

PROCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

2021

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination du
Pr Vincent COTTIN

Centre de Référence
des maladies pulmonaires rares

(OrphaLung)



Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Liste des abréviations | 4 |
| 1 Synthèse à destination du médecin traitant | 5 |
| 1.1 Généralités | 5 |
| 1.2 Épidémiologie | 5 |
| 1.3 Diagnostic | 5 |
| 1.4 Prise en charge | 6 |
| 1.5 Évolution et modalités de suivi | 7 |
| 2 Introduction | 8 |
| 2.1 Épidémiologie | 8 |
| 2.2 Classification | 8 |
| 3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins | 9 |
| 4 Diagnostic et évaluation initiale | 10 |
| 4.1 Objectifs | 10 |
| 4.2 Professionnels impliqués | 10 |
| 4.3 Suspicion du diagnostic | 11 |
| 4.3.1 Circonstances de découverte | 11 |
| 4.3.2 Signes cliniques | 11 |
| 4.4 Confirmation du diagnostic | 12 |
| 4.4.1 Conduite du diagnostic | 12 |
| 4.4.2 Scanner thoracique | 14 |
| 4.4.3 Bilan biologique | 25 |
| 4.4.4 Lavage broncho-alvéolaire | 26 |
| 4.4.5 Biopsie pulmonaire | 27 |
| 4.4.6 Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) | 32 |
| 4.4.7 Autres examens utiles | 33 |
| 4.4.8 Discussion multidisciplinaire (DMD) | 33 |
| 4.4.9 Concept de « diagnostic de travail » | 34 |
| 4.4.10 Suivi du « comportement clinique de la maladie » | 34 |
| 4.5 Diagnostic différentiel | 34 |
| 4.5.1 Exclure les causes identifiables | 34 |
| 4.5.2 Pneumopathies interstitielles diffuses inclassables | 35 |
| 4.6 Évaluation initiale du pronostic | 35 |
| 4.7 Annonce du diagnostic et information au patient | 36 |
| 4.8 Enquête génétique | 36 |
| 5 Prise en charge thérapeutique | 38 |
| 5.1 Objectifs | 38 |
| 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 38 |
| 5.3 Mesures générales | 38 |
| 5.3.1 Hygiène de vie et activités professionnelles | 38 |
| 5.3.2 Activité physique | 39 |
| 5.3.3 Voyage | 39 |
| 5.3.4 Vaccinations | 39 |
| 5.3.5 Alimentation | 40 |
| 5.4 Traitement antifibrosant | 40 |
| 5.4.1 Pirféridone (ESBRIET®) | 40 |
| 5.4.2 Nintédanib (OFEV®) | 43 |
| 5.4.3 Mise en route du médicament antifibrosant | 46 |
| 5.4.4 Choix du traitement antifibrosant | 47 |
| 5.4.5 Traitements médicamenteux à éviter | 48 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5.5 | Mesures symptomatiques | 49 |
| 5.5.1 | Traitement de la toux | 49 |
| 5.5.2 | Traitement de la dyspnée | 49 |
| 5.5.3 | Oxygénothérapie | 49 |
| 5.5.4 | Réadaptation respiratoire | 50 |
| 5.5.5 | Soutien psychologique | 50 |
| 5.5.6 | Soins symptomatiques et soins palliatifs | 51 |
| 5.6 | Éducation thérapeutique | 51 |
| 5.7 | Recours aux associations de patients | 51 |
| 5.8 | Affection de longue durée | 52 |
| 5.9 | Soutien médico-social | 53 |
| 6 | Suivi | 54 |
| 6.1 | Objectifs | 54 |
| 6.2 | Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 54 |
| 6.3 | Rythme et contenu des visites de suivi | 54 |
| 6.4 | Transplantation pulmonaire | 56 |
| 6.5 | Prise en charge des comorbidités | 57 |
| 6.5.1 | Reflux gastro-œsophagien | 57 |
| 6.5.2 | Emphysème | 57 |
| 6.5.3 | Syndrome d'apnées obstructives du sommeil | 58 |
| 6.5.4 | Dénutrition | 58 |
| 6.5.5 | Autres comorbidités | 58 |
| 6.6 | Prise en charge des événements pouvant survenir au cours de l'évolution de la maladie | 59 |
| 6.6.1 | Aggravation de la maladie sous traitement antifibrosant | 59 |
| 6.6.2 | Aggravation respiratoire aiguë et exacerbation aiguë de fibrose | 59 |
| 6.6.3 | Hypertension pulmonaire | 61 |
| 6.6.4 | Cancer bronchopulmonaire | 62 |
| 6.6.5 | Intervention chirurgicale | 63 |
| 7 | Annexes | 64 |
| 7.1 | Annexe 1 : Liste des participants | 64 |
| 7.2 | Annexe 2 : Liste des centres de référence, de compétence et des associations de patients | 66 |
| 7.3 | Annexe 3 : Classification étiologique des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) | 69 |
| 7.4 | Annexe 4 : Conditions recommandées de réalisation du lavage broncho-alvéolaire | 70 |
| 7.5 | Annexe 5 : Score pronostique GAP | 71 |
| 8 | Références bibliographiques | 72 |

Liste des abréviations

| | |
|--------------------|---|
| ALAT | Alanine aminotransférases |
| ANCA | Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles |
| ASAT | Aspartate aminotransférases |
| ALD | Affection de longue durée |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| ASMR | Amélioration du service médical rendu |
| CVF | Capacité vitale forcée |
| EFR | Exploration fonctionnelle respiratoire |
| DMD | Discussion multidisciplinaire |
| DLco | Capacité pulmonaire de transfert du monoxyde de carbone |
| FPI | Fibrose pulmonaire idiopathique |
| GAP | <i>Gender Age Physiology</i> |
| HTP | Hypertension pulmonaire |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| LSN | Limite supérieure de la normale |
| LBA | Lavage broncho-alvéolaire |
| PAL | Phosphatases alcalines |
| PaO ₂ | Pression artérielle en oxygène |
| PI | Pneumopathie interstitielle |
| PIC | Pneumopathie interstitielle commune |
| PID | Pneumopathie interstitielle diffuse |
| PINS | Pneumopathie interstitielle non spécifique |
| PNDS | Protocole national de diagnostic et de soins |
| SaO ₂ | Saturation artérielle en oxygène |
| SGOT | Sérum Glutamooxaloacetate Transférase |
| SGPT | Sérum Glutamate Pyruvate Transaminase |
| TDM | Tomodensitométrie |
| TM6 | Test de marche de 6 minutes |
| TSH | <i>Thyroid stimulating hormone</i> |
| VEMS | Volume expiratoire maximal par seconde |
| VO _{2max} | Consommation maximale d'oxygène |

1 Synthèse à destination du médecin traitant

1.1 Généralités

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique fibrosante chronique chez l'adulte. Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont un groupe de pathologies caractérisées par une infiltration de l'interstitium pulmonaire par des cellules, de l'œdème ou de la matrice extracellulaire. La FPI est une maladie caractérisée par une fibrose progressive du parenchyme pulmonaire, irréversible, de cause inconnue, et limitée aux poumons. Cette maladie grave évolue de façon chronique progressive, avec de possibles exacerbations aiguës. Sa prise en charge a considérablement évolué depuis quelques années, permettant une amélioration significative de l'espérance de vie des patients. Sa connaissance, son diagnostic, et sa prise en charge précoce sont donc indispensables.

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de FPI.

1.2 Épidémiologie

La FPI est une maladie rare : en France, sa prévalence (nombre de personnes vivant avec la maladie) est estimée à 8,2 pour 100 000, soit 5 000 à 6 000 personnes en France.

Les principaux facteurs de risque sont l'âge supérieur à 60 ans, le sexe masculin, des antécédents de tabagisme (chez 70 % à 75 % des patients), et un antécédent familial de fibrose pulmonaire (FPI ou autre PID fibrosante).

1.3 Diagnostic

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires, et doivent être effectués au sein d'un des centres de référence (coordonnateur, constitutifs) ou de compétence régionaux ([Annexe 2](#)), ou d'une structure hospitalière ayant une expérience des PID et disposant d'une discussion multidisciplinaire dédiée aux PID.

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 inexplicable, en l'absence de signes de maladie systémique.

L'exclusion des causes connues de PID est nécessaire pour retenir le diagnostic de FPI, en particulier une exposition professionnelle, les pneumopathies d'hypersensibilité liées à des antigènes inhalés, les causes médicamenteuses, les maladies systémiques en particulier les connectivites.

Le bilan biologique recherche une auto-immunité, et des arguments en faveur d'une prédisposition génétique.

Le scanner thoracique en mode haute résolution est indispensable pour affirmer le diagnostic de FPI. Il doit être réalisé selon des modalités techniques précises (sans injection de produit de contraste, en inspiration profonde, avec reconstruction en coupes fines 1,5 mm, si possible en procubitus). Il montre typiquement un aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC), caractérisé par des images en rayon de miel (kystes sous-pleuraux contigus postérieurs des bases), des bronchectasies et bronchiolectasies de

traction périphériques, et des réticulations de prédominance sous-pleurale et basale, ou de PIC probable (aspect comparable mais sans rayon de miel).

Lorsque le contexte clinique est évocateur, et que le scanner montre un aspect de PIC ou de PIC probable, le diagnostic peut être retenu en discussion multidisciplinaire (DMD) sans recourir à la biopsie pulmonaire.

Un lavage broncho-alvéolaire est réalisé lorsque la présentation radiologique n'est pas celle d'une PIC. Plus rarement, une biopsie pulmonaire est réalisée, en centre spécialisé par vidéo-thoroscopie ou cryobiopsie transbronchique, chez une minorité de patients pour lesquels il persiste une incertitude importante sur le diagnostic de FPI au terme de la discussion multidisciplinaire, si l'on anticipe des conséquences sur la prise en charge, et si le risque opératoire est faible.

Le diagnostic définitif de FPI intègre l'ensemble des données disponibles au cours d'une discussion multidisciplinaire qui fait intervenir pneumologues, radiologues et anatomopathologistes expérimentés dans le domaine des PID.

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avec capacité vitale forcée (CVF) et capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLco) est indispensable pour évaluer la sévérité du retentissement fonctionnel, et pour suivre l'évolution de la maladie.

1.4 Prise en charge

Les mesures générales de prise en charge comportent le maintien d'une activité physique, un suivi nutritionnel, et la vaccination contre la grippe, le pneumocoque, et le SARS-CoV-2.

La réhabilitation respiratoire dont la rééducation à l'effort, l'oxygénothérapie de déambulation si elle est indiquée, et les traitements symptomatiques, ont pour objectif d'améliorer la tolérance à l'effort et la qualité de vie.

Deux médicaments antifibrosants disposent d'une AMM pour le traitement de la FPI, la pirfénidone (ESBRIET®) et le nintédanib (OFEV®). Ces traitements ralentissent l'aggravation de la maladie, mesurée par une diminution environ de moitié de la vitesse de déclin de la CVF au cours du temps, diminuent le risque d'exacerbation aiguë de fibrose, et améliorent la survie. Le traitement antifibrosant n'entraîne pas ou peu d'amélioration des symptômes.

La prévention et la gestion des effets indésirables des antifibrosants est indispensable pour en améliorer la tolérance et favoriser leur maintien à long terme. La pirfénidone peut occasionner des nausées et un rash ou une photosensibilité. Le nintédanib entraîne fréquemment des diarrhées. Le bilan hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline) doit être surveillé pendant toute la durée du traitement antifibrosant.

La mise en route du traitement antifibrosant doit être assurée dans un centre spécialisé en PID. La prescription hospitalière par un pneumologue. Le renouvellement peut être assuré par un pneumologue hospitalier.

L'oxygénothérapie de longue durée au repos est indiquée au cours de l'insuffisance respiratoire chronique grave avec les critères habituels : PaO₂ ≤ 55 mmHg (7,3 kPa) (soit SaO₂ ≤ 88 %) mesurée au repos en état stable à deux reprises ; ou PaO₂ entre 56-60 mmHg (7,3-8,0 kPa) 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. L'oxygénothérapie de déambulation peut être utilisée chez les patients ayant une désaturation d'oxygène à l'exercice < 80 %, ou une désaturation d'oxygène à l'exercice < 85-89 % associée à une

dyspnée d'effort importante ou une limitation à l'exercice s'améliorant sous oxygène. Dans les autres circonstances, la seule dyspnée sans désaturation d'oxygène à l'exercice ne constitue pas une indication d'oxygénothérapie.

Les comorbidités sont nombreuses chez les patients atteints de FPI, notamment du fait de l'âge et des habitudes passées de tabagisme ; il convient de les rechercher et de les prendre en charge.

1.5 Évolution et modalités de suivi

La FPI est une maladie grave, pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif en dehors de la transplantation pulmonaire, qui n'est envisageable que dans une minorité de cas. La vitesse d'aggravation est variable d'un patient à l'autre et peut être variable dans le temps chez un même patient. Des exacerbations aiguës de fibrose, dont la mortalité est importante, peuvent survenir surtout lorsque la maladie est évoluée.

Le suivi comporte un examen clinique et une exploration fonctionnelle respiratoire tous les 3 à 6 mois, et un scanner thoracique annuel. Ces visites doivent être effectuées au moins annuellement en centre spécialisé (centre de référence, centre de compétence ou service hospitalier spécialisé dans les PID), en alternance avec le pneumologue traitant, en coordination avec le médecin traitant.

2 Introduction

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) idiopathique fibrosante chronique chez l'adulte. Les PID sont un groupe de pathologies caractérisées par une infiltration de l'interstitium pulmonaire (tissu conjonctif de soutien des axes bronchovasculaires, cloisons inter-lobulaires et intra-lobulaires) par des cellules, de l'œdème ou de la matrice extracellulaire.

La FPI est caractérisée par une fibrose progressive et irréversible du parenchyme pulmonaire, de cause inconnue, et limitée aux poumons. Cette maladie grave évolue de façon chronique et progressive, avec de possibles exacerbations aiguës. Sa prise en charge a considérablement évolué depuis quelques années, permettant une amélioration significative de l'espérance de vie des patients. Sa connaissance, son diagnostic, et sa prise en charge précoce sont donc indispensables. La FPI est définie par un aspect radiologique et/ou histopathologique de pneumopathie interstitielle commune (PIC) (voir ci-dessous) en l'absence de cause identifiée.

