Choi SM, Lee YJ, et al. Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184300.
546. Matsuda T, Taniguchi H, Ando M, et al. Depression Is Significantly Associated with the Health Status in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med.* 2017;56(13):1637-44.
547. Dent E, Martin FC, Bergman H, et al. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet.* 2019;394(10206):1376-86.
548. Guler SA, Kwan JM, Leung JM, et al. Functional ageing in fibrotic interstitial lung disease: the impact of frailty on adverse health outcomes. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900647.
549. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ.* 2012;15(5):829-35.
550. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2020;383(10):958-68.
551. Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180100.
552. Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J.* 2021;57(2):2002718.

553. Faverio P, Piluso M, De Giacomo F, et al. Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Prevalence and Characterization in Two Italian Referral Centers. *Respiration*. 2020;99(10):838-45.
554. 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(2):854-67.
555. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(6).
556. 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(5).
557. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-27.
558. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925-34.
559. 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(2):147-57.
560. 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(5):476-86.
561. Maher TM, Brown KK, Kreuter M, et al. Effects of nintedanib by inclusion criteria for progression of interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021:2004587.

562. 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.
563. Armanios M, Price C. Telomeres and disease: an overview. *Mutat Res*. 2012;730(1-2):1-2.
564. Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, et al. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor NAF1 predispose to pulmonary fibrosis-emphysema. *Sci Transl Med*. 2016;8(351):351ra107.
565. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet*. 2015;47(5):512-7.
566. Kannengiesser C, Borie R, Menard C, et al. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;46(2):474-85.
567. Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):149-54.
568. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, et al. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J*. 2007;29(1):210-4.
569. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest*. 2013;144(3):794-804.
570. Dell'Angelica EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, et al. Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta 3A subunit of the AP-3 adaptor. *Mol Cell*. 1999;3(1):11-21.



571. Mercier S, Kury S, Shaboodien G, et al. Mutations in FAM111B cause hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contracture, myopathy, and pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet.* 2013;93(6):1100-7.

572. Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, et al. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *SarcoidosisVascDiffuseLung Dis.* 1999;16(2):209-14.

## Tableaux

Tableau 1. Liste des acronymes utilisés de façon récurrente.

|      |   |
|------|---|
| ANCA | Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles                               |
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé                     |
| BPCO | Bronchopneumopathie chronique obstructive   |
| BPTB | Biopsie pulmonaire transbronchique  |
| BPVC | Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale   |
| CBP  | Cancer bronchopulmonaire  |
| CBTB | Cryobiopsie pulmonaire transbronchique  |
| CVF  | Capacité vitale forcée  |
| DIP  | Pneumopathie interstitielle desquamative ( <i>desquamative interstitial pneumonia</i> ) |
| DLco | Capacité de diffusion du monoxyde de carbone  |
| DMD  | Discussion multidisciplinaire   |
| ECMO | Oxygénothérapie extracorporelle par membrane  |
| ECR  | Essai contrôlé randomisé  |

Tableau 1. Liste des acronymes utilisés de façon récurrente.

|               |  |
|---------------|--|
| EFR           | Explorations fonctionnelles respiratoires  |
| EI            | Évènement indésirable  |
| FPI           | Fibrose pulmonaire idiopathique  |
| HTP           | Hypertension pulmonaire  |
| HR            | <i>Hazard ratio</i>  |
| IC 95         | Intervalle de confiance à 95 %   |
| IMC           | Indice de masse corporelle   |
| IPAF          | Pneumopathie interstitielle avec manifestations auto-immunes<br>( <i>Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features</i> ) |
| Kco (DLco/VA) | Coefficient de transfert du monoxyde de carbone  |
| LBA           | Lavage broncho-alvéolaire  |
| NAC           | N-acétylcystéine   |
| NT-proBNP     | Fragment N-terminal du <i>pro-brain natriuretic peptide</i>  |
| PHS           | Pneumopathie d'hypersensibilité  |
| PIC           | Pneumopathie interstitielle commune ( <i>usual interstitial pneumonia</i> )  |
| PID           | Pneumopathie interstitielle diffuse ( <i>interstitial lung</i>   |

Tableau 1. Liste des acronymes utilisés de façon récurrente.

|        |   |
|--------|---|
|        | disease)  |
| PINS   | Pneumopathie interstitielle non spécifique  |
| POC    | Pneumopathie organisée cryptogénique  |
| QDV    | Qualité de vie  |
| RB-ILD | <i>Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease</i>                            |
| RCP    | Réunion de concertation pluridisciplinaire  |
| RGO    | Reflux gastro-œsophagien  |
| SAOS   | Syndrome d'apnées obstructives du sommeil   |
| SEF    | Syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaires combinés                                  |
| SGRQ   | Questionnaire respiratoire de l'hôpital Saint George                                  |
| SPLF   | Société de pneumologie de langue française  |
| SRIF   | Fibrose interstitielle liée au tabac ( <i>Smoking-Related Interstitial Fibrosis</i> ) |
| SSP    | Survie sans progression   |
| TDM    | Tomodensitométrie   |
| TM6    | Test de marche de six minutes   |



Tableau 2. Principaux facteurs de risque de fibrose pulmonaire idiopathique (d'après Ley et Collard [9], modifié).

| <b>Expositions liées à l'environnement professionnel et extra-professionnel</b>   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumée de tabac</li> <li>• Poussière végétale/animale, textile, métallique, de bois</li> <li>• Pierre / sable / silice</li> <li>•</li> </ul>                                    |
| Variants génétiques   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>TERT, TERC, RTEL1, PARN, NAF1, DKC1, TINF2</i></li> <li>• <i>SFTPC, SFTPA1, SFTPA2</i></li> <li>• <i>MUC5B</i></li> <li>• <i>ELMOD2</i></li> <li>• <i>TOLLIP</i></li> </ul> |

*DKC1* - dyskerin pseudouridine synthase 1; *ELMOD2* : *ELMO* domain-containing 2 ; *MUC5B* : mucin 5B ; *NAF1* : nuclear assembly factor 1 ribonucleoprotein ; *PARN* : poly(A)-specific ribonuclease ; *RTEL1* : regulator of telomere elongation helicase 1 ; *SFTPA2* : surfactant protein A2 ; *SFTPC* : surfactant protein C ; *TERT*, *TERC* : gènes du complexe télomérase ; *TINF2* : *TERF1* interacting nuclear factor 2 ; *TOLLIP* : toll interacting protein.

Tableau 3. Classification des aspects observés au scanner thoracique de haute résolution (adapté de Raghu, et al. [10]).

| Aspect de PIC   | Aspect de PIC probable  | Aspect indéterminé pour la PIC  | Aspect évocateur d'un autre diagnostic   |
|---|---|---|--|
| Prédominance sous pleurale et basale (parfois diffuse)<br>Distribution souvent hétérogène (alternance de poumon normal et de fibrose), parfois diffuse, peut être asymétrique | Prédominance sous pleurale et basale ;<br>Distribution souvent hétérogène (zones de poumon normal alternant avec des réticulations et des bronchectasies/bronchiolectasies de traction) | Prédominance sous pleurale et basale (« aspect de PIC débutante »)<br><br>Distribution de la fibrose ne suggérant aucune cause précise (« aspect réellement indéterminé »)  | Prédominance périfibrovasculaire<br>Prédominance périlymphatique<br>Prédominance aux régions supérieures et moyennes<br>Épargne sous-pleurale  |
| Rayon de miel avec ou sans bronchectasies et bronchiolectasies de traction périphériques  | Aspect réticulaire avec bronchectasies ou bronchiolectasies périphériques de traction<br><br>Opacités en verre dépoli possibles en faible proportion dans les zones de fibrose          | Réticulations discrètes ; opacités en verre dépoli légères ou distorsion peuvent être présentes (« aspect de PIC débutante »)<br><br>Aspect de la fibrose ne suggérant aucune cause précise (« aspect réellement indéterminé ») | Éléments suggérant un autre diagnostic, incluant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies tomодensitométriques <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kystes</li> <li>○ Aspect prononcé en mosaïque* ou à trois niveaux de densité**</li> <li>○ Opacités en verre dépoli prédominantes</li> <li>○ Micronodules diffus</li> <li>○ Nodules centrolobulaires</li> <li>○ Nodules</li> <li>○ Condensations</li> </ul> </li> </ul> |

Tableau 3. Classification des aspects observés au scanner thoracique de haute résolution (adapté de Raghu, et al. [10]).

| Aspect de PIC | Aspect de PIC probable | Aspect indéterminé pour la PIC | Aspect évocateur d'un autre diagnostic  |
|---------------|------------------------|--------------------------------|---|
|               |                        |                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Plaques pleurales (évoquer une asbestose)</li> <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> </li> </ul> |

2 PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse

3 \*Évocateur de pneumopathie d'hypersensibilité.

4 \*\*Aspect antérieurement décrit sous l'appellation du « signe du fromage de tête », terminologie non retenue sur le plan international.

5



Tableau 4. Fibrose pulmonaire idiopathique : critères histopathologiques (d'après Raghu, et al. [10]).

| 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* | 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†   | Aspects histologiques en faveur d'autres maladies (PHS, histiocytose à cellules de Langerhans, sarcoïdose, LAM)                           |
| Atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose                              | Absence d'aspect suggérant un autre diagnostic  |   |   |

Tableau 4. Fibrose pulmonaire idiopathique : critères histopathologiques (d'après Raghu, et al. [10]).

| Aspect de PIC                                  | Aspect de PIC probable   | Aspect indéterminé pour la PIC | Aspect évocateur d'un autre diagnostic |
|--|--------------------------|--------------------------------|--|
| (alternance de zones saines et pathologiques)  |                          |                                |  |
| 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 ;

\*Granulomes, membranes hyalines (différentes de celles associées aux exacerbations aiguës de la FPI, qui peuvent révéler la maladie chez certains patients), atteinte bronchiolocentrique 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.

†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.

Tableau 5. Recommandations techniques pour un bilan tomodensitométrique initial de pneumopathie interstitielle diffuse [10, 26].

|  |
|--|
| 1. Examen sans injection de produit de contraste   |
| <p>2. Acquisition volumique du thorax avec sélection des paramètres suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Collimation inframillimétrique</li> <li>• Temps de rotation le plus court</li> <li>• Pitch le plus élevé</li> <li>• Adaptation du kilovoltage et milliampérage au morphotype du patient : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Classiquement : 120 kV et <math>\leq</math> 240 mAs ;</li> <li>○ Bas kilovoltage avec ajustement du milliampérage chez les patients minces</li> </ul> </li> <li>• Utilisation des techniques permettant de réduire les doses d'irradiation à l'acquisition (modulation automatisée du milliampérage)</li> </ul> |
| <p>3. Reconstruction de coupes fines (<math>\leq</math> 1,5 mm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coupes contiguës ou chevauchées</li> <li>• Utilisation d'algorithmes de haute fréquence spatiale</li> <li>• Utilisation d'algorithmes de reconstruction itérative</li> </ul>  |
| <p>4. Nombre d'acquisitions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decubitus : fin d'inspiration profonde (volumique)</li> <li>• Decubitus : expiration (volumique ou séquentielle)</li> <li>• Procubitus : fin d'inspiration (volumique ou séquentielle)</li> </ul>   |
| 5. Recommandations dosimétriques   |

Tableau 5. Recommandations techniques pour un bilan tomodensitométrique initial de pneumopathie interstitielle diffuse [10, 26].

- 1-3 mSv (examens à dose « réduite »)
- Proscrire les examens « ultra-basse dose » (< 1 mSv)

9

10

11

Tableau 6. Contre-indications proposées de la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale.

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Aggravation rapide de la maladie (biopsie non programmée)</li><li>• Faible réserve respiratoire (valeurs seuils de l'ordre de : CVF &lt; 60-70 %, DLco &lt; 35-40 %)</li><li>• Oxygénothérapie de repos</li><li>• Hypertension pulmonaire</li><li>• Comorbidités importantes ou multiples</li><li>• Age physiologique &gt; 75 ans</li><li>• Immunodépression</li></ul> |
|--|

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

12

13

14

Tableau 7. Conditions de la biopsie pulmonaire en cas de suspicion de fibrose pulmonaire idiopathique.

|              |  |
|--------------|--|
| Lieu         | Centre chirurgical ayant une activité de biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale pour pneumopathies interstitielles diffuses, et anatomopathologiste expérimenté dans le diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses |
| Technique    | Vidéo-chirurgie ou cryobiopsie (les biopsies transbronchiques à la pince sont exclues)*  |
| Prélèvements | Profonds, au niveau de plusieurs lobes**, en évitant les pointes de la lingula et du lobe moyen, ainsi que les territoires sièges de destruction sévère en rayon de miel.  |

\*Pour obtenir une biopsie de taille suffisante.