2.1 Épidémiologie

Qualifiée jusqu'à une période très récente de maladie orpheline, notamment en raison de l'absence de traitement ayant fait la preuve formelle de son efficacité, la FPI est une maladie rare : sa prévalence (nombre de personnes vivant avec la maladie) est estimée à 8,2 pour 100 000, soit 5 000 à 6 000 personnes vivant avec la maladie en France, et son incidence (nombre de nouveaux cas diagnostiqués par an) à 2,8 pour 100 000/an.

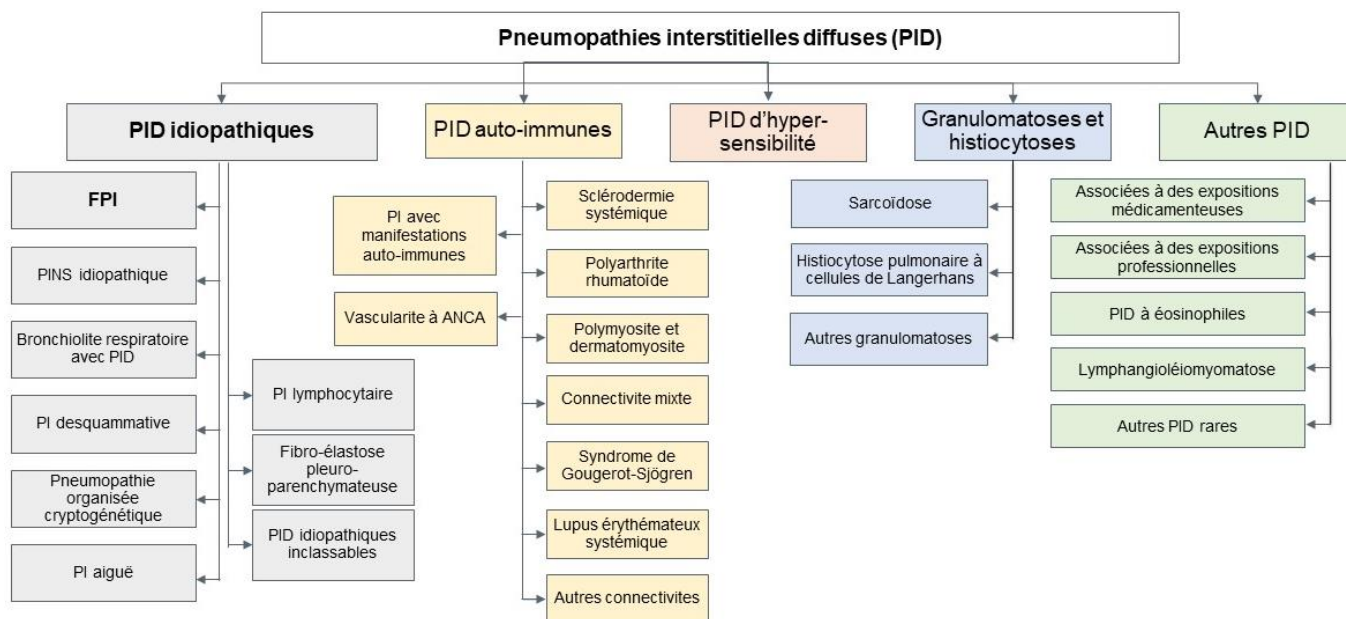
La FPI est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes et des antécédents de tabagisme sont présents chez 70 % à 75 % des patients. L'incidence de la FPI augmente avec l'âge, la maladie apparaissant typiquement de manière insidieuse au cours de la 6^e et de la 7^e décennie de vie. La FPI apparaît rarement avant l'âge de 50 ans : les patients les plus jeunes sont plus susceptibles d'exprimer quelques années suivant le diagnostic des manifestations de connectivite, cette dernière étant infraclinique au moment de l'apparition de la PID ; les jeunes patients peuvent aussi être porteurs d'une FPI familiale / mutations des gènes liés aux télomères ou aux protéines du surfactant.

Des facteurs de risque ont été identifiés, liés à l'environnement professionnel et extra-professionnel (exposition à la fumée de tabac, agriculture/élevage, oiseaux, coiffure, poussière végétale/animale, textile, métallique, de bois, moisissures, pierre/sable/silice, feux de bois), et à des comorbidités (diabète, reflux gastro-œsophagien). A l'échelle individuelle, le rôle de ces facteurs de risque est souvent incertain. Il existe également des facteurs de risque génétiques. La cause de la maladie reste inconnue.

2.2 Classification

Au sein des PID, la FPI appartient au groupe des PID idiopathiques, c'est-à-dire de cause inconnue, que l'on distingue d'autres groupes bien identifiés comme les PID auto-immunes, les pneumopathies d'hypersensibilité, etc. (**Figure 1**). Une classification étiologique des PID figure en [annexe 3](#).

Figure 1. Classification des PID



3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de FPI. La prise en charge des formes familiales et génétiques de fibrose pulmonaire fera l'objet d'un PNDS spécifique.

Les fibroses pulmonaires liées à d'autres maladies (connectivites, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie interstitielle non spécifique, fibrose pulmonaire inclassable, pneumoconiose, etc.) sont incluses dans la démarche diagnostique mais leur prise en charge n'est pas détaillée dans ce PNDS.

Le PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son

patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de FPI. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du réseau français OrphaLung des maladies pulmonaires rares (www.maladies-pulmonaires-rares.fr).

4 Diagnostic et évaluation initiale

4.1 Objectifs

Les objectifs du diagnostic et de l'évaluation initiale d'une FPI sont de :

- Détecter la FPI et confirmer son diagnostic ;
- Éliminer les autres causes de fibrose pulmonaire ;
- Évaluer la sévérité de la maladie sur la combinaison de critères cliniques et paracliniques ;
- Évaluer les conséquences psychologiques et socioprofessionnelles de la maladie ;
- Évaluer les comorbidités associées à la maladie.

4.2 Professionnels impliqués

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, les chercheurs et les patients désireux de s'informer sur ces structures sont invités à consulter le site Internet « www.maladies-pulmonaires-rares.fr/ ». Ce réseau s'intègre dans la filière de santé des maladies respiratoires rares « RespiFIL » (respifil.fr), dédiée aux maladies respiratoires rares, qui réunit trois centres de référence et leurs centres de compétence : le centre de référence RespiRare pour les maladies respiratoires rares, le centre de référence OrphaLung pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte et le centre de référence PulmoTension pour l'hypertension pulmonaire.

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires, et doivent être effectués de préférence au sein d'un centre de référence (coordonnateur, constitutifs) ou d'un centre de compétence régional, ou d'une structure hospitalière ayant une expérience des PID et disposant d'une discussion multidisciplinaire dédiée à ces maladies. Le bilan initial est réalisé dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle, d'une hospitalisation de jour ou de semaine et/ou lors de consultations. Il fait intervenir les professionnels suivants :

- Pneumologue spécialiste des PID
- Radiologue expérimenté en PID
- Anatomopathologiste expérimenté en PID

L'intervention des professionnels suivants est également souhaitable suivant les cas :

- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du dossier : chirurgien thoracique, médecin interniste, rhumatologue, dermatologue, cardiologue, spécialiste de pathologie professionnelle ou de soins palliatifs
- Le médecin généraliste
- L'infirmier(ère) de pratique avancée (IPA) formée à la prise en charge des maladies respiratoires chroniques dans le cadre d'un protocole de collaboration et de soins (parcours organisé)
- L'infirmier(ère) référent(e) au sein du centre ou infirmier(ère) de coordination
- Un(e) kinésithérapeute et/ou éducateur(trice) en activité physique adaptée
- Un(e) diététicien(ne)
- Un(e) psychologue
- Un(e) assistant(e) social(e)
- Un(e) pharmacien(ne)

Il est recommandé que les cas difficiles soient adressés, selon leur proximité, à un centre de référence ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares.

4.3 Suspicion du diagnostic

4.3.1 Circonstances de découverte

Le diagnostic de la 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 (en région postérieure et sous-axillaire) et/ou un hippocratisme digital, ce tableau survenant de façon inexplicite, en l'absence de signes d'appel qui permettraient d'orienter le diagnostic vers une maladie systémique.

Chacun de ces signes peut survenir isolément. Plus rarement, la maladie est révélée par une exacerbation aiguë inaugurale-

La FPI débute majoritairement après l'âge de 60 ans, avec une prédominance masculine (sexe-ratio de 1,5 à 1,7). Environ 70% des patients sont fumeurs ou anciens fumeurs. Les signes cliniques de la FPI ne sont pas spécifiques, et le diagnostic est souvent porté trop tardivement, retardant l'instauration d'un traitement, ce qui réduit son bénéfice à long terme.

Parfois, la maladie est mise en évidence à la suite de la découverte fortuite d'un syndrome interstitiel sur une imagerie réalisée pour une autre indication (ex : scanner coronaire, ou abdominal).

4.3.2 Signes cliniques

La présentation initiale associe une dyspnée d'effort d'installation progressive et une toux non productive ; les râles crépitants secs bilatéraux (reproduisant le bruit du « velcro », râles velcro) sont quasiment constants et précoces, et associés aux signes radiologiques de fibrose. Un hippocratisme digital est présent dans près de 50 % des cas mais manque de spécificité. Un amaigrissement ou une altération de l'état général sont plus rares et de mauvais pronostic. 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 peut être présente à un stade avancé, notamment en cas d'emphysème associé. À ce stade, la réalisation d'une imagerie thoracique (radiographie pulmonaire ou scanner thoracique) permet de confirmer la suspicion de PID.

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 :

- Âge supérieur à 60 ans
- Râles crépitants secs inspiratoires aux deux bases
- Aspect inexpliqué de fibrose pulmonaire bilatérale à la radiographie ou au scanner thoracique

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.

4.4 Confirmation du diagnostic

4.4.1 Conduite du diagnostic

Selon la définition internationale, le diagnostic positif de FPI repose sur la combinaison suivante de critères :

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

Et l'un des deux critères suivants :

2. Aspect de PIC au scanner

Ou

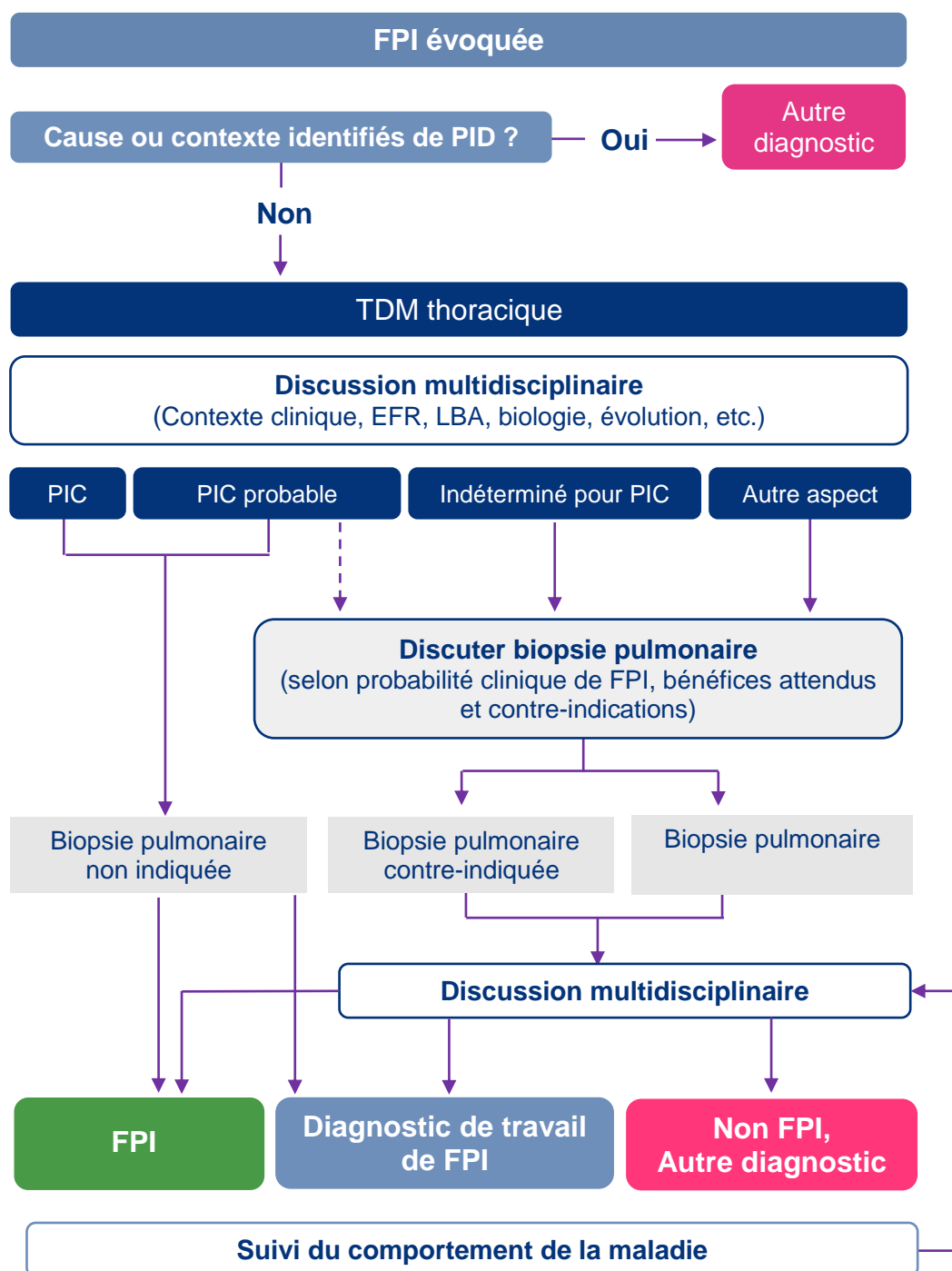
3. Combinaison d'aspects tomodensitométriques et histopathologiques présentés dans la **figure 17** montrant un aspect de PIC

En effet, la FPI est une PID fibrosante de cause inconnue, associée à un aspect radiologique et/ou histopathologique de PIC. Les éléments permettant de retenir un aspect de PIC au scanner ou sur la biopsie si elle est pratiquée, sont discutés dans les sections suivantes.

L'algorithme diagnostique est indiqué sur la **figure 2**. 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 en mode haute résolution montre un aspect de PIC. Cet examen et la qualité de sa réalisation sont donc essentiels.

Lorsqu'une biopsie pulmonaire est réalisée, le diagnostic de FPI est retenu selon une combinaison de l'aspect au scanner thoracique et de la biopsie pulmonaire montrant un aspect de PIC.

Figure 2. Algorithme diagnostique chez un patient suspect de FPI



EFR : exploration fonctionnelle respiratoire ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; TDM : tomodensitométrie.

Il est possible de proposer un diagnostic provisoire de FPI (dit « de travail ») à l’occasion d’une discussion multidisciplinaire (DMD) pour les patients n’ayant pas les critères diagnostiques, ou d’un diagnostic de travail de « non-FPI » ou d’une autre entité, ce qui permet d’orienter les décisions thérapeutiques (voir [paragraphe 4.4.9.](#)).

4.4.2 Scanner thoracique

➤ *Recommandations techniques*

Le scanner thoracique en mode 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 1**. Le diagnostic radiologique de FPI repose essentiellement sur les images obtenues par tomodensitométrie 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.

Tableau 1. Recommandations techniques pour un bilan initial de PID

| |
|---|
| 1. Examen sans injection de produit de contraste |
| 2. Acquisition volumique du thorax avec sélection des paramètres suivants <ul style="list-style-type: none">• Collimation inframillimétrique• Temps de rotation le plus court• Pitch le plus élevé• Adaptation du kilovoltage et milliampérage au morphotype du patient :<ul style="list-style-type: none">○ Classiquement : 120 kV et ≤ 240 mAs○ Bas kilovoltage avec ajustement du milliampérage chez les patients minces• Utilisation des techniques permettant de réduire les doses d'irradiation à l'acquisition (modulation automatisée du milliampérage) |
| 3. Reconstruction de coupes fines (≤ 1,5 mm) <ul style="list-style-type: none">• Coupes contiguës ou chevauchées• Utilisation d'algorithmes de haute fréquence spatiale• Utilisation d'algorithmes de reconstruction itérative ou en utilisant l'intelligence artificielle |
| 4. Nombre d'acquisitions <ul style="list-style-type: none">• Décubitus : fin d'inspiration profonde (volumique)• Décubitus (conseillé) : expiration (volumique ou séquentielle)• Procubitus (si nécessaire) : fin d'inspiration (volumique ou séquentielle) |
| 5. Recommandations dosimétriques <ul style="list-style-type: none">• 1-3 mSv (examens à dose « réduite »)• Proscrire les examens « ultra-basse dose » (< 1 mSv) |

➤ *Signes cardinaux de FPI au scanner thoracique*

Au cours de la FPI, le scanner thoracique montre un aspect en rayon de miel, des bronchectasies ou des bronchiolectasies de traction, des réticulations fines, et parfois des opacités en verre dépoli (non prédominantes).

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. Le rayon de miel 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 bronchioectasies de traction. Il faut s'aider des reconstructions en coupes sagittales.

Les bronchectasies et les bronchioectasies de traction sont un aspect-clé de la fibrose pulmonaire dont l'image varie d'une irrégularité discrète des parois des bronches/bronchioles à des dilatations pseudo-variqueuses marquées. Au cours de la FPI, elles sont périphériques/sous-pleurales, et associées à des kystes en rayon de miel.

Les opacités en verre dépoli sont définies par une augmentation de la densité pulmonaire avec préservation de la visibilité des parois bronchiques et vasculaires. Des opacités en verre dépoli superposées à un aspect finement réticulé (« verre dépoli avec texture ») et à des bronchectasies/bronchioectasies témoignent d'une fibrose et peuvent être observées au cours de la FPI.

➤ *Classification des aspects tomодensitométriques*

Les images observées au scanner sont classées en quatre catégories distinctes (**Tableau 2**), dénommées « aspect de PIC », « aspect de PIC probable », « aspect indéterminé pour la PIC », et « aspect évocateur d'un autre diagnostic ». Les termes « aspect de », « motif de », ou « patron de » sont synonymes (*pattern* en anglais).

Dans environ 50 % des cas de FPI, le scanner montre un aspect caractéristique dit « aspect de PIC », qui permet 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. Lorsque l'aspect radiologique est celui de « PIC probable », le diagnostic de FPI peut également être retenu en DMD si le contexte clinique est évocateur. La FPI peut parfois prendre des aspects atypiques au scanner (« aspect indéterminé pour la PIC » ou « aspect évocateur d'un autre diagnostic ») ; le diagnostic ne peut alors pas être affirmé avec certitude sans biopsie pulmonaire.

Tableau 2. Classification des aspects observés au scanner thoracique de haute résolution

| 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) Distribution souvent hétérogène, parfois diffuse, peut être asymétrique | Prédominance sous pleurale et basale ; distribution souvent hétérogène | Prédominance sous pleurale et basale | Éléments suggérant un autre diagnostic, incluant : <ul style="list-style-type: none"> • Kystes • Aspect prononcé en mosaïque ou en 3 densités • Opacités en verre dépoli prédominantes • Micronodules diffus • Nodules centrolobulaires • Nodules • Condensations • Distribution prédominante : <ul style="list-style-type: none"> -péribronchovasculaire -périlymphatique -région supérieure ou moyenne des poumons |
| Rayon de miel avec ou sans bronchectasies et bronchiolectasies de traction périphériques | Aspect réticulaire avec bronchectasies ou bronchiolectasies périphériques de traction Opacités en verre dépoli possibles en faible proportion | Réticulations discrètes ; opacités en verre dépoli légères ou distorsion peuvent être présentes (« aspect de PIC précoce ») Aspect et/ou distribution de la fibrose ne suggérant aucune cause précise (« aspect réellement indéterminé ») | <ul style="list-style-type: none"> • Plaques pleurales (évoquer une asbestose) • Dilatation de l'œsophage (évoquer une connectivite) • Érosions claviculaires distales (envisager une polyarthrite rhumatoïde) • Adénomégalies importantes (envisager d'autres causes) • Épanchements pleuraux, épaissements pleuraux (envisager une connectivite ou une PID médicamenteuse) |

Il est à noter que la reproductibilité entre radiologues de l'identification des aspects radiologiques est modérée.

▪ Aspect de PIC

L'image en rayon de miel est caractéristique de « l'aspect de PIC » (ou PIC certaine) et sa présence est indispensable (mais non suffisante) pour en affirmer le diagnostic (**Figure 3**). Elle est associée ou non à des bronchectasies ou bronchiolectasies de traction périphériques. La PIC prédomine dans les régions sous-pleurales et basales (**Figure 4**), même si une atteinte moindre des lobes supérieurs est habituelle. La distribution cranio-caudale des lésions apparaît relativement uniforme dans certains cas.

Figure 3. Scanner thoracique montrant un aspect de PIC (fenêtre parenchymateuse, coupe axiale)

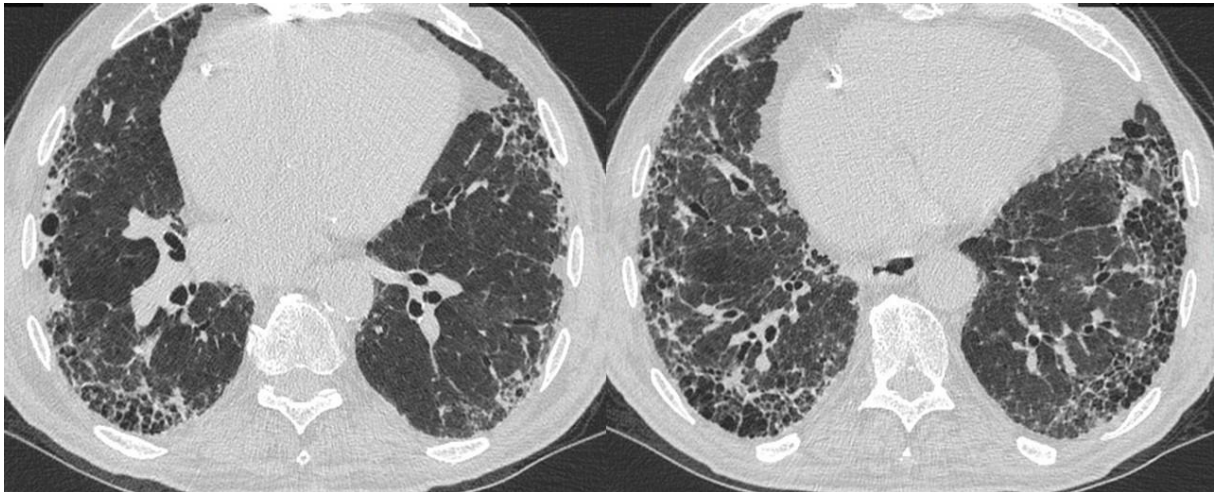


Figure 4. Scanner thoracique montrant un aspect de PIC (fenêtre parenchymateuse, coupe sagittale)



L'atteinte peut être asymétrique jusque dans 25 % des cas et la PIC peut être associée à des adénopathies médiastinales, de mauvais pronostic. 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. Un aspect de fibro-élastose pleuro-parenchymateuse des sommets est parfois présent (avec épaissement pleural, condensations sous-pleurales, bronchectasies de traction).

Un aspect tomodensitométrique de PIC, incluant un aspect en rayon de miel, est suffisant pour établir le diagnostic de FPI dans un contexte clinique approprié (maladie idiopathique), après élimination des autres causes de PIC.

- Aspect de PIC probable

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. La présence de bronchiolectasies périphériques est indispensable (mais non suffisante) pour parler d'aspect de PIC probable sur le scanner (Figures 5 - 9). Des opacités en verre dépoli peuvent être observées, mais elles ne sont pas au premier plan, et se trouvent dans les mêmes territoires que les réticulations et les bronchectasies. Il n'y a pas d'aspect en rayon de miel.

Figure 5. Scanner thoracique montrant un aspect de PIC probable (fenêtre parenchymateuse, coupe axiale)

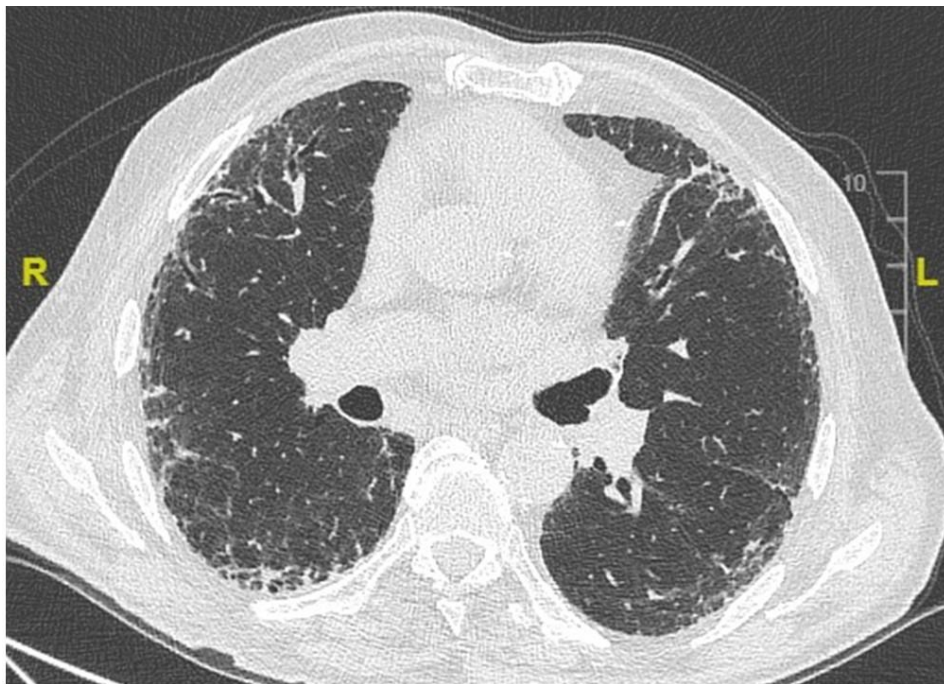


Figure 6. Scanner thoracique montrant un aspect de PIC probable (fenêtre parenchymateuse, coupe axiale)



Figure 7. Scanner thoracique montrant un aspect de PIC probable (fenêtre parenchymateuse, coupe axiale)



Figure 8. Scanner thoracique montrant un aspect de PIC probable (fenêtre parenchymateuse, coupe sagittale)

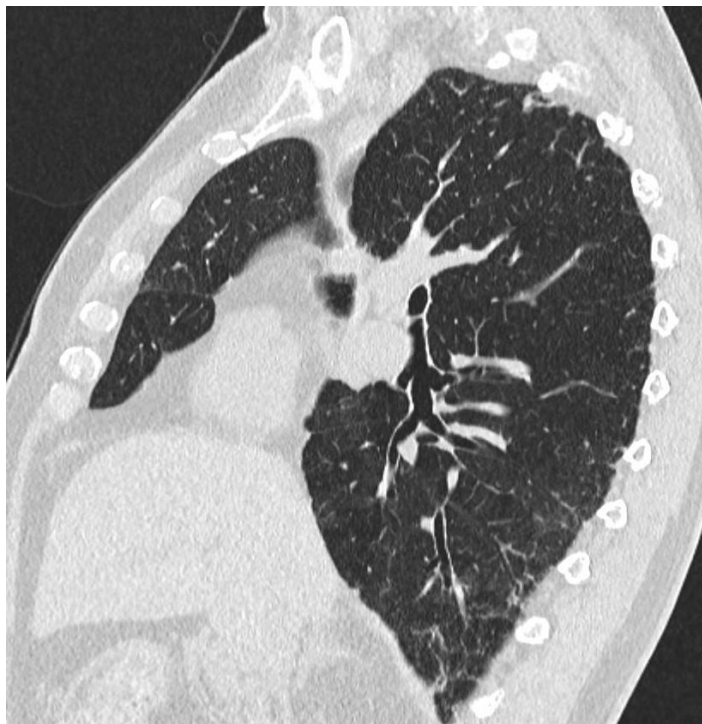


Figure 9. Scanner thoracique montrant un aspect de PIC probable (fenêtre parenchymateuse, coupe sagittale ; post-traitement en projection minimale d'intensité mettant en évidence des bronchiolectasies par traction)



Le diagnostic final sera celui de FPI chez la grande majorité des patients ayant un aspect radiologique de « PIC probable », une fois les autres critères pris en compte.

- Aspect indéterminé pour la PIC

Des aspects radiologiques atypiques sont observés chez environ 30 % des sujets ayant pourtant un aspect de PIC à l'histopathologie. C'est pourquoi les images tomodensitométriques qui montrent une fibrose non associée aux critères de PIC, et sans signes faisant explicitement évoquer un autre diagnostic, doivent être classées dans la catégorie des aspects indéterminés. Il peut s'agir par exemple d'une distribution des lésions sans prédominance sous-pleurale et sans gradient cranio-caudal, ou de la coexistence chez un même patient de plusieurs aspects différents.