\*\*Les lésions peuvent différer selon les lobes.

15

16

17

Tableau 8. Cryobiopsie transbronchique : contre-indications formelles et relatives (d'après Hetzel, et al. [94]).

|  |
|--|
| <p>Formelles : haut risque hémorragique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies de la coagulation</li> <li>• Thrombopénie profonde*</li> <li>• Traitement par agents anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires (clopidogrel et autres thiénoxyridines)</li> </ul> |
| <p>Relatives</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement par aspirine</li> <li>• Hypertension pulmonaire**</li> <li>• Altération fonctionnelle respiratoire profonde***</li> </ul>   |

\*Plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/l.

\*\*Pression artérielle pulmonaire systolique > 50 mm Hg à l'échographie.

\*\*\*CVF < 50 % et/ou DLco < 35 % des valeurs théoriques.

18

19

Tableau 9. Principaux examens complémentaires biologiques utiles lors du diagnostic de FPI.

| Systématiques  |
|--|
| Numération formule sanguine<br>Créatininémie<br>Transaminases, gamma-glutamyl-transférase, phosphatases alcalines<br>Anticorps anti-nucléaires (connectivites)<br>Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, facteur rhumatoïde (polyarthrite rhumatoïde)<br>Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles   |
| Selon le contexte  |
| Protéine C-réactive<br>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 : créatine phosphokinase, myoglobine, aldolase, anticorps anti-ARNt-synthétase (anti-Jo1, et autres anticorps si disponibles), anti-MDA5, anti-Mi-2, anti-NXP2, anti-TIF1-gamma, 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<br>Créatine phosphokinase<br>Électrophorèse des protéines sanguines |



Tableau 9. Principaux examens complémentaires biologiques utiles lors du diagnostic de FPI.

---

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-gamma : *transcriptional intermediary factor 1-gamma* ; U1RNP : ribonucléoprotéine U1.

Tableau 10. Principaux examens complémentaires utiles lors du bilan diagnostique initial d'une suspicion de FPI en dehors du bilan biologique.

|                   |   |
|-------------------|---|
| Systématiques     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scanner thoracique de haute résolution</li> <li>• Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone</li> <li>• Échographie-Doppler cardiaque</li> </ul>   |
| Parfois           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacité pulmonaire totale, gazométrie artérielle en air au repos</li> <li>• Test de marche de 6 minutes avec mesure de saturation percutanée en oxygène</li> <li>• Formule cytologique sur lavage broncho-alvéolaire</li> <li>• Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale ou cryobiopsie transbronchique</li> </ul> |
| Selon le contexte | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche d'agents infectieux par lavage broncho-alvéolaire</li> <li>• Reflux gastro-œsophagien : Endoscopie digestive haute, pH-métrie</li> <li>• Syndrome d'apnées du sommeil : polygraphie ventilatoire, polysomnographie</li> </ul>  |

Tableau 10. Principaux examens complémentaires utiles lors du bilan diagnostique initial d'une suspicion de FPI en dehors du bilan biologique.

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Analyse génétique</li></ul> |
|--|---|

22

23

Tableau 11. Conditions recommandées de réalisation du lavage broncho-alvéolaire (d'après Meyer, et al. [132]).

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation d'un fibroscope, patient en position semi-assise</li> <li>• Volume total de sérum physiologique stérile instillé compris entre 100 au minimum et 300 ml au maximum</li> <li>• Instillation fractionnée du sérum en 3 à 5 fois, récupéré immédiatement par aspiration douce après chaque instillation</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour une exploration satisfaisante du poumon profond, le volume de sérum récupéré doit être supérieur ou égal à 30 % du volume instillé</li> <li>• L'analyse de la formule cytologique risque d'être faussée si le volume récupéré est inférieur à 30 %, et surtout, s'il est inférieur à 10 % du volume total instillé</li> <li>• Si le volume récupéré est inférieur à 5 % en raison de la rétention du sérum dans le segment exploré, il faut interrompre l'examen pour éviter le risque de lésion du parenchyme pulmonaire et/ou de libération de médiateurs de l'inflammation, causés par une distension excessive</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un volume global de 5 ml au minimum est nécessaire pour l'analyse de la formule cytologique</li> <li>• Le volume optimal est de 10 à 20 ml</li> </ul>  |

Tableau 11. Conditions recommandées de réalisation du lavage broncho-alvéolaire (d'après Meyer, et al. [132]).

- Il est acceptable de regrouper toutes les aliquotes aspirées (y compris la première) pour réaliser les examens de routine

25

26

Tableau 12. Lavage broncho-alvéolaire : proportion moyenne des populations cellulaires observées chez les sujets sains et chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (d'après Raghu, et al. [10]).

|                             | Sujets sains | Patients ayant une FPI |
|-----------------------------|--------------|------------------------|
| Macrophages                 | > 85 %       | 49 % - 83 %            |
| Lymphocytes                 | 10 % - 15 %  | 7,2 % - 26,7 %         |
| Polynucléaires neutrophiles | < 3 %        | 5,9 % - 22 %           |
| Éosinophiles                | < 1 %        | 2,4 % - 7,5 %          |
| Rapport CD4/CD8             | 0,9 – 2,5    | 1,4 - 7,2              |

27

28

Tableau 13. Principaux gènes associés aux fibroses pulmonaires (adapté d'après Borie, et al. [155]).

| Gène  | Fonction                    | Maladies associées                                   | Transmission                                   | Variation                           |
|---|-----------------------------|--|--|-------------------------------------|
| <i>TERT</i> , <i>TR</i> ,<br><i>RTEL1</i> , <i>PARN</i> ,<br><i>NAF1</i> ,<br><i>TINF2/DKC1</i> | Télomérase                  | Dyskératose<br>congénitale,<br>téloméropathie        | Autosomique<br>dominant/récessif<br>liée à l'X | Mutations [563-<br>566]             |
| <i>SFTPC</i> -<br><i>SFTPA1</i> ,<br><i>SFTPA2/SFTPB</i> -<br><i>ABCA3</i>                      | Surfactant                  | Cancer du poumon,<br>syndrome<br>emphysème - fibrose | Autosomique<br>dominant/récessif               | Mutations [161]                     |
| <i>ELMOD2</i>   | Réponse<br>antivirale       |  | Monogénique                                    | Pas de mutation<br>identifiée [567] |
| <i>NF-1</i>   | Suppresseur<br>de tumeur    | Neurofibromatose                                     | Autosomique<br>dominant                        | Mutations [568]                     |
| <i>NKX-2 (TTF1)</i>   | Facteur de<br>transcription | Neuropathie,<br>hypothyroïdie                        | Autosomique<br>dominant                        | Mutations et<br>délétions [569]     |

Tableau 13. Principaux gènes associés aux fibroses pulmonaires (adapté d'après Borie, et al. [155]).

| Gène                    | Fonction  | Maladies associées       | Transmission         | Variation       |
|-------------------------|-----------|--------------------------|----------------------|-----------------|
| <i>HPS-1 à 8/AP-3B1</i> | Lysosomes | Hermansky-Pudlak         | Autosomique récessif | Mutations [570] |
| <i>FAM111B</i>          | Inconnu   | Myopathie, poikilodermie | Autosomique dominant | Mutations [571] |

30

31



Tableau 14. Indication de la recherche de mutations des gènes associés aux télomères et du surfactant devant un patient ayant une pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique [162].

| Recherche de mutation des gènes des 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 du surfactant)*</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> |

Tableau 14. Indication de la recherche de mutations des gènes associés aux télomères et du surfactant devant un patient ayant une pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique [162].

| Recherche de mutation des gènes du 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 des télomères si sujet de plus de 50 ans)*</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> |

\*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.

33

34

Tableau 15. Pneumopathies interstitielles idiopathiques : classification selon la notion de « comportement clinique de la maladie » (d'après Travis, et al. [116]).

| 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<br><br>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  |

Tableau 15. Pneumopathies interstitielles idiopathiques : classification selon la notion de « comportement clinique de la maladie » (d'après Travis, et al. [116]).

| Comportement clinique de la maladie  | Objectif thérapeutique  | Stratégie de suivi   |
|--|-------------------------|--|
| 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*.

Tableau 16. Facteurs pronostiques d'un risque accru de mortalité associée à la fibrose pulmonaire idiopathique [47, 183-187]).

|  |
|--|
| <p>Facteurs démographiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge élevé, sexe masculin</li> </ul>  |
| <p>Signes et symptômes initiaux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMC &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Intensité de la dyspnée</li> <li>• DLco &lt; 35-40 % de la valeur théorique</li> <li>• Nadir de saturation pulsée en oxygène &lt; 88 % au cours du TM6 en air ambiant</li> <li>• Étendue de l'aspect en rayon de miel sur le scanner thoracique</li> <li>• Adénopathies médiastinales (≥ 10 mm)</li> <li>• Hypertension pulmonaire pré-capillaire</li> </ul>  |
| <p>Signes et symptômes apparaissant au cours de l'évolution</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amaigrissement &gt; 5 % du poids corporel</li> <li>• Aggravation de la dyspnée</li> <li>• Diminution de la CVF de plus de 5 % en valeur absolue (ex. : diminution de 65 % à 60 % de la théorique), ou 10 % en valeur absolue de la CVF théorique (ex. diminution de 65 % à 55 % de la théorique), ou relative par rapport à la valeur absolue de la CVF (ex. diminution de 2 L à 1,8 L) en 6 mois</li> <li>• Diminution de la DLco de plus de 15 % en valeur absolue ou relative en 6 mois</li> <li>• Diminution de la distance parcourue au TM6 de plus de 50 m</li> </ul> |

Tableau 16. Facteurs pronostiques d'un risque accru de mortalité associée à la fibrose pulmonaire idiopathique [47, 183-187]).

- Aggravation de la fibrose sur le scanner thoracique
- Exacerbation aiguë

CVF : capacité vitale forcée ; DLco : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; IMC : indice de masse corporelle ; TM6 : test de marche de six minutes.

38

Tableau 17. 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<br>Capacité vitale forcée<br>Capacité de diffusion du monoxyde de carbone   |
| Tous les 6 mois à tous les ans  | Test de marche de 6 minutes   |
| Pas plus d'une fois par an à titre systématique, ou selon indication clinique | Scanner thoracique sans injection basse dose  |
| Selon le contexte   | Scanner thoracique avec injection d'agent de contraste<br>Capacité pulmonaire totale<br>Gazométrie artérielle en air<br>Échographie-Doppler cardiaque |

39

40

Tableau 18. Tolérance et sécurité d'emploi de la pirfénidone à long terme (d'après Costabel, et al. [221]).

| Évènement indésirable émergeant sous traitement                                  | Incidence (pour 100 patients-années d'exposition) |
|--|---|
| Évènements indésirables émergents sous traitement<br>(ensemble)                  | 71,9  |
| • FPI  | 22,0  |
| • Infection des voies aériennes supérieures                                      | 21,1  |
| • Bronchite  | 19,5  |
| Évènements indésirables émergents sous traitement sévères<br>(ensemble)          | 53,5  |
| • FPI  | 11,1  |
| • Pneumopathie   | 4,2   |
| • Bronchite  | 1,5   |
| Décès (ensemble)   | 9,3   |
| • Dont FPI   | 5,4   |
| Arrêt de traitement (ensemble)   |   |
| • FPI  | 17,9  |
| • Pneumopathie, insuffisance respiratoire, détresse respiratoire aiguë, éruption | 7,2<br>0,5 (chacun)                               |



Tableau 18. Tolérance et sécurité d'emploi de la pirfénidone à long terme (d'après Costabel, et al. [221]).

|           |     |
|-----------|-----|
| • Nausées | 0,4 |
|-----------|-----|

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique

42

43

Tableau 19. Conseils de prévention et de prise en charge des évènements indésirables associés au traitement par la pirféridone.

|   |  |
|---|--|
| <i>Administration et adaptations posologiques</i> | 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  |
|   | Les agents prokinétiques et les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utiles  |
| <i>Prévention des photosensibilisations</i>       | 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   |

Tableau 19. Conseils de prévention et de prise en charge des événements indésirables associés au traitement par la pifrénidone.

|   |  |
|---|--|
| <i>Prise en charge<br/>des éruptions<br/>cutanées</i> | En cas d'éruption cutanée, diminuer la dose de pifrénidone ; 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 pifrénidone doit être définitivement arrêté  |

EI : événement indésirable ; UV : ultra-violets.