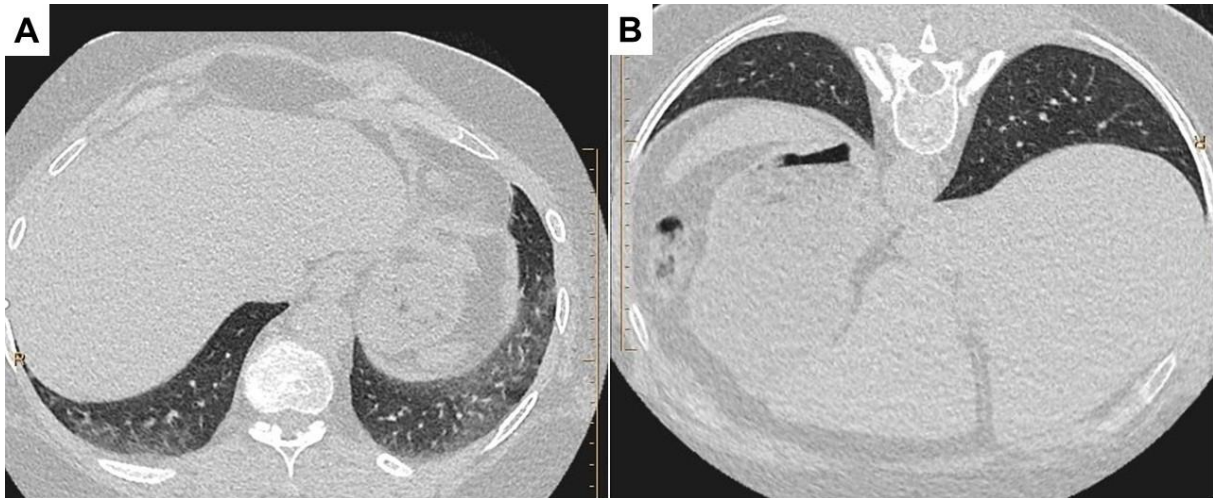
La catégorie indéterminée pour la PIC inclut aussi un sous-groupe de patients chez qui le scanner montre de discrètes réticulations sous-pleurales très limitées, sans signes certains de fibrose, faisant suspecter une PIC débutante (**Figure 10**).

Figure 10. Scanner thoracique montrant un aspect indéterminé pour la PIC et évoquant une PIC débutante (fenêtre parenchymateuse, coupe axiale)



Dans cette situation, il faut vérifier sur les acquisitions en procubitus et en apnée inspiratoire maximale que les opacités sous-pleurales ne représentent pas des opacités gravito-dépendantes (**Figure 11**). L'aspect indéterminé pour la PIC doit être distingué des anomalies interstitielles pulmonaires de signification indéterminée, de découverte fortuite, et ne correspondant pas à une PID au sens clinique.

Figure 11. Scanner thoracique montrant des opacités sous-pleurales gravito-dépendantes (fenêtre parenchymateuse). A : en décubitus dorsal ; B : en procubitus.



- 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 (**Tableau 2**). Il s'agit par exemple d'images associant trois niveaux de densité, qui suggèrent fortement une pneumopathie d'hypersensibilité (**Figure 12**), d'une rétraction fibreuse des hiles vers la région postéro-supérieure évocatrice de sarcoïdose (**Figure 13**), d'opacités étendues en verre dépoli épargnant les zones sous-pleurales, évocatrices de pneumopathie interstitielle non spécifique fibrosante (**Figure 14**), ou d'un épaissement pleural et de condensations sous-pleurales des sommets évocateurs d'une fibro-élastose pleuro-parenchymateuse pulmonaire (**Figure 15**). Ces aspects sont évocateurs d'un diagnostic autre que celui de FPI.

Figure 12. Scanner thoracique montrant des bronchectasies (flèches noires pleines) et une distorsion parenchymateuse témoignant de fibrose, associées à un aspect à trois niveaux de densité avec lobules secondaires hypodenses (flèche blanche), lobules en verre dépoli (flèche noire pointillée) et zones de densité normale (flèche blanche pointillée), au cours d'une forme fibreuse de pneumopathie d'hypersensibilité (fenêtre parenchymateuse, coupe axiale).

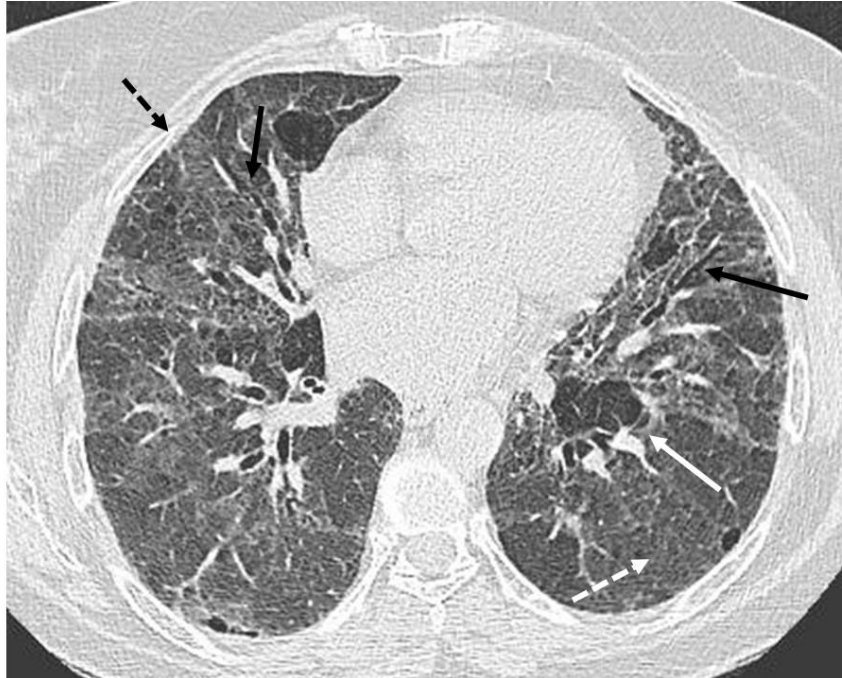


Figure 13. Scanner thoracique montrant des bronchectasies postérieures des lobes supérieurs avec rétraction vers la région postéro-supérieure au cours d'une sarcoïdose de stade IV (fenêtre parenchymateuse, coupe axiale au niveau de la carène).



Figure 14. Scanner thoracique montrant des opacités étendues en verre dépoli au cours d'une pneumopathie interstitielle non spécifique fibrosante (fenêtre parenchymateuse, coupe axiale)

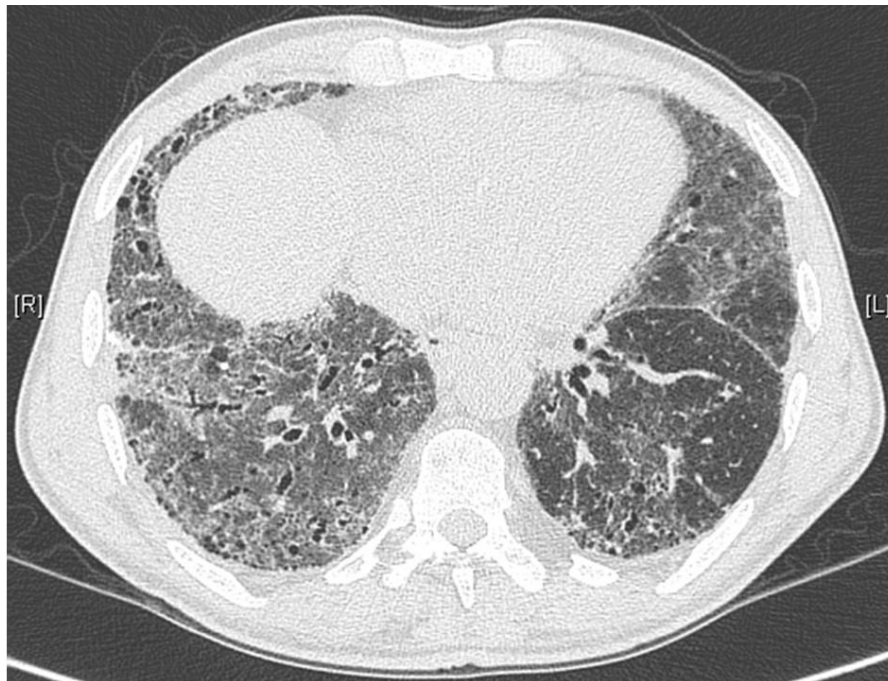
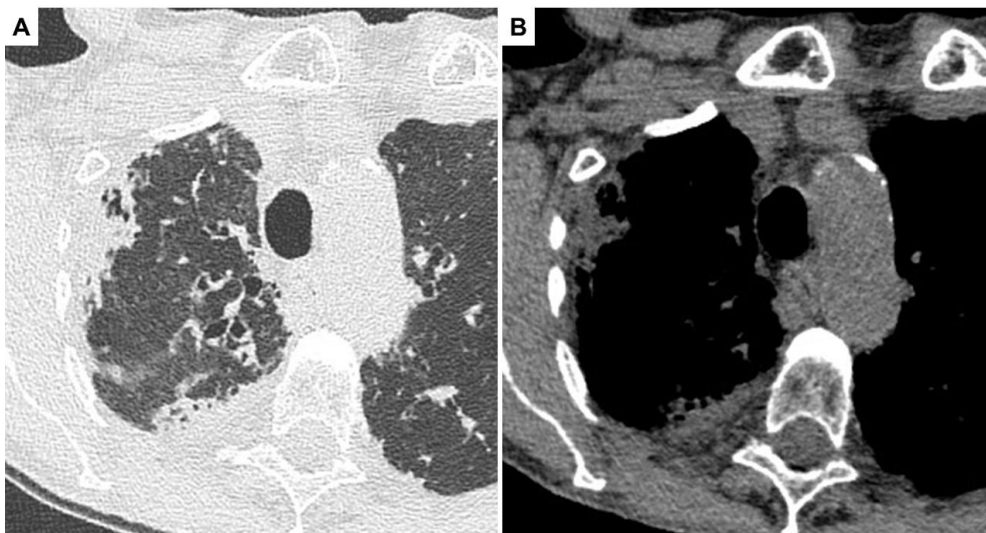


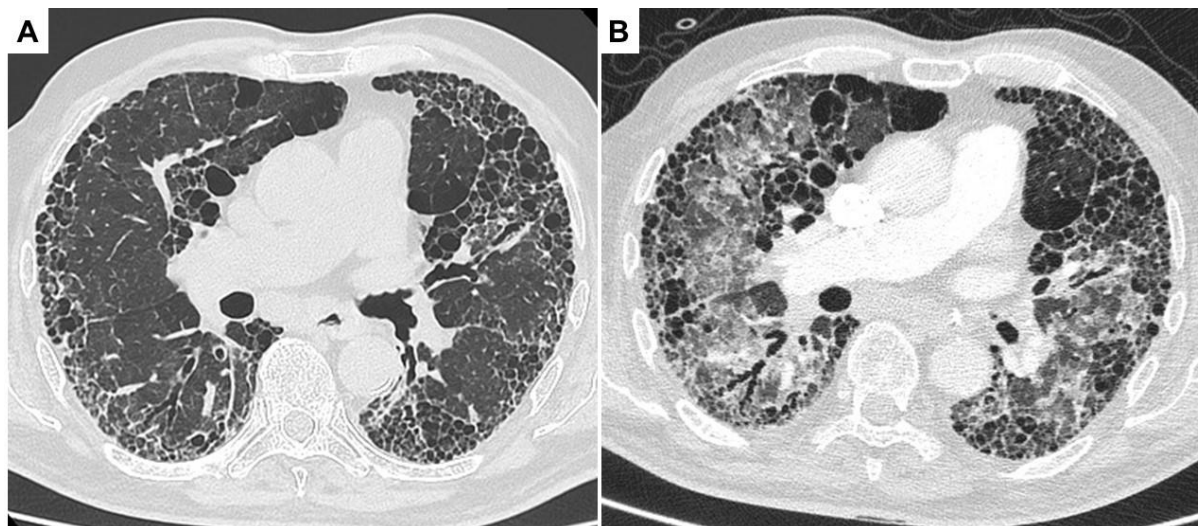
Figure 15. Scanner thoracique en coupe axiale montrant un épaissement pleural et de condensations sous-pleurales des sommets au cours d'une fibro-élastose pleuro-parenchymateuse pulmonaire A : fenêtre parenchymateuse ; B : fenêtre médiastinale.



- Aspect tomодensitométrique associé aux exacerbations aiguës

Lors d'exacerbations aiguës, le scanner montre des images d'opacités en verre dépoli bilatérales, éventuellement associées à des condensations surajoutées aux images antérieures de PIC (**Figure 16**).

Figure 16. Scanner thoracique (fenêtre parenchymateuse) chez un patient présentant une FPI. A : en état stable, aspect de pneumopathie interstitielle commune montrant un aspect en rayon de miel, des réticulations, et des bronchectasies par traction ; B : deux mois plus tard, à l'occasion d'une exacerbation aiguë de FPI (idiopathique), opacités en verre dépoli surajoutées à l'aspect de pneumopathie interstitielle commune.



4.4.3 Bilan biologique

➤ *Bilan biologique à la recherche d'une connectivite*

Le diagnostic de FPI exige l'exclusion des autres causes possibles de PID, notamment les connectivites, d'autant plus s'il s'agit d'une femme et/ou d'un sujet âgé de moins de 50 ans. Seuls quelques biomarqueurs sont à rechercher systématiquement (cf. **Tableau 3**), les autres dosages étant réalisés au cas par cas en fonction de l'orientation clinique, ou s'il existe des anticorps anti-nucléaires (ex : suspicion de sclérodémie systémique ou de vascularite).

Tableau 3. Principaux examens complémentaires biologiques utiles lors du diagnostic de FPI

| | |
|--|--|
| Systématiques | <ul style="list-style-type: none"> • Numération formule sanguine • Créatininémie • Transaminases, gamma-glutamyltransférase, phosphatases alcalines • Anticorps anti-nucléaires • Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés • Facteur rhumatoïde • ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) |
| Si nécessaire selon le contexte | <ul style="list-style-type: none"> • Protéine C-réactive • Autoanticorps associés à la sclérodémie systémique, aux myosites autoimmunes, ou au syndrome de Gougerot-Sjögren • Précipitines si suspicion d'exposition antigénique • Créatine phosphokinase • Electrophorèse des protéines |

L'avis d'un spécialiste des connectivites (p.ex. interniste, rhumatologue, dermatologue) est demandé devant des signes d'appel cliniques, biologiques ou de caractéristiques atypiques pour une FPI (p.ex. sexe féminin, âge < 60 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 différée lors 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 l'association possible de la FPI avec une vascularite à ANCA (polyangéite microscopique).