45

46



Tableau 19. Conseil de prise en charge des évènements indésirables associés au traitement par nintédanib (d'après Corte, et al., modifié [275]).

|                 |  |  |
|-----------------|--|--|
| <b>Diarrhée</b> | <p>4-6 selles quotidiennes supplémentaires ou perfusion IV &lt; 24 heures ;<br/>absence de retentissement sur les activités de la vie courante</p>   | <p>Administer un traitement antidiarrhéique (ex. lopéramide, racécadotril) adapté à l'état clinique</p> <p>Administer un traitement protecteur (diosmectite, 3 g per os avant chaque repas)</p> <p>Si la diarrhée persiste 8 jours consécutifs malgré une prise en charge optimale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuer la dose à 100 mg x 2/jour ou interrompre le traitement jusqu'à la rémission (&lt; 4 selles supplémentaires/jour)</li> <li>• La durée maximale admissible d'interruption temporaire du traitement est de 4 semaines, le traitement étant repris à la posologie réduite de 100 mg x 2/jour</li> <li>• Une ré-augmentation de la dose est possible dans les 4 semaines suivant la réduction de dose</li> </ul> <p>Si la diarrhée persiste/réapparaît pendant <math>\geq</math> 8 jours consécutifs en dépit de doses réduites et d'un traitement symptomatique ou prophylactique optimal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le nintédanib et poursuivre la surveillance selon les modalités prévues</li> </ul> |
|                 | <p>Plus de 6 selles supplémentaires par jour ou incontinence anale ou perfusion IV <math>\geq</math> 24 heures ou nécessitant une hospitalisation ou causant une altération des activités de la vie courante</p> | <p>Interrompre le traitement par nintédanib et administrer un traitement antidiarrhéique adapté à l'état clinique jusqu'à la rémission (&lt; 4 selles supplémentaires/jour)</p> <p>Envisager la reprise du traitement à la posologie réduite de 100 mg x 2/jour</p> <p>Si la diarrhée persiste/réapparaît pendant <math>\geq</math> 8 jours consécutifs en dépit de doses réduites et d'un traitement symptomatique ou prophylactique optimal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le nintédanib et poursuivre la surveillance selon les modalités prévues</li> </ul>  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT</b> | <b>Concentrations ASAT ou ALAT <math>\geq 3x</math> ; <math>&lt; 5x</math>] LSN</b>                | <p>Diminuer la posologie à 100 mg x 2/jour ou interrompre le nintédanib</p> <p>Nouveaux dosages de ASAT, ALAT, +/- phosphatases alcalines, bilirubine totale, éosinophiles après</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 48-72 heures</li> <li>• 1 semaine environ</li> <li>• 2 semaines environ</li> </ul> <p>Si ASAT et ALAT <math>&lt; 3x</math> LSN après 2 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envisager le retour à la posologie de 150 mg x 2/jour si le nintédanib était administré à dose réduite</li> <li>• Reprendre le nintédanib à la posologie réduite de 100 mg x 2/jour s'il avait été interrompu ; une éventuelle réescalade de dose est laissée à l'appréciation du clinicien</li> <li>• Continuer la surveillance des transaminases toutes les 2 semaines pendant 8 semaines</li> </ul> <p>Si ASAT et ALAT <math>\geq 3x</math> LSN après <math>\geq 2</math> semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre définitivement le traitement par nintédanib</li> </ul> |
|  | <b>Concentrations ASAT ou ALAT <math>\geq 5x</math> ; <math>&lt; 8x</math>] LSN</b>                | <p>Interrompre le traitement par nintédanib</p> <p>Nouveaux dosages de ASAT, ALAT, +/- phosphatases alcalines, bilirubine totale, éosinophiles après</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 48-72 heures</li> <li>• 1 semaine environ</li> <li>• 2 semaines environ</li> </ul> <p>Si ASAT et ALAT <math>&lt; 3x</math> LSN après 2 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprendre le nintédanib à la posologie réduite de 100 mg x 2/jour ; une éventuelle ré-augmentation de la dose est laissée à l'appréciation du clinicien</li> <li>• Continuer la surveillance des transaminases toutes les 2 semaines pendant 8 semaines</li> </ul> <p>Si ASAT et ALAT <math>\geq 3x</math> LSN après <math>\geq 2</math> semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre définitivement le traitement par nintédanib</li> </ul>   |
|  | <b>Concentrations ASAT ou ALAT <math>\geq 8x</math> LSN ou signes d' atteinte hépatique sévère</b> | <p>Interrompre définitivement le traitement par nintédanib</p> <p>Poursuivre la surveillance associant bilans biologiques (examens biochimiques et hématologiques de routine, TSH, sérologies) et échographies abdominales</p>   |

---

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

---

Tableau 20. Pirfénidone et nintédanib : synthèse pour la pratique.

|   | Pirfénidone*  | Nintédanib*  |
|---|---|--|
| Indication                                    | FPI confirmée avec CVF $\geq$ 50 % et<br>DLco $\geq$ 30 %   | FPI confirmée avec CVF $\geq$ 50 % et<br>DLco $\geq$ 30 %  |
| Critères diagnostiques de FPI dans les essais | Stricts   | Patients ayant des critères de PIC possible, avec broncheectasies 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<br>Mortalité de toute cause à 1 an<br>(analyse groupée)<br>Toux                               | Exacerbations aiguës (adjudiquées)<br>Qualité de vie (CVF < 70 %)  |
| Tolérance                                     | Nausées, troubles digestifs<br>Photosensibilité<br>Fatigue, troubles du sommeil<br>Amaigrissement | Diarrhée<br>Nausées<br>Amaigrissement  |



Tableau 20. Pirfénidone et nintédanib : synthèse pour la pratique.

|                          | Pirfénidone*   | Nintédanib*   |
|--------------------------|--|---|
| 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<br>Médicament d'exception  | Pneumologue hospitalier<br>Médicament d'exception   |
| SMR                      | Modéré   | Modéré  |
| ASMR                     | Mineure (ASMR IV)  | Mineure (ASMR IV)   |
| AMM                      | 28 février 2011  | 16 janvier 2015   |
| Interactions principales | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteurs du CYP1A2 :<br/>fluvoxamine (contre-indiquée), jus de pamplemousse, ciprofloxacine, amiodarone, propafénone</li> <li>• Autres inhibiteurs du CYP :<br/>fluoxétine, paroxétine, chloramphénicol</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteurs de la P-gp :<br/>kétoconazole, érythromycine, ciclosporine</li> <li>• Inducteurs de la P-gp :<br/>rifampicine, carbamazépine, phénytoïne</li> <li>• Pirfénidone</li> </ul> |

Tableau 20. Pirfénidone et nintédanib : synthèse pour la pratique.

|  | Pirfénidone*  | Nintédanib*   |
|--|---|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inducteurs du CYP1A2 (ou autres CYP) : tabac, oméprazole**, rifampicine</li> </ul>   |   |
| Contre-indications                     | <p>Hypersensibilité/angioedème à la pirfénidone</p> <p>Traitement par fluvoxamine</p> <p>Insuffisance hépatique ou rénale sévère</p> <p>Tabac fortement déconseillé</p> <p>Cirrhose Child-Pugh C</p> <p>Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min)</p> <p>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)</p> | <p>Hypersensibilité au nintédanib ou au soja</p> <p>Éviter si traitement anticoagulant, traitement antiagrégant plaquettaire à forte posologie, risque hémorragique, ou cardiopathie ischémique</p> <p>Cirrhose Child-Pugh B ou C</p> <p>Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min)</p> |
| 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>   |

Tableau 20. Pirfénidone et nintédanib : synthèse pour la pratique.

|  | Pirfénidone* | Nintédanib* |
|--|--------------|-------------|
|--|--------------|-------------|

\*Pour une information plus complète, voir le résumé des caractéristiques du produit.

\*\*Les autres inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés.

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.

Tableau 21. Traitements à visée antifibrosante non recommandés chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique.

| Traitements qu'il n'est pas recommandé de prescrire pour la FPI (efficacité insuffisante)  | Traitements qu'il est recommandé de ne pas prescrire pour la FPI (risque d'effets délétères graves)   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline-1               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bosentan [305, 306]</li> <li>○ Macitentan [307]</li> </ul> </li> <li>• Association N-acétylcystéine – pirfénidone [308]</li> <li>• Association nintédanib – sildénafil [309]</li> <li>• Corticothérapie &gt;15 mg/j (avec ou sans immunosuppresseur, en dehors d'une exacerbation aiguë de fibrose) [254, 310, 312-314, 572]*</li> <li>• Ciclosporine [315, 316]</li> <li>• Colchicine [310, 317-319]</li> <li>• Cotrimoxazole [320-322]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniste des récepteurs A de l'endothéline-1               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ambrisentan [329]</li> </ul> </li> <li>• Association triple prednisone – azathioprine - N-acétylcystéine [327]</li> <li>• Traitement anticoagulant par la warfarine [330, 331]</li> </ul> |

Tableau 21. Traitements à visée antifibrosante non recommandés chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique.

| Traitements qu'il n'est pas recommandé de prescrire pour la FPI (efficacité insuffisante)  | Traitements qu'il est recommandé de ne pas prescrire pour la FPI (risque d'effets délétères graves) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycycline [322]</li> <li>• Étanercept [323]</li> <li>• Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [324]</li> <li>• Interféron-gamma-1b [325, 326].</li> <li>• N-acétylcystéine [327, 328]</li> </ul> |   |

\*Sauf à faible dose (10 mg/jour) pour un traitement d'une toux chronique invalidante en mesurant bien le rapport bénéfices / risques de cette prescription.

52

53

Tableau 22. Fibrose pulmonaire idiopathique/pneumopathies interstitielles diffuses : indications de la transplantation pulmonaire (d'après Weill, et al. [337]).

| Quand adresser en centre de transplantation ?   | Quand inscrire sur liste d'attente ?   |
|---|--|
| Histologie de PIC ou PINS fibrosante, quelle que soit l'EFR   | Déclin de la CVF $\geq 10$ % en 6 mois (un déclin $\geq 5$ % est associé à un mauvais pronostic et pourrait justifier une inscription) |
| CVF < 80 % ou DLco < 40 %   | Déclin de la DLco $\geq 15$ % en 6 mois  |
| Dyspnée ou limitation fonctionnelle attribuable à la maladie  | Désaturation < 88 % ou distance < 250 m en 6 minutes, ou diminution > 50 m au TM6 en 6 mois  |
| Nécessité d'une oxygénothérapie même à l'exercice   | 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.

Tableau 23. Examens complémentaires pratiqués en cas d'exacerbation aiguë de FPI.

|                   |   |
|-------------------|---|
| Systématiques     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéine C-réactive, D-dimères, NT-proBNP</li> <li>• 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)</li> <li>• Gazométrie artérielle au repos (car une aggravation de l'hypoxémie [diminution de 10 mmHg de la PaO<sub>2</sub>] est habituelle)</li> <li>• Échographie cardiaque si NT-proBNP anormal</li> <li>• Examen cytobactériologique des expectorations</li> <li>• Recherche de virus respiratoires dans les sécrétions nasopharyngées</li> <li>• Recherche des antigènes urinaires pneumococcique et de légionelle</li> </ul> |
| Non systématiques | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps anti-nucléaires (si non recherchés antérieurement), procalcitonine</li> <li>• Spirométrie</li> </ul>   |

Tableau 23. Examens complémentaires pratiqués en cas d'exacerbation aiguë de FPI.

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• En cas de doute pour une cause infectieuse, et si l'état clinique du patient l'autorise : prélèvement endobronchique pour analyse microbiologique (dont <i>Pneumocystis</i>) et formule cytologique, en minimisant la durée de l'examen, le volume de sérum physiologique injecté, et l'impact sur l'oxygénation.</li></ul> |
|--|---|

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



58

Tableau 24. Exacerbation aiguë de FPI : schéma thérapeutique proposé par l'essai EXAFIP (d'après Naccache, et al [415]).