➤ *Autres*

Il n'y a pas de biomarqueur validé pour le diagnostic positif, différentiel, ou pronostique de la FPI.

Le bilan biologique comporte des éléments destinés à détecter un syndrome inflammatoire, une atteinte extra-respiratoire, voire une téloméropathie : numération formule sanguine, volume globulaire moyen, créatininémie, bilan hépatique. La recherche de précipitines est justifiée s'il existe une exposition à des antigènes organiques ou une suspicion de pneumopathie d'hypersensibilité. La recherche d'agents infectieux par lavage bronchoalvéolaire est justifiée en cas de doute pour une infection. La recherche d'une pathologie lymphoproliférative (électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines, immunofixation urinaire, cryoglobulinémie, dosage des immunoglobulines G4) est justifiée en cas de présentation faisant suspecter une PID autre qu'une FPI.

4.4.4 Lavage broncho-alvéolaire

➤ *Conditions de réalisation*

Pour être interprétable, la technique du lavage broncho-alvéolaire doit suivre les recommandations internationales (voir [Annexe 4](#)). Il faut respecter les contre-indications et éviter de pratiquer le lavage broncho-alvéolaire si l'état respiratoire du sujet ne le permet pas.

➤ *Indications*

L'apport diagnostique du lavage broncho-alvéolaire est surtout important lorsque la présentation radiologique n'est pas celle d'une PIC, si une pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante est envisagée, en cas d'exposition environnementale significative, ou en cas d'exposition à l'amiante pour une étude minéralogique. En revanche, les risques dépassent le bénéfice escompté en cas d'aspect de PIC au scanner. Un taux de lymphocytes supérieur à 20-30 % est un argument contre le diagnostic de FPI. Le rapport CD4/CD8, dont la rentabilité diagnostique est faible, n'est pas utile pour le diagnostic de FPI.

Un lavage broncho-alvéolaire est réalisé en cas de PID chronique, si l'aspect radiologique n'est pas celui d'une PIC, et si le risque de sa réalisation est estimé faible.

➤ Résultats

L'examen montre, au cours de la FPI, une hypercellularité avec augmentation des polynucléaires neutrophiles (> 3 %), voire des polynucléaires éosinophiles (> 1 %, mais habituellement inférieurs au taux des neutrophiles) (**Tableau 4**). Un profil lymphocytaire (> 20-30 %) fait évoquer un autre diagnostic que celui de FPI : sarcoïdose, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie interstitielle non spécifique, connectivite, pneumopathie médicamenteuse ou radique, maladie lymphoproliférative, pneumopathie organisée.

Tableau 4. Lavage broncho-alvéolaire : proportion moyenne des populations cellulaires observées chez les sujets sains et chez les patients atteints de FPI

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

* En valeur absolue, le nombre de macrophages dans le lavage broncho-alvéolaire est normal ou augmenté chez les patients atteints de FPI ; du fait de la formule différentielle (augmentation principalement des polynucléaires neutrophiles), le pourcentage de macrophages peut être diminué.

4.4.5 Biopsie pulmonaire

➤ Indications

Le diagnostic de FPI peut être porté en présence d'une présentation radiologique de PIC et/ou d'un aspect histopathologique de PIC, et dans un contexte idiopathique. Lorsque l'aspect radiologique n'est pas celui de PIC, le diagnostic de FPI n'est certain que si la combinaison en discussion multidisciplinaire (DMD) de l'aspect radiologique et de l'aspect histopathologique est celui d'une PIC.

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 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 envisagée si ces conditions ne sont pas réunies. 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.

La décision de proposer une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale est laissée à l'appréciation du clinicien à l'issue de la DMD, en tenant compte de l'évaluation du risque éventuel de la biopsie et des conséquences thérapeutiques éventuelles. Les risques peuvent dépasser les bénéfices de la biopsie 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.

➤ *Contre-indications à la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale*

Les principales contre-indications habituelles à la biopsie pulmonaire sont énoncées au **tableau 5**, sauf cas particulier après décision en DMD. Elle ne doit pas être réalisée en situation d'urgence chez un patient présentant une PID évolutive ni après 75 ans.

Tableau 5. Principales contre-indications à la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale

- Âge physiologique > 75 ans
- Aggravation rapide de la maladie
- Faible réserve respiratoire (CVF < 60-70 %, DLco < 35-40 %)
- Oxygénothérapie de longue durée
- Hypertension pulmonaire
- Comorbidités importantes ou multiples
- Immunodépression

Le risque est relativement faible si la maladie est peu évoluée et si l'on exclut les biopsies pulmonaires réalisées en urgence ou à l'occasion d'une aggravation rapide de la maladie. La mortalité associée au geste dépend de l'expérience du centre opérateur et de la sélection des patients (en moyenne 1,7 %). Les complications observées incluent les exacerbations (en 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 %).

➤ *Conditions de réalisation de la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale*

La biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale sous thoracoscopie est la méthode de référence chez les patients qui peuvent tolérer une ventilation monopulmonaire. La biopsie pulmonaire par thorcotomie chirurgicale n'est plus pratiquée.

La biopsie pulmonaire doit être réalisée et analysée par une équipe expérimentée (pneumologue expérimenté en PID, chirurgien thoracique, anatomopathologiste thoracique). Les sites de la biopsie sont discutés au préalable avec le chirurgien. 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 aspects discordants. Il est préférable d'éviter si possible de biopsier les pointes de la lingula et du lobe moyen, ou des zones de destruction avancée en rayon de miel.

➤ *Rentabilité de la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale*

La biopsie pulmonaire 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.

Les prélèvements obtenus par biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale sont exploitables dans près de 100 % des cas, et permettent de poser un diagnostic précis dans 88 % des cas en

moyenne ; le résultat est jugé inclassable dans une minorité de cas (12 %). Elle permet d'identifier de nombreuses autres étiologies potentiellement traitables de PID. 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, d'éviter les traitements délétères (corticoïdes oraux à dose élevée, immunosuppresseurs), et de débiter un traitement adapté à la cause.

➤ **Biopsie pulmonaire transbronchique à la pince**

Les biopsies pulmonaires transbronchiques à la pince pendant une bronchoscopie souple ne sont pas recommandées pour porter le diagnostic de FPI.

➤ **Cryobiopsie pulmonaire transbronchique**

La cryobiopsie pulmonaire transbronchique est une alternative minimalement invasive à la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, avec des indications comparables. Les complications incluent les pneumothorax et les hémorragies endobronchiques modérées à sévères, qui concernent environ 10 % et 4,9 % des patients, respectivement. La mortalité à 30-60 jours serait de 0,7 %. Tout comme la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, cette intervention présente un risque d'exacerbation de FPI.

Les contre-indications de la technique sont indiquées dans le **tableau 6**. Elles sont centrées sur la prévention du risque hémorragique. Cette technique pourrait être associée à un taux d'échecs accru en cas d'obésité sévère (indice de masse corporelle > 35). L'examen ne devrait pas être réalisé en présence d'une progression rapide de la maladie ou d'un haut risque d'exacerbation.

Tableau 6. Cryobiopsie pulmonaire transbronchique : contre-indications formelles et relatives

| | |
|---|--|
| Formelles : haut risque hémorragique | <ul style="list-style-type: none"> • Anomalies de la coagulation • Thrombopénie profonde (plaquettes < 50 x 10⁹/l) • Traitement par agents anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires (clopidogrel et autres thiényridines) |
| Relatives | <ul style="list-style-type: none"> • Traitement en cours par aspirine (l'aspirine doit être arrêté 5 à 7 jours avant le geste) • Hypertension pulmonaire (pression artérielle pulmonaire systolique > 50 mm Hg à l'échographie) • Altération fonctionnelle respiratoire sévère (CVF < 50 % et/ou DLco < 35 % des valeurs théoriques) |

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.

Le rendement diagnostique moyen de la cryobiopsie pulmonaire transbronchique pour l'évaluation des PID dans un centre expérimenté serait de l'ordre de 80 %. Les résultats d'analyse des fragments prélevés seraient assez bien corrélés aux analyses de ceux prélevés par biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, surtout en cas de suspicion de FPI.

Pour l'instant, la pratique des cryobiopsies est réservée aux centres expérimentés, ayant notamment appris à gérer ses complications potentielles.

Une biopsie pulmonaire est envisagée chez les patients pour lesquels il persiste une incertitude importante sur le diagnostic de FPI au terme de la discussion multidisciplinaire, en particulier en l'absence d'un aspect de PIC (ou de PIC probable) sur le scanner thoracique, et si l'on anticipe des conséquences sur la prise en charge.

La décision de proposer une biopsie pulmonaire est prise dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire dédiée aux PID après évaluation du risque opératoire, notamment selon l'âge, le retentissement fonctionnel de la maladie, les comorbidités, et l'évolutivité de la PID.

La biopsie pulmonaire est réalisée en centre spécialisé par méthode vidéo-chirurgicale, ou éventuellement par cryobiopsie dans certains centres.

➤ *Critères histopathologiques de PIC*

L'aspect histopathologique caractéristique de PIC (**Tableau 7**) est la présence, à l'examen microscopique à faible grossissement, de plages disséminées (éparses) d'une fibrose dense collagène 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 (fibrose jeune évolutive représentée par des foyers fibroblastiques). Certains aspects histopathologiques caractéristiques peuvent contribuer à affirmer ou à exclure certains diagnostics différentiels.

Le diagnostic histopathologique de PIC doit être porté par un anatomopathologiste expert dans le domaine des PID. L'analyse de la biopsie doit être confrontée aux données du bilan clinique, radiologique et biologique au cours de la discussion multidisciplinaire.

Lorsqu'elle est réalisée, la biopsie pulmonaire est analysée et décrite selon les catégories présentées dans le **tableau 7**.

Tableau 7. Pneumopathie interstitielle commune : critères histopathologiques

| Aspect de PIC | Aspect de PIC probable | Aspect indéterminé pour la PIC | Aspect évocateur d'un autre diagnostic |
|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Fibrose dense avec destruction architecturale (cicatrice et/ou rayon de miel) Distribution prédominante de la fibrose en sous-pleural et/ou paraseptal Atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose (alternance de zones saines et pathologiques) Foyers fibroblastiques Absence d'aspect suggérant un autre diagnostic | <ul style="list-style-type: none"> Présence de certaines anomalies histologiques de la colonne 1 mais dont l'importance ne permet pas un diagnostic certain de PIC/FPI <p>Et</p> <ul style="list-style-type: none"> Absence d'aspect suggérant un autre diagnostic <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> Rayon de miel uniquement | <ul style="list-style-type: none"> 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* Présence d'anomalies histologiques de la colonne 1 mais avec des aspects suggérant un autre diagnostic† | <ul style="list-style-type: none"> Autres aspects histologiques caractéristiques des PII (e.g., absence de foyers fibroblastiques, fibrose lâche) dans toutes les biopsies Aspects histologiques en faveur d'autres maladies (PHS, histiocytose à cellules de Langherans, sarcoïdose, LAM) |

*Granulomes, membranes hyalines (différentes de celles associées aux exacerbations aiguës de la FPI, qui peuvent révéler la maladie chez certains patients), atteintes bronchiolocentriques importantes, zones d'inflammation interstitielle dénuées 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 des rayons 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.

➤ Synthèse diagnostique

Lorsqu'une biopsie pulmonaire est réalisée, la synthèse des données radiologiques et histopathologiques est conduite en discussion multidisciplinaire (DMD) en s'aidant de la **figure 17**. Certaines situations complexes ne peuvent pas être résumées sur la figure et doivent impérativement être discutées en DMD.

Figure 17. FPI : diagnostic de synthèse (après exclusion d'une cause de fibrose)

| | | 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** | A discuter en DMD* | Non FPI | A discuter en DMD* |
| | Autre aspect | A discuter en DMD* | Non FPI*** | Non FPI*** | Non FPI | A discuter en DMD* |

DMD : discussion multidisciplinaire ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune.

*Probabilité faible de FPI ou PID inclassable, à évaluer selon probabilité clinique, et à ré-évaluer selon l'évolution.

**Si probabilité clinique élevée de FPI (dont homme > 60 ans ou femme > 70 ans), lavage broncho-alvéolaire compatible, et à ré-évaluer selon l'évolution.

***Il peut s'agir d'une fibrose pulmonaire inclassable.

4.4.6 Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

La spirométrie (permettant de mesurer la capacité vitale forcée [CVF]) et la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) sont indispensables pour évaluer la sévérité du retentissement fonctionnel et l'évolution de la FPI. Une mesure de la capacité pulmonaire totale par pléthysmographie ou dilution à l'hélium, une mesure de la saturation pulsée en oxygène, et si nécessaire une gazométrie artérielle en air au repos sont souvent réalisées lors de l'évaluation initiale puis au cours du suivi en fonction de l'évolution. Ces examens montrent un trouble ventilatoire restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale, associée à une diminution de la capacité vitale lente) qui peut être absent initialement et une diminution précoce de la DLco qui peut être la seule anomalie fonctionnelle. Une DLco basse (< 40 %) est un facteur prédictif de mortalité. À noter que le diagnostic de FPI (et donc sa prise en charge) est possible même si les EFR sont dans les normes.

La PaO₂ au repos est assez longtemps normale.

Le test de marche de 6 minutes (TM6) avec la mesure de la saturation pulsée en oxygène permet d'évaluer la tolérance à l'effort et de rechercher une désaturation à l'effort. La distance parcourue peut être rapportée à une valeur théorique. Une diminution de la distance parcourue (inférieure à une valeur médiane, qui est souvent de l'ordre de 250 mètres) et un nadir de SpO₂ < 88 % au cours du TM6 sont des facteurs de mauvais pronostic. Le test de marche de 6 minutes permet également de poser l'indication d'une oxygénothérapie de déambulation.

Le test de lever de chaise de 3 minutes a été proposé pour évaluer la capacité à l'effort, notamment lorsqu'un test de marche de 6 minutes n'est pas possible.

Une épreuve d'effort cardio-pulmonaire sur cyclo-ergomètre peut être réalisée. Elle permet d'évaluer le retentissement de la FPI sur la tolérance à l'effort par la mesure de la

consommation maximale d'oxygène (VO₂) et de la puissance maximale au pic de l'effort, et d'évaluer d'autres facteurs limitants à l'effort notamment cardiovasculaires ou musculaires. Le pic de VO₂ est un facteur pronostique dans la FPI.

4.4.7 Autres examens utiles

L'examen clinique et l'échographie cardiaque recherchent des comorbidités cardiovasculaires, fréquentes au cours de la FPI. Des examens à la recherche d'un reflux gastro-oesophagien et d'un syndrome d'apnées du sommeil sont conseillés en cas de symptômes évocateurs (**Tableau 8**).

Tableau 8. Examens utiles au moment du diagnostic de la FPI

| | |
|--------------------------|---|
| Systématiques | <ul style="list-style-type: none"> • Scanner thoracique en mode haute résolution volumique • Capacité vitale forcée, capacité de diffusion du monoxyde de carbone • ECG et échographie cardiaque avec Doppler |
| Si disponibles | <ul style="list-style-type: none"> • Test de marche de 6 minutes avec mesure de saturation pulsée en oxygène • Capacité pulmonaire totale |
| Si nécessaire | <ul style="list-style-type: none"> • Gazométrie artérielle en air au repos • Epreuve d'effort cardio-pulmonaire sur cyclo-ergomètre • Formule cytologique sur lavage broncho-alvéolaire • Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale ou cryobiopsie transbronchique |
| Selon le contexte | <ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'agents infectieux par lavage broncho-alvéolaire • Recherche de reflux gastro-œsophagien : endoscopie oesogastroduodénale, pH-métrie • Recherche de syndrome d'apnées du sommeil : polygraphie ventilatoire, polysomnographie • Analyse génétique |

4.4.8 Discussion multidisciplinaire (DMD)

Le diagnostic de FPI est le résultat d'une synthèse des aspects clinique, radiologique, fonctionnel respiratoire, et éventuellement histopathologique, et est porté à l'occasion d'une discussion multidisciplinaire. Celle-ci est réalisée en centre spécialisé, notamment dans les cas difficiles (centre de référence ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares [<http://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. Elle fait l'objet d'un compte-rendu qui peut être adressé au médecin traitant et aux différents médecins impliqués dans la prise en charge du malade atteint de FPI.

La discussion multidisciplinaire 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 récusés à tort et améliore la reproductibilité des décisions et l'évaluation pronostique des cas difficiles. La pertinence des décisions prises en discussion multidisciplinaire est étroitement dépendante du niveau d'expertise des participants.

Le diagnostic définitif de FPI intègre l'ensemble des données disponibles au cours d'une discussion multidisciplinaire qui fait intervenir pneumologues, radiologues et anatomopathologistes expérimentés dans le domaine des pneumopathies interstitielles diffuses (PID).

4.4.9 Concept de « diagnostic de travail »

Chez d'assez nombreux patients, on ne parvient pas d'emblée à une certitude diagnostique selon les critères internationaux en vigueur, alors même qu'une décision diagnostique et thérapeutique est nécessaire, notamment lorsque la biopsie serait en théorie utile mais qu'elle n'est pas réalisée ou qu'elle est contre-indiquée. Dans ce cas, il est proposé de parler de « diagnostic de travail » ou de « diagnostic provisoire » de FPI, s'il n'y a pas de diagnostic différentiel plus probable. Ce diagnostic peut être revu ultérieurement en fonction de l'évolution ou de données nouvelles.

4.4.10 Suivi du « comportement clinique de la maladie »

Lorsque le diagnostic initial de FPI n'est pas formel (diagnostic de travail de FPI), une information diagnostique importante est ajoutée par l'évolution de la maladie au cours du suivi. Le constat d'une aggravation irréversible augmente la probabilité du diagnostic de FPI.

4.5 Diagnostic différentiel

4.5.1 Exclure les causes identifiables

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

Des listes d'antigènes inhalés responsables de pneumopathie d'hypersensibilité et d'agents associés aux pneumopathies médicamenteuses peuvent être consultées sur Internet (voir <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/> ou <https://www.hplung.com/> ; et www.pneumotox.com). La recherche d'anticorps circulants spécifiques (précipitines) n'est faite que si l'on suspecte la responsabilité d'un antigène au cours de l'enquête clinique. Dans les autres cas, cette recherche est peu rentable et n'est pas recommandée.

Les diagnostics différentiels de la FPI sont évoqués sur les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, et de l'imagerie : il s'agit surtout de l'asbestose pulmonaire, et des formes fibrosantes de pneumopathies d'hypersensibilités (notamment aviaires et liées aux moisissures domestiques), qui sont liées à l'environnement. Il faut interroger le patient sur son cursus professionnel. Une évaluation par un conseiller médical en environnement intérieur ou un spécialiste de pathologie professionnelle est souvent utile.

Le diagnostic des maladies systémiques (connectivites et vascularites) repose principalement sur l'interrogatoire et l'examen clinique. L'examen attentif de la peau des mains et du visage, et la recherche d'un phénomène de Raynaud, d'arthralgies d'horaire inflammatoire, et de myalgies, sont particulièrement importants. Une PID peut révéler une polyarthrite rhumatoïde, une sclérodémie systémique, ou une myosite autoimmune par exemple. La réalisation d'un bilan biologique systématique est recommandée (dosage d'anticorps antinucléaires, anti-peptides cycliques citrullinés, facteur rhumatoïde, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) ; elle est complétée d'autres dosages au cas par cas en fonction de l'orientation clinique (voir [paragraphe 4.4.3](#)).

Un aspect de PIC au scanner ne préjuge pas du caractère idiopathique ou secondaire de la PID. Dans certains cas, les formes chroniques de pneumopathie d'hypersensibilité peuvent prendre un aspect de PIC indiscernable de celui d'une FPI. Les images à trois niveaux de densité, la présence de zones d'hypo-atténuation (voire de mosaïque) et de micronodules centrolobulaires, et l'absence de prédominance aux bases sont des éléments d'orientation en défaveur de la FPI.

Les causes médicamenteuses sont assez rarement en cause lorsqu'un aspect de PIC ou de PIC probable est observé au scanner (voir [pneumotox.com](#)) mais doivent être évoquées (exemple : amiodarone, bléomycine, nitrofurantoïne, etc, même si arrêtés parfois depuis longtemps) et discutées en DMD. Un test d'éviction peut s'avérer nécessaire en prenant garde aux conséquences d'un arrêt de traitement. L'identification éventuelle d'une cause de PID chronique exclut le diagnostic de FPI.

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

4.5.2 Pneumopathies interstitielles diffuses inclassables

Chez une proportion substantielle (estimée à 10-15 %) de patients atteints de PID, aucun diagnostic précis ne peut être retenu au décours du bilan et de la discussion multidisciplinaire. Les patients atteints de PID inclassables ont un pronostic intermédiaire entre celui des patients atteints de FPI et ceux ayant une autre PID idiopathique, leur taux de survie à deux ans étant estimé à 70-75 %.

4.6 Évaluation initiale du pronostic

Un certain nombre de facteurs sont associés à un pronostic défavorable : âge avancé, sexe masculin, index de masse corporelle < 25 kg/m², amaigrissement ≥ 5 % du poids corporel, DLco < 40 % de la valeur théorique, saturation pulsée en oxygène < 88 % au cours d'un test de marche de 6 minutes en air ambiant, étendue de l'aspect en rayon de miel sur le scanner thoracique, présence d'adénopathies médiastinales (≥ 10 mm) au scanner, présence d'une hypertension pulmonaire pré-capillaire.

Le pronostic vital à 1, 2 et 3 ans peut être estimé 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 (voir [Annexe 5](#)) (<http://www.acponline.org/journals/annals/extras/gap/>). 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. Ce score peut être utile pour évaluer l'indication de la transplantation pulmonaire.

4.7 Annonce du diagnostic et information au patient

L'annonce diagnostique doit être réalisée au cours d'une consultation d'annonce dédiée, au terme du bilan initial dans un centre spécialisé, i.e. disposant d'une discussion multidisciplinaire dédiée aux PID. Les acteurs impliqués dans l'annonce diagnostique sont le spécialiste de la FPI ainsi que, si possible, l'infirmier(ère) et le/la psychologue du centre. Le patient est accompagné si possible de ses proches (son aidant, sa personne de confiance). La ou les consultation(s) d'annonce auront pour objectif :

- D'informer le patient du diagnostic de FPI, et des éventuels facteurs de risque identifiés ;
- D'expliquer le mode évolutif de la maladie, comprenant une aggravation chronique progressive et un risque d'exacerbation aiguë ;
- D'informer le patient des conséquences de sa maladie sur son mode de vie personnel et le cas échéant professionnel ;
- D'informer le patient des choix thérapeutiques en expliquant le rapport bénéfice/risque de chacun des traitements proposés ;
- D'expliquer le suivi qui sera mis en place et qui impliquera le centre de référence ou de compétence ou le centre spécialisé auquel est rattaché le patient mais également tous les acteurs de santé listés dans le [chapitre 4.2](#) dont le médecin traitant et le pneumologue traitant ;
- D'informer sur l'existence de [l'association de patients APEFPI](#) et de son utilité, particulièrement pendant les semaines qui suivent l'annonce ;
- D'expliquer éventuellement la possibilité d'inclusion dans des études de recherche clinique ou des essais thérapeutiques.

Les conséquences psychologiques de l'annonce diagnostique sur le patient et si possible son entourage seront systématiquement évaluées et aboutiront à une prise en charge adaptée.

4.8 Enquête génétique

Au moins 20 à 30 % des patients ayant une FPI familiale, et de 1 à 10% des FPI sporadiques, sont porteurs de mutations génétiques associées à une augmentation du risque de fibrose pulmonaire. On parle de fibrose pulmonaire familiale quand il existe au moins deux cas de fibrose pulmonaire dans une même famille. Les modalités de l'enquête génétique et le conseil génétique seront détaillés dans un autre PNDS.

Les mutations les plus fréquemment retrouvées chez un adulte ayant une FPI portent sur les gènes associés aux télomères ; les mutations des gènes associés au surfactant sont exceptionnelles lorsque la PID apparaît après l'âge de 50 ans. Les indications de la recherche de mutation des gènes liés aux télomères et au surfactant sont présentées dans le **tableau 9**.

Tableau 9. Indications du diagnostic génétique

| Recherche de mutation des gènes associés aux télomères |
|--|
| <p>Pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante idiopathique chez un sujet de plus de 40 ans et présentant au moins l'un des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse chez un sujet apparenté (fibrose familiale) ;2. Antécédents personnels ou chez un apparenté de dyskératose congénitale, avec dystrophie unguéale, hyperpigmentation cutanée localisée et/ou leucoplasie orale ;3. Antécédents personnels ou chez un apparenté d'anomalie hématologique compatible (thrombocytopénie, macrocytose sans anémie, aplasie médullaire, myélodysplasie, leucémie aiguë, anémie d'origine centrale) ;4. Antécédents personnels ou chez un apparenté d'anomalie hépatique compatible (par exemple stéatohépatite non alcoolique, cirrhose cryptogénique) ;5. Canitie précoce (avant 30 ans) personnelle et/ou familiale ;6. Âge entre 40 et 50 ans au diagnostic de la pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante (et absence de mutation des gènes du surfactant) ;7. Projet de transplantation pulmonaire;8. Indication motivée par d'autres critères et validée lors d'une RCP à laquelle participe un généticien (ou un conseiller en génétique). <p>Les pneumopathies interstitielles familiales n'entrant pas dans les cas ci-dessus sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.</p> |
| Recherche de mutation des gènes associés au surfactant |
| <p>PID fibrosante idiopathique chez un sujet présentant l'un au moins des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Âge de moins de 50 ans au diagnostic de la pneumopathie interstitielle diffuse ;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) ;3. Indication motivée par d'autres critères et validée lors d'une RCP à laquelle participe un généticien (ou un conseiller en génétique). <p>Les pneumopathies interstitielles familiales n'entrant pas dans les cas ci-dessus, et certaines situations particulières, sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée (par exemple : association familiale de cas de PID et de cancer bronchopulmonaire ; PID et antécédents familiaux de détresse respiratoire néonatale, etc). De même, les cas ne correspondant pas aux âges indiqués ci-dessus sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée.</p> |

Chez un patient suspecté de présenter une FPI, on recherche à l'interrogatoire des arguments cliniques et biologiques pour une cause génétique (âge < 50 ans ; anomalies hématologiques, hépatiques, ou cutanéomuqueuses) et la présence d'autres cas de PID dans la famille.

Il est conseillé d'adresser dans un centre de référence ou de compétence les patients présentant une FPI dans un contexte familial ou ayant des arguments cliniques ou biologiques pour une prédisposition génétique, afin qu'ils bénéficient d'une consultation dédiée, d'un arbre généalogique, d'un conseil génétique, et éventuellement d'une analyse génétique moléculaire.

5 Prise en charge thérapeutique

5.1 Objectifs

La réhabilitation respiratoire incluant la rééducation à l'effort, l'oxygénothérapie de déambulation si elle est indiquée, et les traitements symptomatiques, ont pour objectif de réduire les symptômes et d'améliorer la tolérance à l'effort.

Le traitement antifibrosant par pirfénidone ou nintédanib ralentit l'aggravation de la maladie en diminuant de moitié la vitesse de déclin de la CVF. Le traitement médicamenteux n'entraîne pratiquement pas d'amélioration des symptômes (une amélioration de la toux est possible avec la pirfénidone). Il est important que le patient et ses proches comprennent cet objectif thérapeutique. Le traitement médicamenteux antifibrosant augmente l'espérance de vie avec la maladie, diminue le risque d'exacerbation aiguë de fibrose, et retarde les événements associés à la progression de la maladie (hospitalisations en urgence, diminution de la distance parcourue au test de marche). L'efficacité des deux médicaments disponibles est similaire.

Dans les formes évoluées de mauvais pronostic, et chez certains patients sélectionnés, la transplantation pulmonaire peut-être envisagée pour améliorer l'espérance de vie et la qualité de vie. A un stade avancé de la maladie, les soins symptomatiques ou palliatifs ont pour objectif de soulager les symptômes.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale s'effectue de façon conjointe et coordonnée par l'équipe du centre de référence ou de compétence ou d'un centre spécialisé dans les PID (pneumologues), et par le pneumologue traitant, en impliquant le médecin traitant.

D'autres praticiens spécialistes peuvent intervenir tels que les radiologues, les chirurgiens thoraciques, les anatomopathologistes, les cardiologues, les médecins internistes, les gériatres, les médecins spécialistes des soins de support ou de soins palliatifs (équipe mobile).