- Méthylprednisolone IV, 10 mg/kg/j (1000 mg au maximum) de J1 à J3,
  - Puis prednisone
    - 1 mg/kg/j x 1 semaine
    - 0,75 mg/kg/j x 1 semaine
    - 0,5 mg/kg/j x 1 semaine
    - 0,25 mg/kg/j x 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 prophylactique 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

59

60

Tableau 25. 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 [557]  |
|---|
| <p>Survenue au cours des 24 mois précédents (ou moins) :</p> <p>- d'une diminution relative de la CVF en pourcentage de la théorique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de 10 % ou plus (ex. : diminution d'une CVF correspondant à 70 % de la théorique à 63 % de la théorique), ou</li> <li>• de 5 à 10 %, associée à une aggravation des symptômes (dyspnée), ou</li> <li>• de 5 à 10 %, associée à une augmentation de l'extension des lésions de fibrose au scanner thoracique</li> </ul> <p>- ou d'une augmentation de l'extension des lésions de fibrose au scanner thoracique, associée à une aggravation des symptômes (dyspnée)</p> |
| Critères dits de ERICE [558]  |
| <p>Survenue au cours des 24 mois précédents (ou moins) de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères INBUILD ci-dessus, ou</li> <li>• Diminution relative de la DLco de 15 % ou plus, non expliquée par une HTP ou une autre cause</li> </ul>  |

Tableau 25. Critères de progression de la maladie au cours des PID fibrosantes. Les critères de progression sont évalués malgré un traitement conventionnel jugé adapté.

|   |
|---|
| Critères de l'essai sur les PID inclassables (UIILD) [559]  |
| <p>Survenue au cours des 6 mois précédents (ou moins) de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution absolue de la CVF en % de la théorique de 5% ou plus</li> <li>• Aggravation symptomatique significative non due à une cause cardiaque, pulmonaire (sauf aggravation de la PID sous-jacente), vasculaire, ou autre, déterminée par l'investigateur</li> </ul> |
| Critères de l'essai RELIEF [560]  |
| <p>Diminution annuelle de CVF de 5% au moins de la valeur théorique, basée sur au moins trois mesures en 6-24 mois</p>  |

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

62

63

## 64 **Légendes des Figures**

65  
66 Figure 1. Aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune (PIC). A, C : aspect  
67 de PIC probable, comportant des opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale, des  
68 bronchiolectasies par traction (flèches), en l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic. B,  
69 D : aspect de PIC sur le scanner de suivi, comportant des opacités réticulaires de prédominance  
70 basale et sous-pleurale, un aspect en rayon de miel (têtes de flèches), des bronchectasies par  
71 traction, et l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic. E : scanner thoracique à l'occasion  
72 d'une exacerbation aiguë de fibrose, montrant un aspect en verre dépoli surajouté aux opacités  
73 préexistantes.

74  
75 Figure 2. Aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune probable. Présence  
76 d'opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale, de bronchiolectasies périphériques  
77 par traction, en l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic, mais sans aspect en rayon de  
78 miel. C, D : agrandissement de A et B montrant les bronchiolectasies périphériques par traction  
79 (flèches).

80  
81 Figure 3. Microcalcifications périphériques (flèches) chez un patient présentant un aspect  
82 tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune probable. A : fenêtres  
83 parenchymateuses. B : fenêtre médiastinale. Noter également une volumineuse hernie hiatale (têtes  
84 de flèches).

85  
86 Figure 4. Aspect tomodensitométrique (fenêtre parenchymateuse) de fibroélastose  
87 pleuroparenchymateuse des sommets (A-D, têtes de flèches), et de pneumopathie interstitielle  
88 commune probable des bases (E-H). I-J : présence d'opacités en verre dépoli surajoutées lors d'une  
89 exacerbation aiguë de fibrose.

90

91 Figure 5. Aspect tomodensitométrique indéterminé pour une pneumopathie interstitielle commune  
92 (PIC). Présence d'opacités réticulaires et de bronchectasies par traction, absence d'aspect en rayon  
93 de miel. La distribution des lésions n'est pas celle d'une PIC (absence de gradient apico-basal).

94

95 Figure 6. Aspect tomodensitométrique indéterminé pour une pneumopathie interstitielle commune  
96 (PIC) évoquant une PIC débutante. Présence d'opacités réticulaires de prédominance basale et  
97 sous-pleurale (têtes de flèches), en l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic et d'aspect  
98 en rayon de miel.

99

100 Figure 7. Aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle commune certaine. A. Biopsie  
101 lobaire supérieure : petites excroissances fibreuses sous la plèvre et autour d'une cloison septale  
102 (astérisques). Cartouche : à plus fort grossissement il s'agit d'une matrice conjonctive jeune (non  
103 encore collagénisée), en présence d'une inflammation mixte modérée. B. Biopsie lobaire  
104 inférieure (même patient) : l'architecture alvéolaire est massivement détruite par une fibrose  
105 collagène diffuse. Persistance de deux lobules pulmonaires amoindris (astérisques) dont l'un est  
106 cerclé d'un anneau de fibrose jeune, lui-même entouré d'une couronne inflammatoire (cartouche).

107

108 Figure 8. Aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle commune. A. Biopsie  
109 pulmonaire d'un territoire de remodelage en rayon de miel ; des cavités alvéolaires distendues sont  
110 encadrées par une fibrose collagène mutilante. En haut à droite (astérisque) : persistance d'un petit  
111 territoire alvéolaire préservé en transition abrupte avec ce territoire de destruction fibreuse. B. Un  
112 échantillon biopsique voisin montre un foyer fibroblastique jeune (flèches) adossé à une cavité du  
113 rayon de miel, témoignant de la persistance d'une croissance fibreuse (cartouche).

114

115 Figure 9. Aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle commune probable. La biopsie  
116 concerne une étroite bande de parenchyme pulmonaire détruite par une fibrose, avec remodelage  
117 en rayon de miel. Aucun territoire de parenchyme alvéolaire sain n'est représenté. Présence focale  
118 de foyers de fibrose jeune assimilables à des foyers fibroblastiques jeunes (flèche) plaqués contre  
119 une cavité de rayon de miel et autour d'une voie aérienne distale (cartouches). L'exiguïté des

120 prélèvements réalisés dans un seul lobe justifie une étroite confrontation à la présentation clinique  
121 et tomodensitométrie.

122

123 Figure 10. Aspect histopathologique indéterminé pour une pneumopathie interstitielle commune  
124 (PIC). Cette coupe histologique montre une destruction pulmonaire massive par une plage de  
125 fibrose à prédominance sous-pleurale, avec rayon de miel constitué. L'attention est attirée par un  
126 ilot d'inflammation lymphocytaire dense autour d'une bronchiole morcelée (cartouche). Deux  
127 cellules géantes résorptives de cristaux d'acide gras et de cholestérol (flèches) autour d'une telle  
128 inflammation bronchiolaire suffisent à réfuter la PIC. Le diagnostic de pneumopathie  
129 d'hypersensibilité fibreuse est retenu.

130

131 Figure 11. Algorithme diagnostique chez un patient suspect de fibrose pulmonaire idiopathique.  
132 FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PID :  
133 pneumopathie interstitielle diffuse ; TDM : tomodensitométrie ; diagnostic provisoire de travail :  
134 voir sous-chapitre « Validation du diagnostic ».

135

136 Figure 12. Fibrose pulmonaire idiopathique : diagnostic de synthèse après exclusion d'une cause  
137 de fibrose (d'après Raghu, et al. [9], modifié). DMD : discussion multidisciplinaire ; FPI : fibrose  
138 pulmonaire idiopathique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune. \*Probabilité faible de FPI  
139 ou pneumopathie interstitielle diffuse inclassable, à évaluer selon probabilité clinique, et à ré-  
140 évaluer selon l'évolution. \*\*Si probabilité clinique élevée de FPI (dont homme > 60 ans ou femme  
141 > 70 ans), lavage broncho-alvéolaire compatible (s'il est réalisé), et à ré-évaluer selon l'évolution.

142

143 Figure 13. Aspects tomodensitométriques évocateurs d'un autre diagnostic. A : hyperdensité en  
144 verre dépoli réalisant un aspect en mosaïque (têtes de flèches : hypodensité lobulaire) et  
145 micronodules centrolobulaires (flèche) au cours d'une pneumopathie d'hypersensibilité aviaire. B  
146 : hyperdensité en verre dépoli, réticulation intralobulaire de répartition diffuse et bronchectasies  
147 par traction (flèche), au cours d'une pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique.

148  
149 Figure 14. Cryobiopsies pulmonaires : aspect histopathologique de pneumopathie interstitielle  
150 commune (PIC) probable. A. Biopsie lobaire inférieure montrant une destruction lobulaire par des  
151 bandes fibreuses (astérisques noirs) entre lesquelles subsistent quelques alvéoles préservés  
152 (astérisques bleus). Il n'y a pas d'inflammation. À l'extrémité droite, un foyer de métaplasie  
153 osseuse (flèche), couramment observé dans la PIC. B. La biopsie lobaire supérieure montre  
154 quelques distensions microkystiques de rayon de miel (astérisques) et une ébauche de foyers  
155 fibroblastiques jeunes.

156  
157 Figure 15. Principales pneumopathies interstitielles diffuses [114-117]. Les pathologies  
158 habituellement fibrosantes figurent en caractères gras. ANCA : anticorps anti-cytoplasme des  
159 polynucléaires neutrophiles ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PI : pneumopathie  
160 interstitielle ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; PINS : pneumopathie interstitielle non  
161 spécifique.

162  
163 Figure 16. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse chez un patient présentant une  
164 exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire idiopathique et un pneumothorax droit complet. Présence  
165 d'opacités diffuses en verre dépoli, associées à des réticulations et bronchectasies par traction.

166  
167 Figure 17. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse chez un patient présentant un syndrome  
168 emphysème – fibrose. A : emphysème paraseptal. B : emphysème paraseptal avec épaissement  
169 des cloisons interlobulaires (têtes de flèches). C, D : aspect de pneumopathie interstitielle commune  
170 probable associée à des kystes sous pleuraux à paroi épaissie évoquant la coexistence d'emphysème  
171 et de fibrose dans les mêmes territoires (flèche).

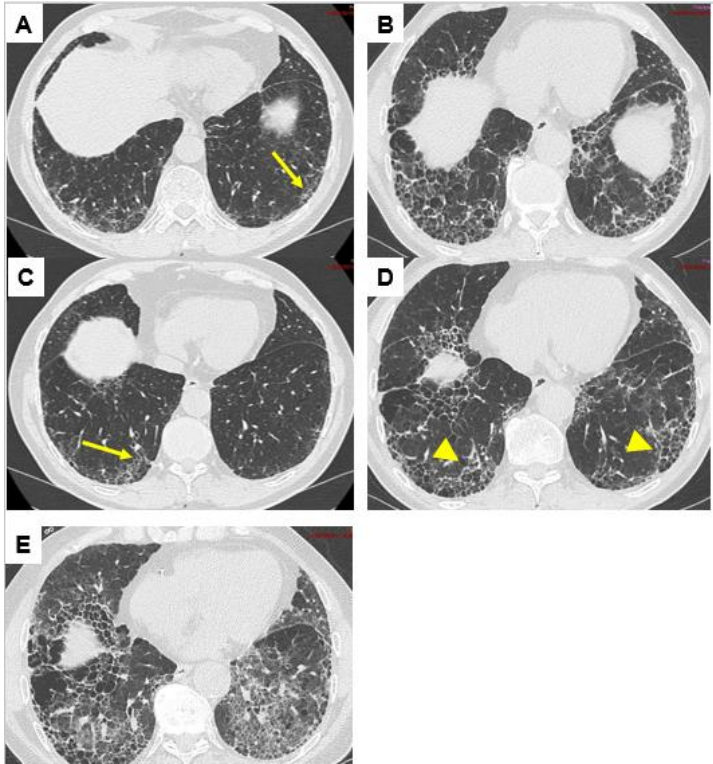
172  
173 Figure 18. Scanner thoracique montrant un carcinome pulmonaire chez un patient présentant une  
174 fibrose pulmonaire idiopathique. A, B, C : aspect de pneumopathie interstitielle commune probable  
175 (fenêtre parenchymateuse). B : nodule sous pleural du lobe inférieur gauche correspondant à un  
176 carcinome (tête de flèche). D : calcifications coronaires (fenêtre médiastinale).