Des professionnels de proximité sont nécessairement associés aux professionnels des centres référents : médecin généraliste, pneumologue ou cardiologue libéral, infirmier(ère), kinésithérapeute, pharmacien, assistant(e) social(e), diététicien(ne), sociétés prestataires de soins, enseignant en activité physique adaptée.

5.3 Mesures générales

5.3.1 Hygiène de vie et activités professionnelles

Une attention particulière doit être portée sur les règles d'hygiène, incluant l'éviction du tabac et de l'exposition aux polluants environnementaux.

Le calcul de l'index de masse corporelle au diagnostic et le suivi du poids sont importants du fait d'un pronostic moins bon en cas d'index $< 25 \text{ kg/m}^2$ et/ou de perte de poids $\geq 5\%$. Inversement, éviter la surcharge pondérale est favorable pour la dyspnée et la capacité inspiratoire.

Pour des raisons socio-économiques, mais également pour des raisons psychologiques et médicales, il convient que les malades soient insérés le plus possible dans la société et la vie professionnelle à chaque âge de la vie. La FPI survient le plus souvent après la fin de la période d'activité professionnelle, lorsque le patient est retraité. Lorsque la maladie survient au cours de la vie professionnelle, ou s'aggrave à cette période de façon à remettre en question sa situation, il faut savoir évaluer au cas par cas la possibilité d'aménager un temps partiel thérapeutique ou d'aménager le poste de travail.

Il conviendra pour le malade ou sa famille de faire reconnaître le handicap auprès de la maison départementale des personnes handicapées, et, à chaque étape, de s'adresser aux interlocuteurs clés en les informant sur sa maladie et la façon dont elle est prise en charge.

Dans certaines situations, l'activité ne pourra par essence pas convenir à l'état de santé du malade. L'arrêt de son travail devra dans la mesure du possible être l'un des éléments d'un projet plus global, d'un départ à la retraite anticipé ou une mise en invalidité.

5.3.2 Activité physique

La maladie entraîne une limitation importante des capacités à l'exercice. Cependant, pour éviter un déconditionnement physique excessif, il faut encourager la pratique d'une activité physique adaptée régulière qui peut être guidée par un stage de réadaptation respiratoire, un kinésithérapeute ou un enseignant en activité physique adaptée, éventuellement avec un apport d'oxygène. La réhabilitation respiratoire doit être systématiquement proposée en cas de dyspnée significative.

5.3.3 Voyage

Chez les patients ayant une dyspnée de repos ou de moindre effort et/ou avec une $PaO_2 < 60$ mmHg, les voyages en avion doivent être précédés d'une évaluation fonctionnelle dédiée ou être accompagnés d'une oxygénothérapie. Dans les autres cas et sauf pneumothorax récent, les voyages en avion ne sont pas contre-indiqués.

L'objectif de l'évaluation fonctionnelle est d'estimer l'hypoxémie du patient au cours du vol et de poser l'indication d'une oxygénothérapie pendant le vol le cas échéant. Chez les patients ayant une $CVF \geq 50$ % des valeurs théoriques et une $SpO_2 \geq 95$ %, le voyage aérien est autorisé sans supplément d'oxygène et sans test d'hypoxie préalable. Dans les autres cas, un test d'hypoxie est indiqué (mesure de la PaO_2 en conditions d'hypoxie), surtout pour un vol long courrier, ainsi que chez les patients ayant une hypercapnie ($PaCO_2 > 45$ mmHg) ou recevant habituellement une oxygénothérapie à ≥ 4 L/min. Une oxygénothérapie pendant le voyage aérien doit être prescrite si la SpO_2 chute $< 85\%$ ou si la $PaO_2 < 50$ mmHg pendant le test.

5.3.4 Vaccinations

La vaccination grippale annuelle est recommandée pour le patient et son entourage proche. La vaccination pneumococcique est recommandée ; elle peut être réalisée à l'aide du vaccin polysidique conjugué 13-valent (Prévenar 13™) complété au moins deux mois plus tard par le vaccin polysidique 23-valent (Pneumovax™).

Les patients présentant une FPI sont plus vulnérables vis-à-vis de l'infection par le virus SARS-CoV-2. Il est recommandé qu'ils bénéficient d'une vaccination contre le SARS-CoV-2. À ce jour, le diagnostic de FPI ne modifie pas le choix du vaccin.

Il est recommandé d'administrer aux patients ayant un diagnostic confirmé de FPI la vaccination grippale annuelle, la vaccination pneumococcique et la vaccination SARS-CoV-2.

5.3.5 Alimentation

Un bon état nutritionnel est souhaitable. Compte tenu du rôle pronostique défavorable de l'amaigrissement, une prise en charge nutritionnelle est à envisager surtout si celui-ci est important. La prise en charge nutritionnelle s'associe à la réhabilitation respiratoire et à l'activité physique adaptée.

5.4 Traitement antifibrosant

Deux médicaments antifibrosants disposent d'une AMM pour le traitement de la FPI, la pirfénidone et le nintédanib. Ces spécialités pharmaceutiques sont utilisées dans ce PNDS conformément à l'AMM.

5.4.1 Pirfénidone (ESBRIET®)

➤ Prescription

La pirfénidone produit un effet antifibrosant en limitant la production de facteurs de croissance profibrosants, dont le TGFbeta-1. 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 maximale conseillée de 2 403 mg/j (1 comprimé de 801 mg ou 3 comprimés de 267 mg 3 fois 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). Le patient ne doit pas fumer pendant le traitement.

➤ Gestion des évènements indésirables

L'expérience clinique d'utilisation à long terme de la pirfénidone a montré un taux d'arrêts du traitement de 15 % environ à 6 mois en raison d'évènements indésirables digestifs (nausées, dyspepsie, diarrhée, anorexie), neurologiques (fatigue, vertiges) et cutanés (photosensibilité, éruptions). Ces effets sont presque toujours d'intensité faible à modérée. 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.

➤ Conseils d'utilisation

Des conseils pratiques issus de cette expérience clinique cumulée facilitent beaucoup l'acceptation, la tolérance et l'observance du traitement (**Tableau 10**).

Tableau 10. Conseils de prévention et de prise en charge des évènements indésirables associés au traitement par la pirfénidone

| | |
|---|---|
| <p>Administration et adaptations posologiques</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 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. • La posologie recommandée est de 2403 mg/24h, répartie en 3 prises au cours des repas. • En cas de nausées ou vomissements, adaptation de la posologie sans descendre en dessous de 1602 mg/24h répartie en 3 prises par jour ; la posologie de chaque prise étant adaptée selon l'horaire de survenue des symptômes d'intolérance digestive. • Le démarrage du traitement comprend une phase d'augmentation progressive des doses par paliers successifs (jusqu'à la dose d'entretien quotidienne recommandée de 2403 mg/24h) sur 14 jours, voire 28 jours si nécessaire. • Envisager un arrêt temporaire du traitement si les symptômes ne s'amendent pas après la diminution de la posologie. • La ré-augmentation de la posologie 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. |
| <p>Mesures complémentaires visant à prendre en charge les EI digestifs</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Les agents prokinétiques et les inhibiteurs de la pompe à protons (en évitant l'oméprazole) peuvent être utiles. |
| <p>Prévention des photosensibilisations</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Éviter l'exposition solaire, 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 pirfénidone 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 |
| <p>Prise en charge des éruptions cutanées</p> | <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'éruption cutanée, diminuer la posologie de pirfénidone ; 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 pirfénidone doit être définitivement arrêté. |

➤ *Surveillance hépatique*

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. 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 ».

Des conseils de prise en charge des cytolyses hépatiques associées au traitement figurent dans le **tableau 12** (voir [paragraphe 5.4.2](#)).

➤ *Interactions médicamenteuses*

La pirfénidone est contre-indiquée chez les patients qui utilisent de façon concomitante la fluvoxamine. L'utilisation concomitante d'oméprazole peut théoriquement entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de pirfénidone.

Lors de l'administration concomitante de pirfénidone et de 750 mg de ciprofloxacine (un inhibiteur modéré du CYP1A2), il a été observé une augmentation de 81 % de l'exposition à la pirfénidone. Si l'administration de ciprofloxacine à la dose de 750 mg deux fois par jour ne peut être évitée, la dose de pirfénidone devra être diminuée à 1602 mg par jour (deux comprimés, trois fois par jour). La pirfénidone doit être utilisée avec précaution lorsque la ciprofloxacine est utilisée à une dose de 250 mg ou 500 mg une ou deux fois par jour, et chez les patients traités par d'autres inhibiteurs modérés du CYP1A2 (exemple : l'amiodarone, la propafénone). Il convient également de faire particulièrement attention si des inhibiteurs du CYP1A2 sont utilisés simultanément avec de puissants inhibiteurs d'une ou de plusieurs autres isoenzymes CYP intervenant dans le métabolisme de la pirfénidone, telles que le CYP2C9 (exemple l'amiodarone, le fluconazole), 2C19 (exemple : le chloramphénicol) et 2D6 (exemple : la fluoxétine, la paroxétine).

➤ *Autres surveillances*

La consommation de jus de pamplemousse est associée à une inhibition de l'enzyme CYP1A2 et doit être évitée pendant le traitement par la pirfénidone. Il faut encourager les patients à interrompre l'utilisation de puissants inducteurs du CYP1A2 et à arrêter de fumer avant et pendant le traitement par la pirfénidone.

5.4.2 Nintédanib (OFEV®)

➤ Prescription

Le nintédanib ésilate est un inhibiteur de tyrosine-kinases impliquées dans la fibrose pulmonaire, dont celle associée aux récepteurs du *platelet derived growth factor* (PDGF), du *fibroblast growth factor* (FGF), et du *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Le nintédanib bénéficie d'une AMM en France dans le traitement de la FPI depuis le 16 janvier 2015, et 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 300 mg par jour, en deux prises espacées de 12 h, soit 150 mg 2 fois par jour, associées à l'alimentation.

➤ Gestion des évènements indésirables

L'expérience clinique d'utilisation à long terme du nintédanib a montré un taux d'arrêts du traitement de 15 % environ à 6 mois en raison d'évènements indésirables digestifs. Les principaux évènements indésirables associés au nintédanib sont de nature digestive et dose-dépendants : diarrhée (> 60 % des patients), nausées (> 20 %), douleurs abdominales, vomissements, élévation des transaminases. La plupart de ces évènements indésirables sont d'intensité légère ou modérée mais ils conduisent à l'arrêt du traitement dans 5 à 15 % des cas. Les évènements indésirables digestifs pourraient être favorisés par un index de masse corporelle bas, un état général altéré et l'administration de doses maximales de nintédanib, alors que la prednisolone pourrait limiter l'apparition des diarrhées.

Le problème des évènements indésirables 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, traitement antiémétique) (**Tableau 11**). Sauf intolérance grave, après la résolution des symptômes, le traitement peut être repris à une dose réduite de 100 mg 2 fois par jour ou à la dose maximale recommandée de 150 mg 2 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. Des conseils de prise en charge des cytolyses hépatiques associées au traitement figurent dans le **tableau 12**.

Tableau 11. Conseil de prise en charge des diarrhées associées au traitement par nintédanib

| Diarrhée | |
|---|--|
| <p>< 6 selles quotidiennes supplémentaires ou recours à une hydratation IV pendant < 24 heures ; absence de retentissement sur les activités de la vie courante</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer un traitement antidiarrhéique (ex. lopéramide, racécadotril) adapté à l'état clinique. • Administrer un traitement protecteur (diosmectite, 3 g per os avant chaque repas). • Si la diarrhée persiste 8 jours consécutifs malgré une prise en charge optimale, diminuer la posologie à 200 mg/j ou interrompre le traitement jusqu'à la rémission (< 4 selles supplémentaires/jour). • Une interruption temporaire du traitement d'environ 4 semaines est suffisante pour faire disparaître les symptômes et autoriser la reprise du traitement à la posologie réduite de 200 mg/j. • Une ré-augmentation de la posologie est possible dans les 4 semaines suivant la réduction de dose. • Si la diarrhée persiste/réapparaît pendant \geq 8 jours consécutifs en dépit de doses réduites et d'un traitement symptomatique ou prophylactique optimal : interrompre le nintédanib et poursuivre la surveillance selon les modalités prévues. |
| <p>> 6 selles supplémentaires par jour ou incontinence anale ou perfusion IV \geq 24 heures ou nécessitant une hospitalisation ou causant une altération des activités de la vie courante</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par nintédanib et administrer un traitement antidiarrhéique adapté à l'état clinique jusqu'à la rémission (< 4 selles supplémentaires/jour). • Envisager la reprise du traitement à la posologie réduite de 200 mg/j. • Si la diarrhée persiste/réapparaît pendant \geq 8 jours consécutifs en dépit de doses réduites et d'un traitement symptomatique ou prophylactique optimal : interrompre le nintédanib et poursuivre la surveillance selon les modalités prévues. |

Tableau 12. Conseil de prise en charge des cytolyses hépatiques associées au traitement par nintédanib ou à la pirféridone

| CONCENTRATIONS ASAT OU ALAT $\geq 3x$; $< 5x$] LSN | |
|---|---|
| Dès constatation | <ul style="list-style-type: none"> • Diminuer la posologie (nintédanib 100 mg 2 fois/jour, ou pirféridone 267 mg 6 comprimés/jour) ou interrompre le traitement. • Nouveaux dosages de ASAT, ALAT, +/- phosphatases alcalines, bilirubine totale, numération formule (éosinophiles) après 48-72 heures, 1 semaine environ, et 2 semaines environ. |
| Si ASAT et ALAT $< 3x$ LSN après 2 semaines | <ul style="list-style-type: none"> • Envisager le retour à la posologie usuelle (nintédanib 150 mg 2 fois/jour, ou pirféridone 801 mg 3 fois/jour) si le traitement était administré à dose réduite. • Reprendre le traitement à la posologie réduite s'il avait été interrompu (nintédanib 100 mg 2 fois/jour, ou pirféridone 267 mg 6 comprimés/jour); une éventuelle ré-escalade de dose est laissée à l'appréciation du clinicien. • Continuer la surveillance des transaminases toutes les 2 semaines pendant 8 semaines. |
| Si ASAT et ALAT $\geq 3x$ LSN après ≥ 2 semaines | Interrompre définitivement le traitement antifibrosant responsable. |
| CONCENTRATIONS ASAT OU ALAT $\geq 5x$; $< 8x$] LSN | |
| Dès constatation | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement antifibrosant. • Nouveaux dosages de ASAT, ALAT, +/- phosphatases alcalines, bilirubine totale, numération formule (éosinophiles) après 48-72 heures, 1 semaine environ, et 2 semaines environ. |
| Si ASAT et ALAT $< 3x$ LSN après 2 semaines | <ul style="list-style-type: none"> • Reprendre le traitement à la posologie réduite (nintédanib 100 mg 2 fois/jour, ou pirféridone 267 mg 6 comprimés/jour) ; une éventuelle ré-augmentation de la dose est laissée à l'appréciation du clinicien. • Continuer la surveillance des transaminases toutes les 2 semaines pendant 8 semaines. |
| Si ASAT et ALAT $\geq 3x$ LSN après ≥ 2 semaines | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre définitivement le traitement par antifibrosant responsable. |
| CONCENTRATIONS ASAT OU ALAT $\geq 8x$ LSN OU SIGNES D'ATTEINTE HÉPATIQUE SÉVÈRE | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre définitivement le traitement par nintédanib ou pirféridone. • Poursuivre la surveillance associant bilans biologiques (examens biochimiques et hématologiques de routine, TSH, sérologies) et échographies abdominales. |

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

➤ *Surveillance hépatique*

Les enzymes hépatiques doivent être dosées avant le début du traitement, puis tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant son administration.