178 **Figures**

179 **Figure 1.**

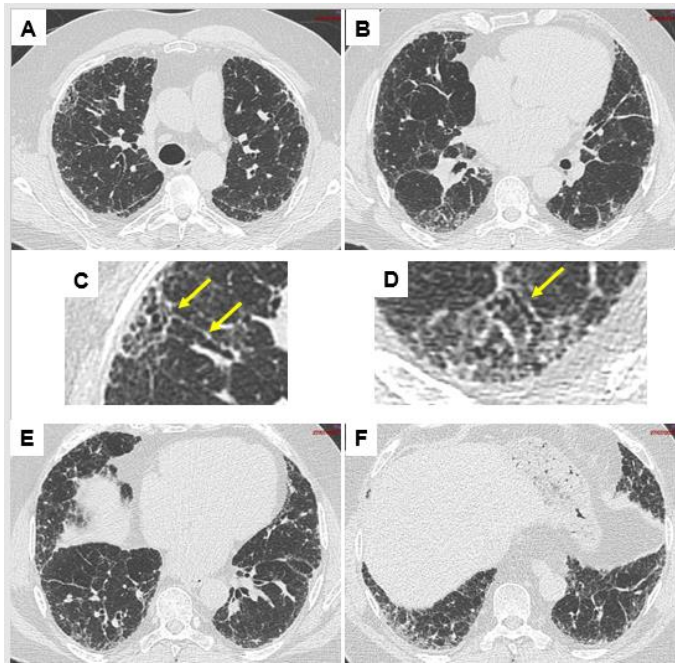


180

181

182

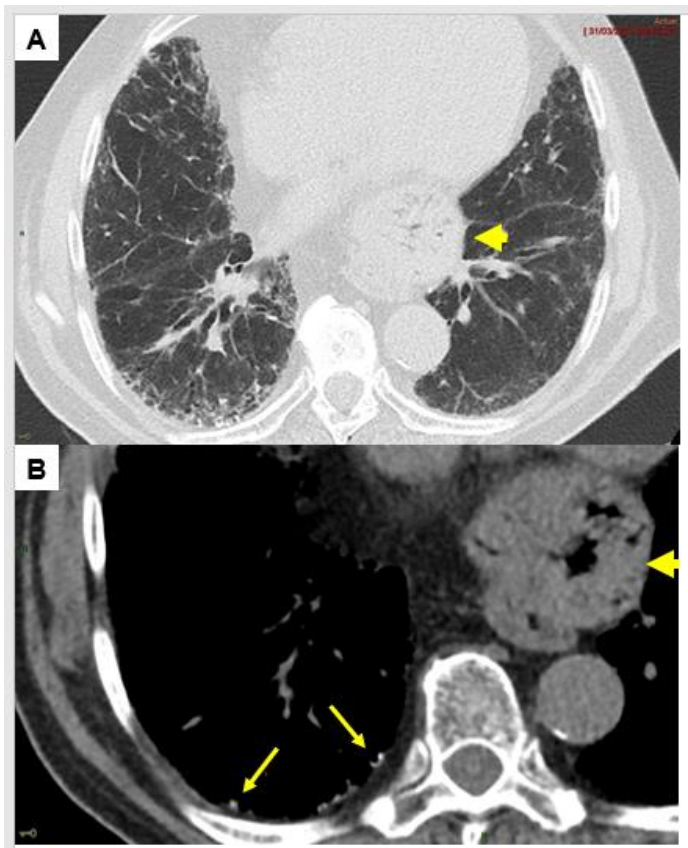
**Figure 2.**



183

184

185 **Figure 3.**

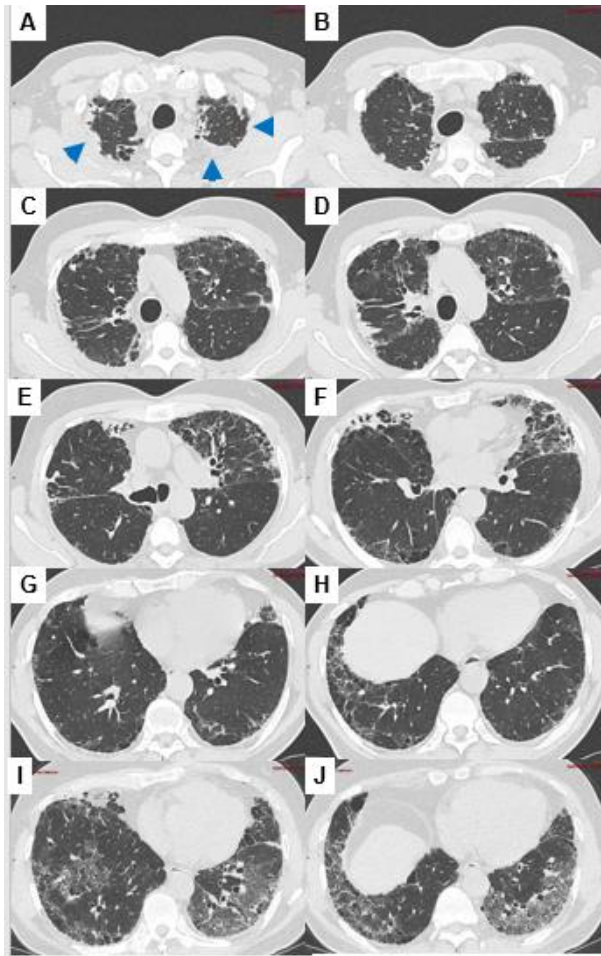


186

187

188

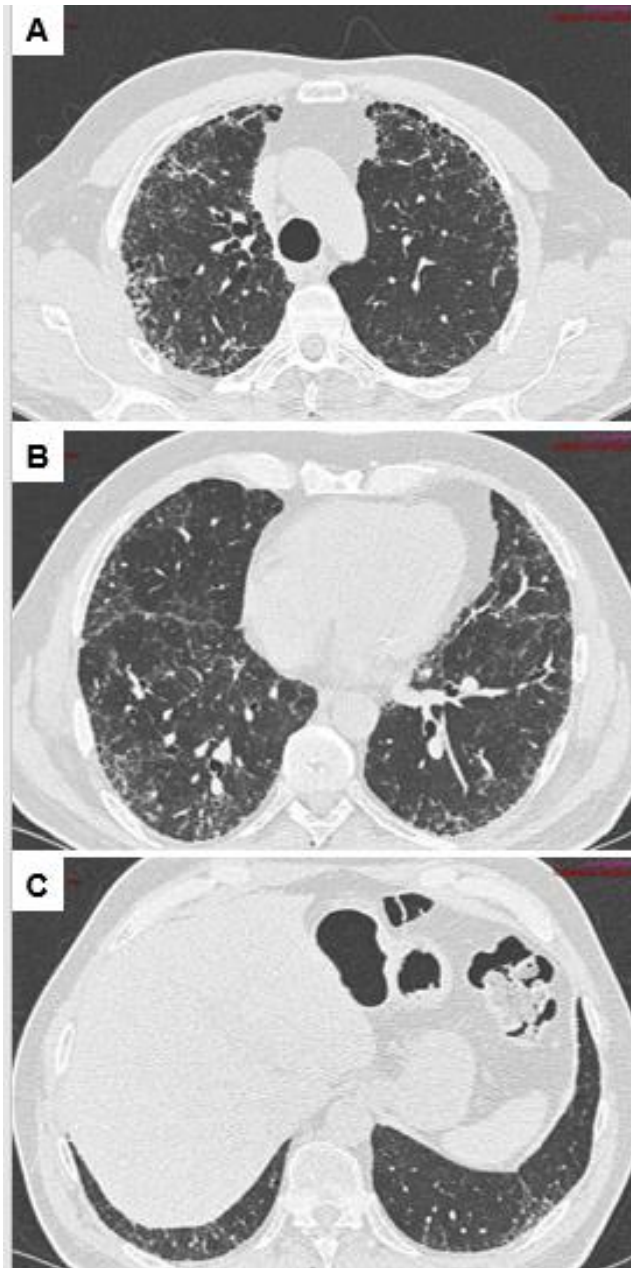
**Figure 4.**



189

190

191 **Figure 5.**

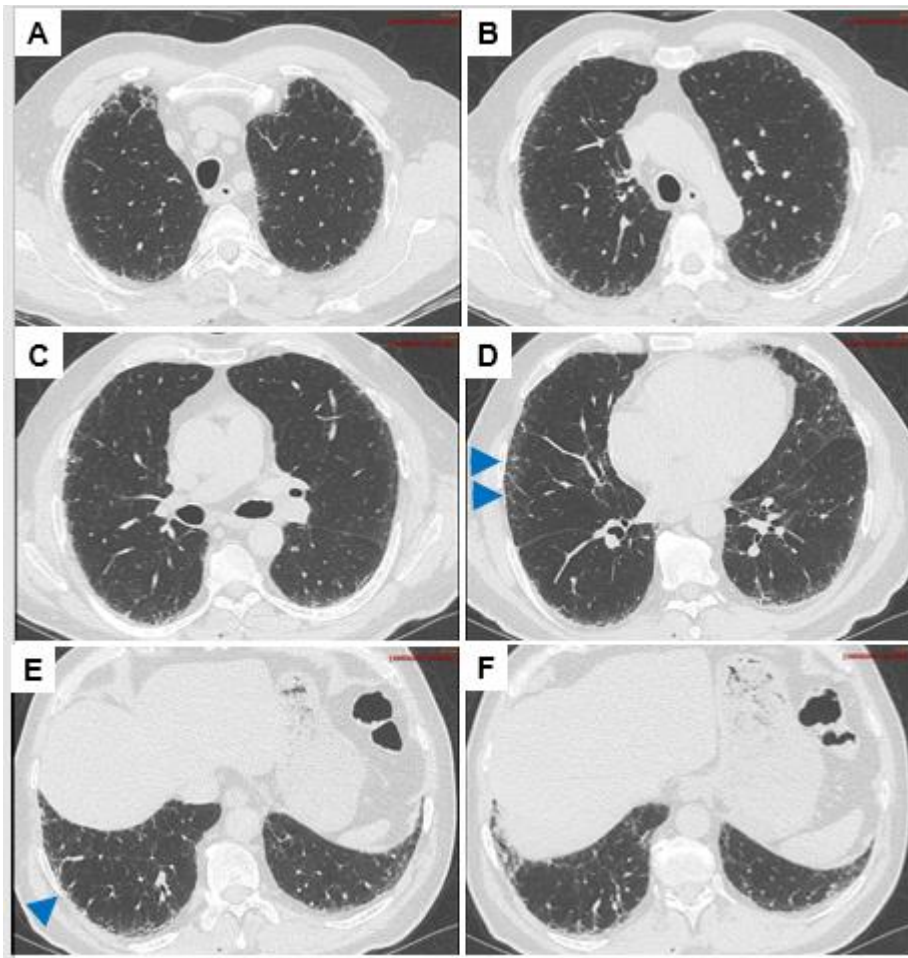


192

193

194

195 **Figure 6.**

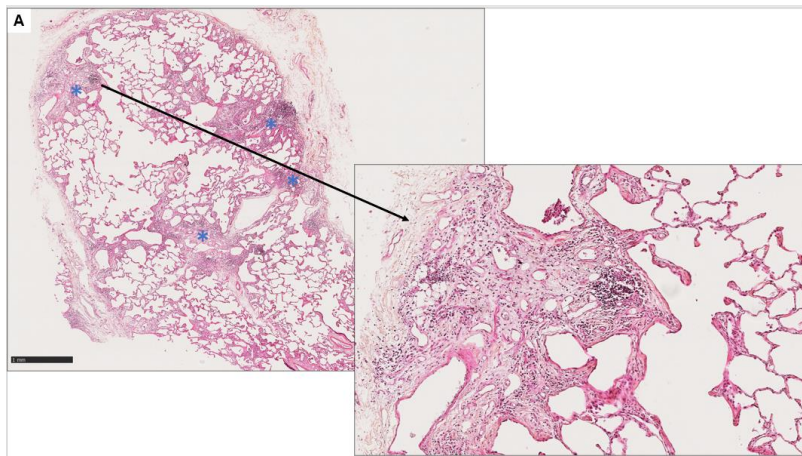


196

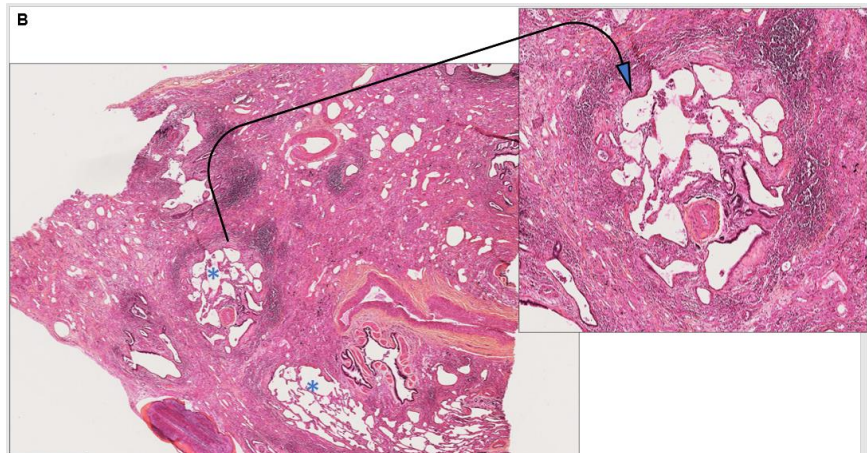
197

198

**Figure 7.**



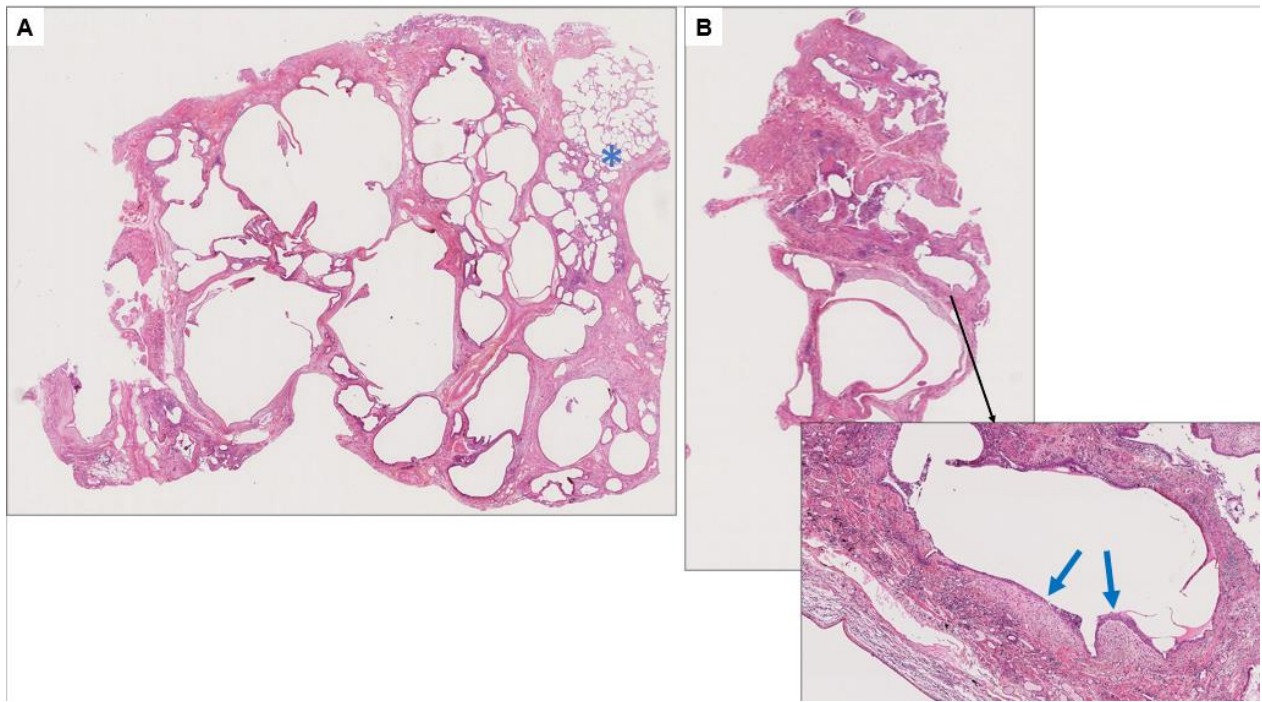
199



200

201

202 **Figure 8.**



203

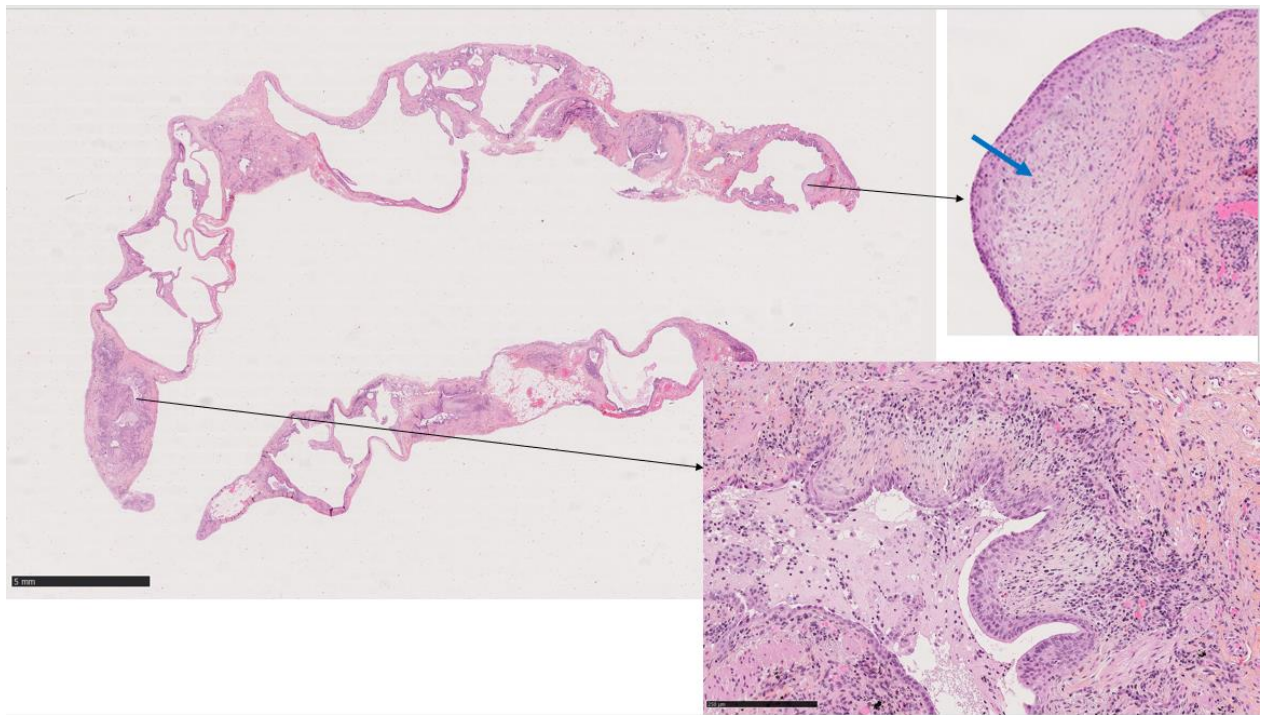
204

205



206

**Figure 9.**



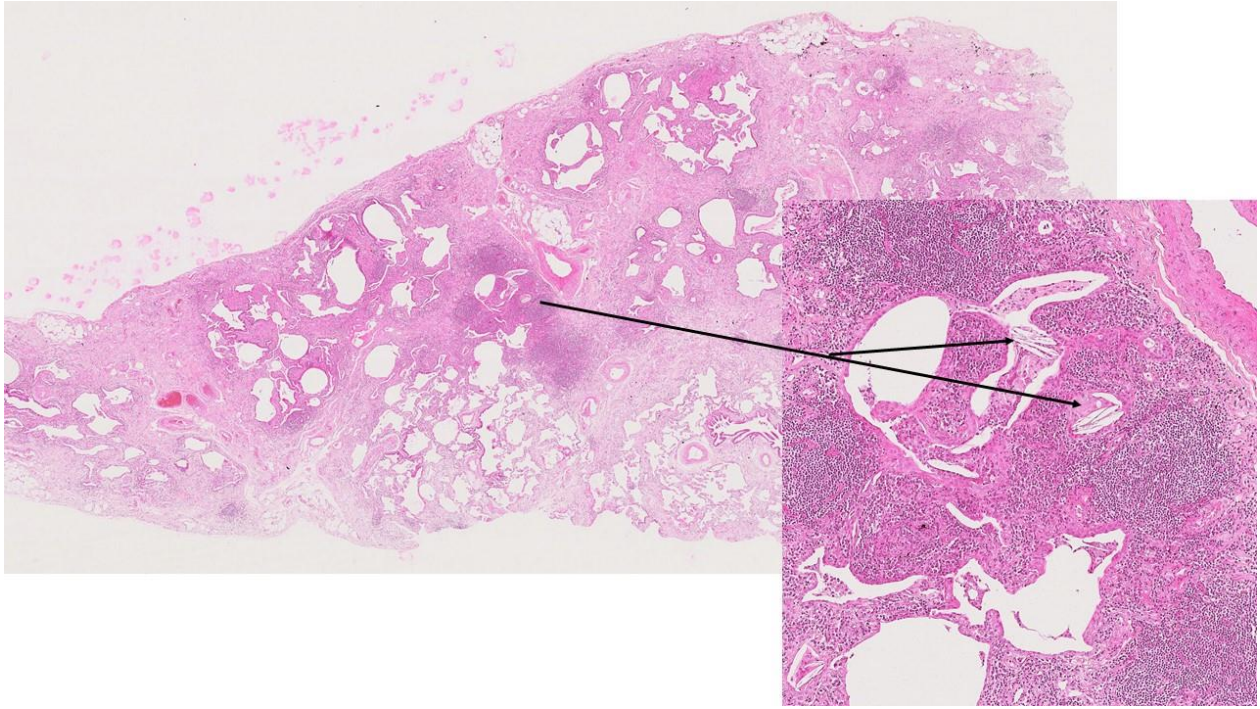
207

208

209

210 **Figure 10.**

211

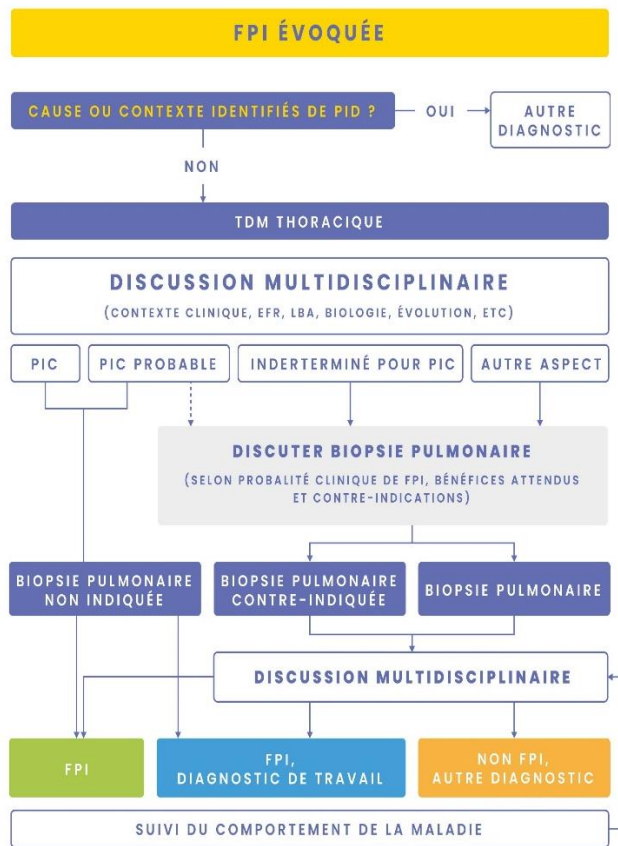


212

213

214

215

216 **Figure 11.**

217



219

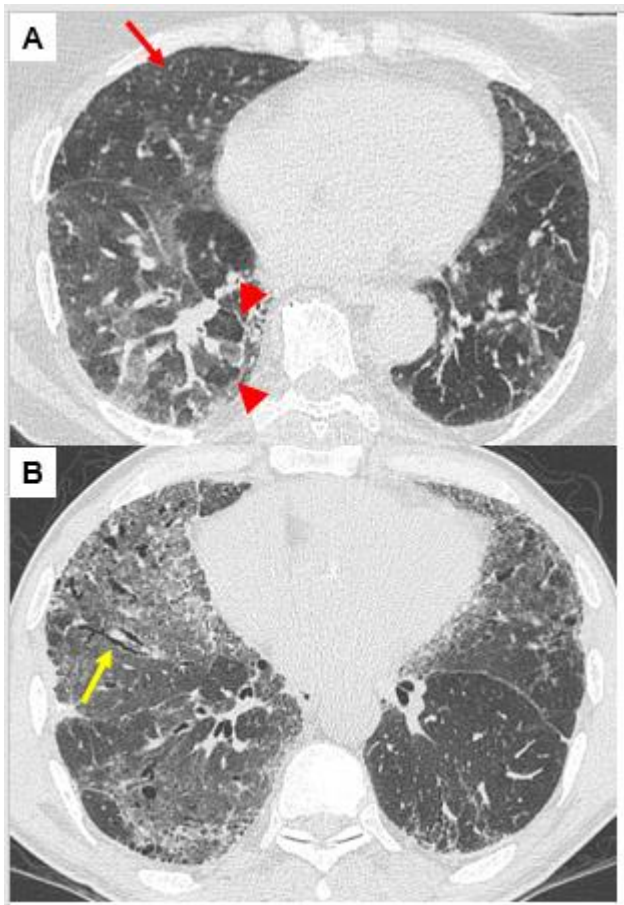
220 **Figure 12.**

|  |                         | 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*           |
| <p>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.</p> |                         |                          |                              |                              |              |                              |

221

222

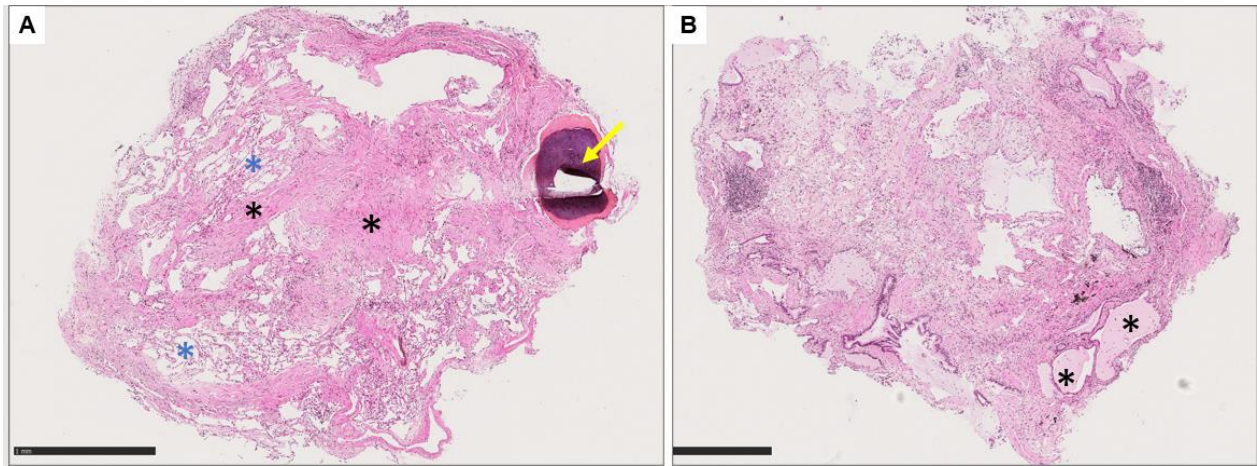
223 **Figure 13.**



224

225

226 **Figure 14.**



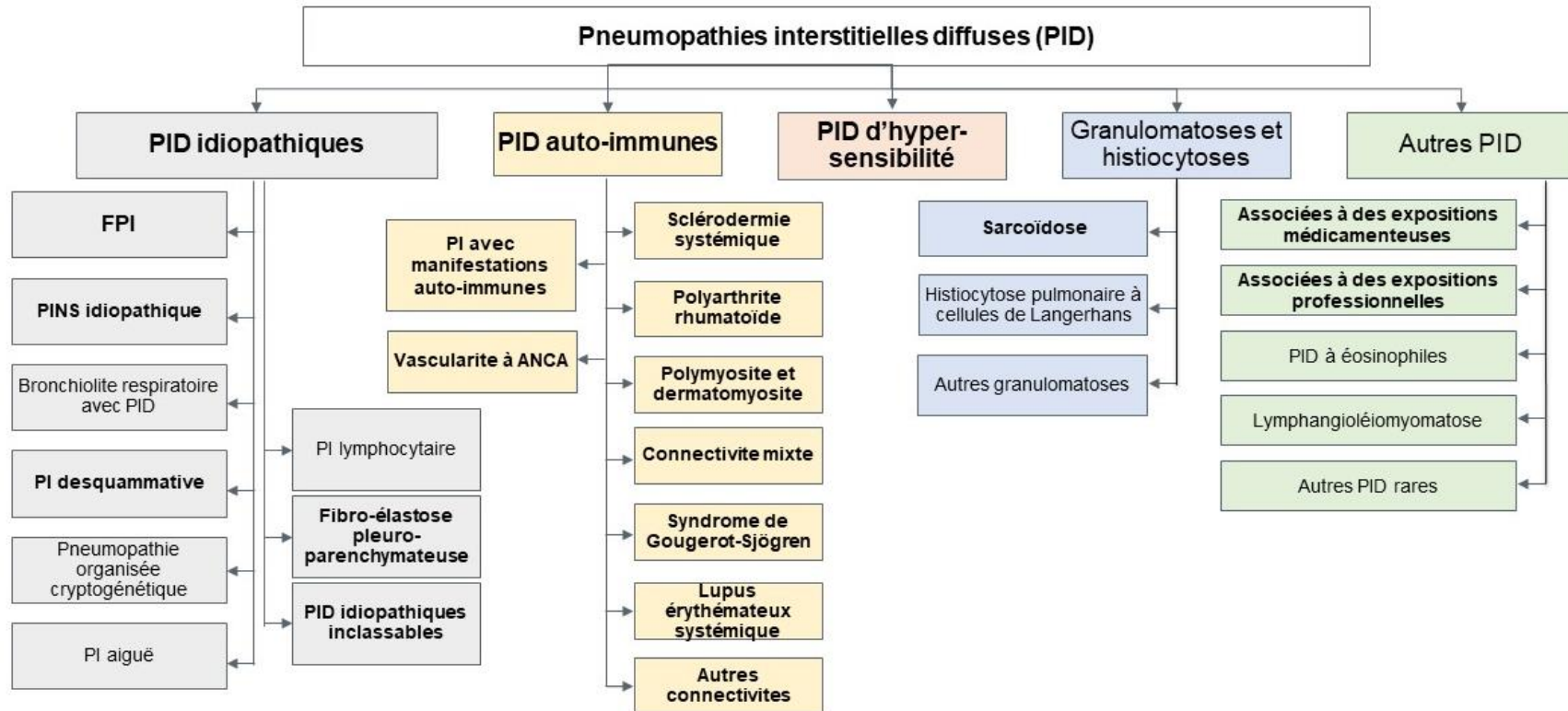
227

228



229 **Figure 15.**

230



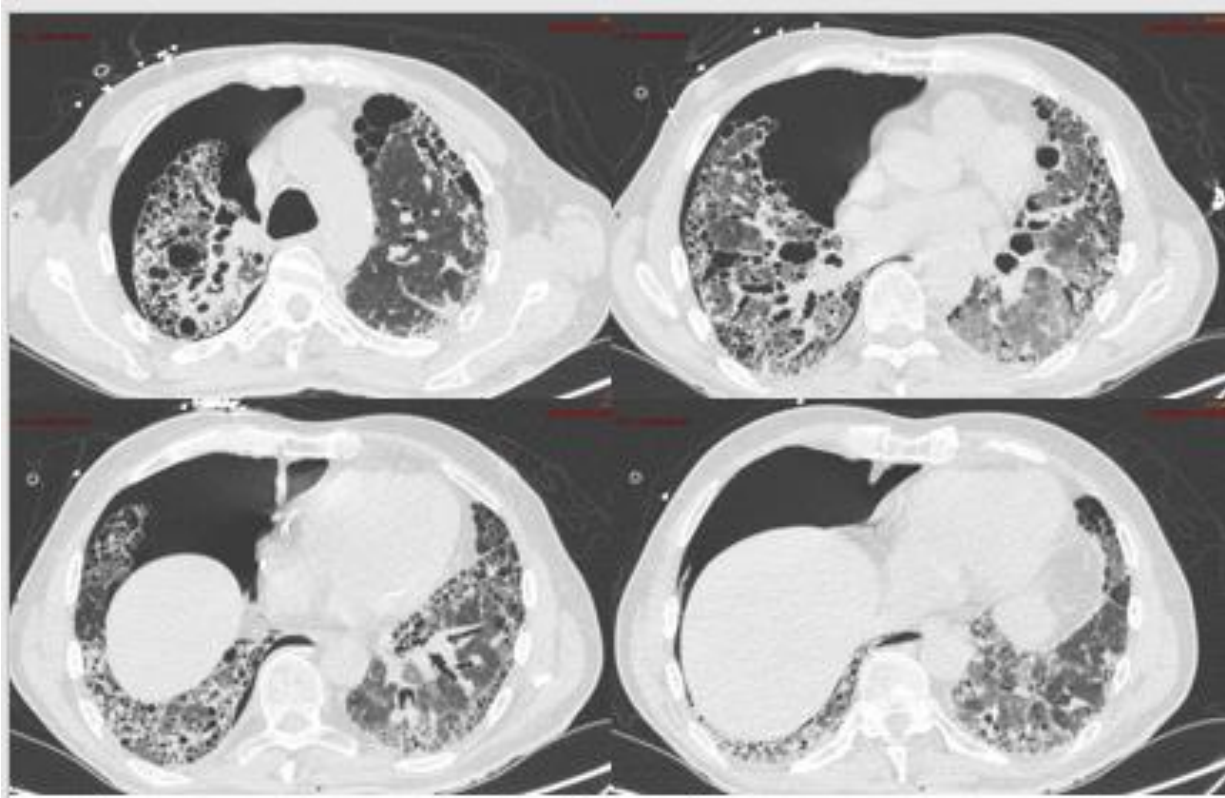
231

232

233

234

**Figure 16.**



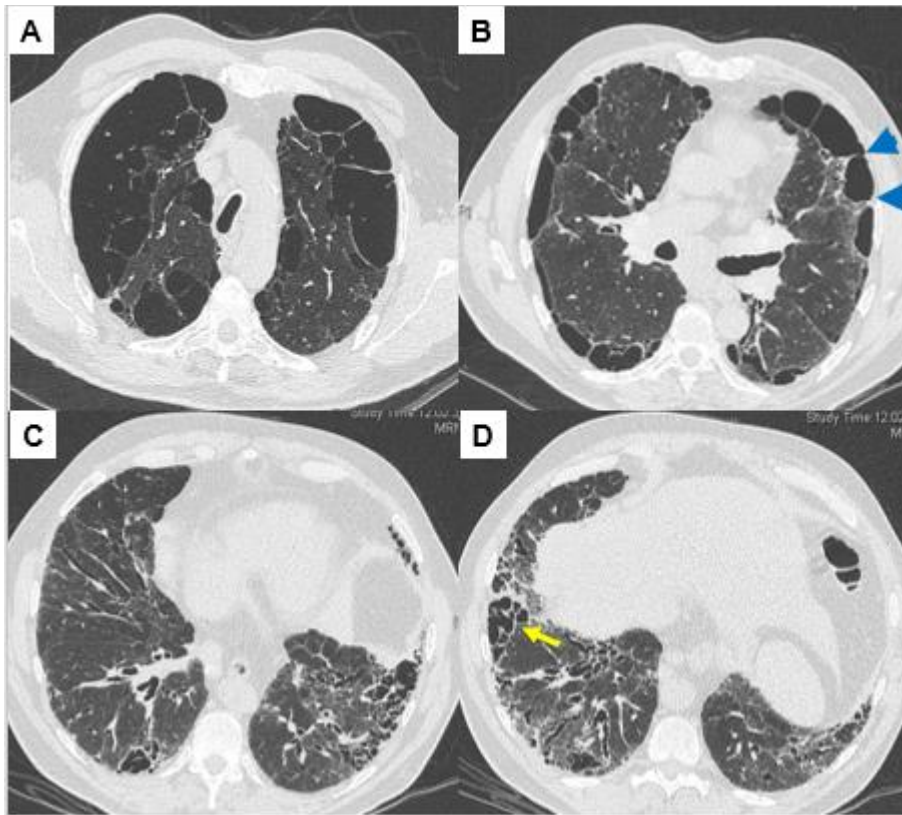
235

236

237

238

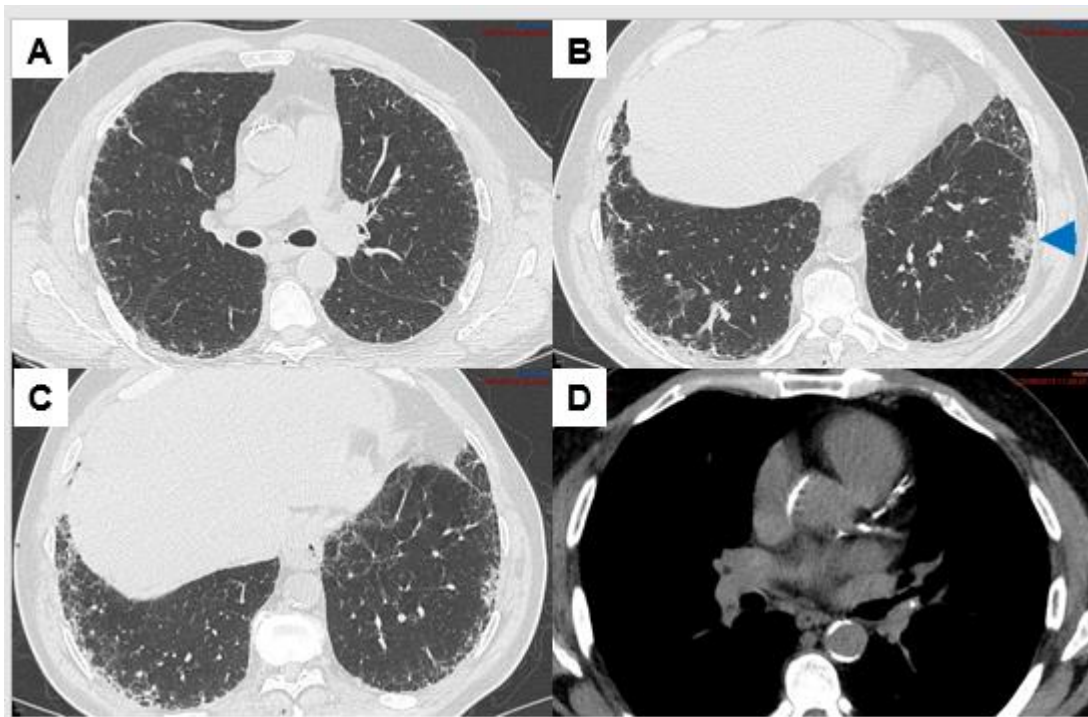
**Figure 17.**



239

240

241 **Figure 18.**



242

243

244

245 **Annexes**246 **Annexe 1. Coordonnées des centres de référence et des centres de compétence**  
247 **des maladies pulmonaires rares**

248 Le centre de référence des maladies pulmonaires rares est multisite. Il comprend les centres  
249 suivants (coordonnées complètes disponibles sur [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr) et  
250 [respifil.fr](http://respifil.fr)).

251

| <i>Centre</i>                   | <i>Adresse</i>   | <i>Médecin coordonnateur</i> | <i>Téléphone<br/>secrétariat</i> |
|---------------------------------|--|------------------------------|----------------------------------|
| <b>Centre<br/>coordonnateur</b> | <b>Hospices Civils de Lyon<br/>(HCL)</b><br>Hôpital Louis Pradel (Bâtiment<br>A4)<br>59 Boulevard Pinel, 69677<br>LYON Cedex | Pr Vincent COTTIN            | 04 27 85 77 00                   |
| <b>Centres<br/>constitutifs</b> | <b>Bobigny (AP-HP)</b><br>Hôpital Avicenne<br>125 rue de Stalingrad, 93000<br>BOBIGNY  | Pr Hilario NUNES             | 01 48 95 51 29                   |
|                                 | <b>Dijon</b><br>Hôpital François Mitterrand  | Pr Philippe<br>BONNIAUD      | 03 20 44 59 48                   |

| <i>Centre</i> | <i>Adresse</i>   | <i>Médecin coordonnateur</i> | <i>Téléphone<br/>secrétariat</i> |
|---------------|--|------------------------------|----------------------------------|
|               | CHU Dijon-Bourgogne<br>14 rue Gaffarel, 21079 DIJON  |                              |                                  |
|               | <b>Lille</b><br>Hôpital Calmette<br>Bd du Professeur Jules<br>Leclercq, 59037 LILLE  | Pr Cécile<br><br>CHENIVESSE  | 03 20 44 59 48                   |
|               | <b>Paris (AP-HP)</b><br>Hôpital Bichat – Claude<br>Bernard<br>46 rue Henri Huchard, 75018<br><br>PARIS                     | Pr Bruno CRESTANI            | 01 40 25 68 00                   |
|               | Hôpital Pitié – Salpêtrière<br>(Syndrome d’Ondine de<br>l’Adulte)<br>47-83 Boulevard de l’Hôpital,<br>75651 PARIS cedex 13 | Pr Christian STRAUS          | 01 42 17 85 78                   |
|               | Hôpital Tenon<br>4 rue de la Chine, 75970<br><br>PARIS Cedex   | Pr Jacques<br><br>CADRANEL   | 01 56 01 61 47                   |

|                                  |   |                         |                |
|----------------------------------|---|-------------------------|----------------|
| <b>Centres de<br/>compétence</b> | <b>Besançon</b>   |                         |                |
|                                  | Hôpital Jean-Minjoz<br>3 boulevard Alexandre<br>Fleming, 25030 BESANÇON<br>Cedex        | Dr Anne GONDOUIN        | 03 81 66 88 02 |
|                                  | <b>Bordeaux</b>   |                         |                |
|                                  | Hôpital du Haut Levêque<br>1 avenue Magellan<br>33604 PESSAC Cedex                      | Dr Elodie<br>BLANCHARD  | 05 57 65 63 38 |
|                                  | <b>Caen</b>   |                         |                |
|                                  | Hôpital Côte de Nacre<br>Avenue de la Côte de Nacre,<br>14033 CAEN Cedex 5              | Pr Emmanuel BERGOT      | 02 31 06 46 77 |
|                                  | <b>Grenoble</b>   |                         |                |
|                                  | Hôpital Michallon – Site Nord<br>Boulevard de la Chantourne<br>38043 LA TRONCHE Cedex 9 | Dr Sébastien<br>QUETANT | 04 76 76 54 67 |
|                                  | <b>Le Kremlin-Bicêtre</b>   |                         |                |
|                                  | Hôpital Bicêtre (AP-HP)<br>78, rue du Général Leclerc,<br>94275 LE KREMLIN<br>BICETRE   | Pr David MONTANI        | 01 45 21 79 76 |

|                                  |   |  |  |
|----------------------------------|---|--|--|
| <b>Centres de<br/>compétence</b> | <p><b>Marseille</b></p> <p>Hôpital Nord (AP-HM)</p> <p>Chemin des Bourelly</p> <p>13915 MARSEILLE Cedex 20</p>                              | <p>Pr Martine<br/>REYNAUD-<br/>GAUBERT</p> | <p>04 91 96 61 45<br/><br/>/46 /47</p> |
|                                  | <p><b>Montpellier</b></p> <p>Hôpital Arnaud de Villeneuve</p> <p>371 avenue Doyen Gaston<br/><br/>Giraud, 34295<br/>MONTPELLIER Cedex 5</p> | <p>Pr Arnaud BOURDIN</p>                   | <p>04 67 33 60 91</p>                  |
|                                  | <p><b>Nancy</b></p> <p>Hôpitaux de Brabois</p> <p>Rue du Morvan</p> <p>54511 VANDOEUVRE-LÈS-<br/>NANCY</p>                                  | <p>Dr Emmanuel GOMEZ</p>                   | <p>03 83 15 40 21</p>                  |
|                                  | <p><b>Nice</b></p> <p>Hôpital Pasteur</p> <p>30, Voie Romaine, 06001<br/><br/>NICE Cedex 1</p>  | <p>Pr Charles-Hugo<br/>MARQUETTE</p>       | <p>04 92 03 88 83</p>                  |
|                                  | <p><b>Paris (AP-HP)</b></p> <p>Hôpital européen Georges-<br/>Pompidou (HEGP)</p> <p>20 Rue Leblanc, 75015 PARIS</p>                         | <p>Pr Olivier SANCHEZ</p>                  | <p>01 56 09 20 00</p>                  |



|  |  |                             |                |
|--|--|-----------------------------|----------------|
|  | <p><b>Reims</b></p> <p>Hôpital Maison Blanche<br/>45 rue Cognacq-Jay<br/>51092 REIMS Cedex</p>                         | Pr François LEBARGY         | 03 26 78 76 14 |
|  | <p><b>Rennes</b></p> <p>Hôpital Pontchaillou<br/>2 rue Henri Le Guilloux<br/>35033 RENNES Cedex 09</p>                 | Pr Stéphane JOUINEAU        | 02 99 28 24 78 |
|  | <p><b>Rouen</b></p> <p>Hôpital Charles Nicolle<br/>1 rue Germont<br/>76031 ROUEN Cedex</p>                             | Dr Mathieu SALAUN           | 02 32 88 82 47 |
|  | <p><b>Strasbourg</b></p> <p>Nouvel Hôpital civil<br/>1 place de l'hôpital – BP 426<br/>67091 STRASBOURG Cedex</p>      | Dr Sandrine HIRSCHI         | 03 69 55 06 46 |
|  | <p><b>Toulouse</b></p> <p>Hôpital Larrey<br/>24, chemin de Pouvoirville -<br/>TSA 30030<br/>31059 TOULOUSE Cedex 9</p> | Dr Grégoire PREVOT          | 05 67 77 17 09 |
|  | <p><b>Tours</b></p> <p>Hôpital Bretonneau</p>  | Pr Sylvain<br>MARCHAND-ADAM | 02 47 47 37 87 |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  | 2 boulevard Tonnellé<br>37044 TOURS Cedex 9 |  |  |
|--|---|--|--|

253

254

255 **Annexe 2. Détail des cotations du groupe de lecture.**

| <b>Recommandation</b> | <b>Nombre de votants</b> | <b>Nombre de votants avec note [5-9]</b> | <b>Pourcentage de votants avec note [5-9]</b> | <b>Statut</b> |
|-----------------------|--------------------------|--|---|---------------|
| 1                     | 40                       | 40                                       | 100   | Validé        |
| 2                     | 40                       | 40                                       | 100   | Validé        |
| 3                     | 40                       | 40                                       | 100   | Validé        |
| 4                     | 39                       | 39                                       | 100   | Validé        |
| 5                     | 39                       | 39                                       | 100   | Validé        |
| 6                     | 40                       | 40                                       | 100   | Validé        |
| 7                     | 38                       | 37                                       | 97  | Validé        |
| 8                     | 40                       | 40                                       | 100   | Validé        |
| 9                     | 39                       | 37                                       | 95  | Validé        |
| 10                    | 38                       | 38                                       | 100   | Validé        |

|    |    |    |     |        |
|----|----|----|-----|--------|
| 11 | 38 | 38 | 100 | Validé |
| 12 | 39 | 39 | 100 | Validé |
| 13 | 36 | 36 | 100 | Validé |
| 14 | 40 | 39 | 98  | Validé |
| 15 | 40 | 40 | 100 | Validé |
| 16 | 40 | 40 | 100 | Validé |
| 17 | 36 | 34 | 94  | Validé |
| 18 | 35 | 35 | 100 | Validé |
| 19 | 36 | 35 | 97  | Validé |
| 20 | 36 | 36 | 100 | Validé |
| 21 | 34 | 34 | 100 | Validé |
| 22 | 37 | 37 | 100 | Validé |
| 23 | 36 | 36 | 100 | Validé |
| 24 | 35 | 35 | 100 | Validé |
| 25 | 35 | 35 | 100 | Validé |
| 26 | 38 | 38 | 100 | Validé |

|    |    |    |     |        |
|----|----|----|-----|--------|
| 27 | 35 | 35 | 100 | Validé |
| 28 | 35 | 34 | 97  | Validé |
| 29 | 34 | 34 | 100 | Validé |
| 30 | 35 | 35 | 100 | Validé |
| 31 | 35 | 35 | 100 | Validé |
| 32 | 35 | 35 | 100 | Validé |
| 33 | 38 | 38 | 100 | Validé |
| 34 | 35 | 35 | 100 | Validé |
| 35 | 34 | 34 | 100 | Validé |
| 36 | 35 | 34 | 97  | Validé |
| 37 | 39 | 39 | 100 | Validé |
| 38 | 38 | 38 | 100 | Validé |
| 39 | 37 | 37 | 100 | Validé |
| 40 | 35 | 35 | 100 | Validé |
| 41 | 33 | 32 | 97  | Validé |
| 42 | 36 | 36 | 100 | Validé |

|    |    |    |     |        |
|----|----|----|-----|--------|
| 43 | 40 | 40 | 100 | Validé |
| 44 | 36 | 36 | 100 | Validé |
| 45 | 34 | 33 | 97  | Validé |
| 46 | 38 | 38 | 100 | Validé |
| 47 | 36 | 36 | 100 | Validé |
| 48 | 36 | 36 | 100 | Validé |
| 49 | 39 | 39 | 100 | Validé |
| 50 | 39 | 39 | 100 | Validé |
| 51 | 39 | 39 | 100 | Validé |
| 52 | 38 | 38 | 100 | Validé |
| 53 | 39 | 39 | 100 | Validé |
| 54 | 35 | 35 | 100 | Validé |

256 Une recommandation est validée si au moins 90% des votants du groupe de lecture ont répondu dans l'intervalle [5 - 9].

257