➤ *Interactions médicamenteuses*

Une consultation pharmaceutique et/ou une conciliation médicamenteuse sont utiles en cas de co-prescriptions médicamenteuses. L'administration conjointe de kétoconazole, érythromycine ou cyclosporine augmente sensiblement l'exposition au nintédanib, alors que celle de la rifampicine la diminue. Le taux sérique de nintédanib peut être dosé.

➤ *Autres surveillances*

L'inhibition par le nintédanib du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGFR) peut être associée à une augmentation du risque hémorragique. Les patients présentant un risque connu de saignement, y compris les patients ayant une prédisposition héréditaire aux saignements ou ceux recevant un traitement anticoagulant, n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. Des saignements non-graves et graves, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché (notamment chez des patients avec ou sans traitement anticoagulant ou autres médicaments pouvant provoquer des saignements). Par conséquent, le traitement par nintédanib ne sera envisagé chez ces patients que si le bénéfice attendu est supérieur au risque de saignement.

La prudence est requise avec le nintédanib lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire accru, notamment une coronaropathie connue. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients développant des signes ou des symptômes d'ischémie myocardique aiguë.

Compte tenu du mécanisme d'action du nintédanib, il existe un risque accru de perforations gastro-intestinales. La prudence est requise lors du traitement des patients ayant précédemment subi une intervention chirurgicale abdominale, chez ceux ayant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, de diverticulose ou chez les patients recevant de façon concomitante des corticoïdes ou des AINS. Le traitement par nintédanib ne sera débuté qu'après un minimum de 4 semaines après une chirurgie abdominale. En cas de perforation gastro-intestinale ou de colite ischémique, le traitement par nintédanib doit être arrêté définitivement.

5.4.3 Mise en route du médicament antifibrosant

Le traitement antifibrosant est débuté 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. Cependant, 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 que chez les autres.

Le traitement antifibrosant est débuté dès que le diagnostic de FPI est établi, en tenant compte de l'évaluation individuelle du bénéfice escompté et des risques du traitement.

5.4.4 Choix du traitement antifibrosant

Le choix du traitement de première intention (pirfénidone ou nintédanib) tient compte des éléments figurant au **tableau 13**, 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 médicaments interviennent également dans la décision.

En l'absence de données suffisantes, et du fait d'effets secondaires en partie communs aux deux médicaments (digestifs), l'association pirfénidone – nintédanib n'est habituellement pas pratiquée en dehors d'un contexte de recherche clinique.

Tableau 13. Pirfénidone et nintédanib : synthèse pour la pratique

| | Pirfénidone* | Nintédanib* |
|----------------------------------|--|---|
| Indication | FPI avec CVF \geq 50 % et DLco \geq 30 % | FPI avec CVF \geq 50 % et DLco \geq 30 % |
| Tolérance | <ul style="list-style-type: none"> Nausées, troubles digestifs Photosensibilité Fatigue, troubles du sommeil Amaigrissement | <ul style="list-style-type: none"> Diarrhée Nausées Amaigrissement |
| Dose maximale recommandée | 3 comprimés de 801 mg ou 9 comprimés de 267 mg/jour en trois prises en cours de repas | 2 gélules de 150 mg/jour en cours de repas |
| Surveillance | Bilan hépatique | Bilan hépatique |
| Prescription | Pneumologue hospitalier Médicament d'exception | Pneumologue hospitalier Médicament d'exception |
| SMR | Modéré | Modéré |
| ASMR | Mineure (ASMR IV) | Mineure (ASMR IV) |
| AMM | 28 février 2011 | 16 janvier 2015 |
| Interactions principales | <ul style="list-style-type: none"> Inhibiteurs du CYP1A2 : fluvoxamine (contre-indiquée), jus de pamplemousse, ciprofloxacine, amiodarone, propafénone Autres inhibiteurs du CYP : fluoxétine, paroxétine, chloramphénicol Inducteurs du CYP1A2 (ou autres CYP) : tabac, oméprazole**, rifampicine | <ul style="list-style-type: none"> Inhibiteurs de la P-gp : kétoconazole, érythromycine, ciclosporine Inducteurs de la P-gp : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne Pirfénidone |
| Insuffisant rénal | <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale légère : pas d'adaptation de la dose initiale Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-50 ml/min) : utilisation avec prudence Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou dialyse : la pirfénidone | <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale légère à modérée : pas d'adaptation de la dose initiale Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : données insuffisantes |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| | ne doit pas être utilisée | |
| Insuffisant hépatique | <ul style="list-style-type: none"> • Child-Pugh A ou B : utiliser avec prudence • Child-Pugh C : la pirféridone ne doit pas être utilisée | <ul style="list-style-type: none"> • Child-Pugh A : réduire la dose à 100 mg 2 fois/jour • Child-Pugh B ou C : traitement non recommandé |
| Contre-indications | <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité/angioedème à la pirféridone • Traitement par fluvoxamine • Insuffisance hépatique ou rénale sévère • Tabac fortement déconseillé | <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au nintédanib ou au soja ou aux protéines d'arachide • Éviter si traitement anticoagulant, traitement antiagrégant plaquettaire à forte posologie, risque hémorragique, ou cardiopathie ischémique, antécédent d'intervention chirurgicale abdominale, d'ulcère gastro-intestinal, de diverticulose ou chez les patients recevant de façon concomitante des corticoïdes ou des AINS • Insuffisance hépatique ou rénale sévère |

*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.

5.4.5 Traitements médicamenteux à éviter

Au cours de la FPI, la corticothérapie par voie orale à posologie modérée ou élevée (> 20 mg/j d'équivalent prednisone), ainsi que les immunosuppresseurs, ont un effet délétère en cas de traitement prolongé. Ces traitements doivent donc être évités, en dehors du traitement d'une exacerbation aiguë de fibrose. 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.

Chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI, il faut éviter de débiter un traitement prolongé par corticoïdes oraux (avec ou sans immunosuppresseur), en dehors d'une exacerbation aiguë de fibrose.

Les anticoagulants anti-vitamine K sont associés à un excès de morbi-mortalité, sans augmentation des événements hémorragiques. Leur usage est possible en cas d'indication formelle. L'ambrisentan et le riociguat sont contre-indiqués dans un contexte de FPI et ce, même en cas d'hypertension pulmonaire associée.

5.5 Mesures symptomatiques

5.5.1 Traitement de la toux

La toux au cours de la FPI est le plus souvent liée à la maladie elle-même. Les traitements symptomatiques sont globalement peu efficaces. Chez les patients atteints 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 en cas d'aggravation de la toux ;
- Rechercher un reflux gastro-œsophagien et prescrire un inhibiteur de la pompe à protons s'il est présent ; de ne pas prescrire d'inhibiteur de la pompe à protons en son absence ;
- Prescrire transitoirement une corticothérapie orale à faible dose (10 mg/j de prednisone), en évaluant son efficacité et sa tolérance. En cas d'inefficacité, la corticothérapie doit être interrompue. En cas d'efficacité, une diminution progressive de la posologie jusqu'à la dose minimale efficace doit être réalisée afin de limiter les effets secondaires de la corticothérapie ;
- Essayer les techniques de rééducation respiratoire ;
- Proposer une kinésithérapie de drainage bronchique en cas de toux productive.

En cas de toux très invalidante, un traitement par gabapentine, ou un traitement morphinique à faible dose (< 30mg/jour) peuvent être prescrits mais ne sont pas toujours efficaces.

5.5.2 Traitement de la dyspnée

La dyspnée est le symptôme principal des patients souffrant de FPI et une composante majeure de l'altération de la qualité de vie et de handicap respiratoire. Elle est étroitement liée à la toux, l'anxiété, la dépression, au déclin de la fonction respiratoire, et est prédictive de la mortalité.

La réadaptation respiratoire est un traitement efficace de la dyspnée d'effort, qui améliore la qualité de vie.

L'oxygénothérapie de déambulation améliore la dyspnée au cours des activités physiques de la vie quotidienne et la qualité de vie chez les patients ayant une désaturation < 88 % au cours d'un test de marche de 6 minutes.

Les dérivés morphiniques à faible dose (≤ 30 mg/j d'équivalent de morphine) peuvent avoir une efficacité sur la dyspnée sans augmentation du risque de mortalité, d'hospitalisation et d'hypoventilation alvéolaire. Ils doivent être administrés par voie orale, la voie nébulisée étant inefficace. L'efficacité doit être évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Les effets indésirables doivent être prévenus, (en particulier le risque de constipation), recherchés et pris en charge.

5.5.3 Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie de longue durée est indiquée au cours de l'insuffisance respiratoire chronique grave avec les critères habituels : $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg (7,3 kPa) (soit $\text{SaO}_2 \leq 88$ %) mesurée au repos en état stable à deux reprises ; ou PaO_2 entre 56-60 mmHg (7,3-8,0 kPa) 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.

L'oxygénothérapie de déambulation peut être utilisée chez les patients ayant 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. Dans les autres circonstances, la seule dyspnée sans désaturation à l'exercice ne constitue pas une indication d'oxygénothérapie.

5.5.4 Réadaptation respiratoire

La réadaptation respiratoire (comportant un réentraînement à l'effort) permet d'obtenir une amélioration de la tolérance à l'effort et/ou de la dyspnée et/ou de la qualité de vie et/ou de l'anxiété-dépression, le bénéfice persistant jusqu'à six mois si le maintien de l'activité physique est supervisé. Un programme de réadaptation respiratoire avec réentraînement est proposé aux patients présentant une limitation de leur capacité à l'exercice avec un handicap significatif, surtout s'il existe un déconditionnement musculaire. Il est essentiel de personnaliser le programme de façon à faciliter une transition réussie de l'étape de réadaptation pulmonaire supervisée à celle de la vie quotidienne au domicile. La réadaptation respiratoire fait partie intégrante du projet de transplantation si celle-ci est envisagée.

5.5.5 Soutien psychologique

L'anxiété, la dépression, le trouble panique, l'angoisse de mort sont fréquents chez les patients qui souffrent de maladie pulmonaire chronique. Une bonne communication avec les patients et leurs proches aide alors à mieux comprendre leurs attentes et leurs besoins.

Par ailleurs, les programmes de réadaptation respiratoire, quand ils améliorent significativement la qualité de vie du patient, lui redonnent une autonomie, des perspectives et un rôle actif qui modifient aussi très positivement son humeur.

Un soutien psychologique spécifique peut également être proposé au patient et à ses proches, par un professionnel de santé ou par l'intermédiaire de l'association de patients, avec des axes d'intervention qui s'adapteront à l'évolution de la situation :

- Au début de la maladie : pour accompagner le choc émotionnel que représente souvent l'annonce du diagnostic, ainsi que les velléités suicidaires fréquentes en réaction au caractère évolutif de la FPI.
- Dans la phase chronique de la maladie : pour aider à composer avec la perte d'autonomie, à maintenir des activités, des relations sociales et des projets adaptés, à gérer les émotions, les troubles du sommeil, à trouver un nouvel équilibre intrafamilial, à préserver une bonne image de soi malgré le handicap induit par la maladie.
- Dans les phases d'aggravation : pour accompagner les inquiétudes croissantes des patients et des proches, les aider à s'adapter à cette évolution et à s'y préparer, à faciliter l'acceptation de nouveaux soins de support.

5.5.6 Soins symptomatiques et soins palliatifs

Le bénéfice potentiel d'une prise en charge spécialisée de soins palliatifs est mal connu des patients et de leurs aidants, malgré la gravité du pronostic. Le spécialiste de soins palliatifs peut être sollicité au cours du suivi pour améliorer la prise en charge symptomatique, ou la prise en charge palliative en fin de vie. Il peut être proposé au patient de rédiger des directives anticipées, et de rencontrer en ambulatoire, accompagné des proches qu'il souhaite, le spécialiste en soins palliatifs, si possible précocement dans l'évolution de la maladie, et au terme d'une information claire et honnête sur cette prise en charge.

Les morphiniques à faible posologie et les benzodiazépines à faible dose peuvent être utilisés à titre symptomatique au stade de soins palliatifs. Les morphiniques à forte posologie et le midazolam peuvent être utilisés en cas de dyspnée majeure en fin de vie. L'oxygénothérapie est souvent peu efficace sur la dyspnée en fin de vie.

5.6 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique vise à identifier les compétences nécessaires au patient et à ses aidants pour vivre au mieux avec la maladie. Elle y répond sous forme de consultations individuelles ou d'ateliers collectifs, animés par une équipe pluridisciplinaire formée, idéalement en concertation avec les associations de patients qui peuvent également contribuer à l'élaboration des programmes et à l'animation d'ateliers.

L'atteinte de ces compétences est évaluée, et s'inscrit dans un processus continu pour prendre en compte la modification des besoins, des traitements, ou du cadre de vie de la personne.

Ces compétences renvoient à des registres multiples reflétant la prise en charge globale recommandées par les autorités de santé, et sont en lien généralement avec :

- La connaissance : de la maladie, des traitements, des soins autogérés, etc.
- Les mesures préventives : nutrition, sevrage tabagique, hygiène de vie physiquement active, etc.
- La prise de décision : savoir gérer les exacerbations, qui et quand solliciter selon les symptômes, etc.
- La sphère psycho-sociale : savoir gérer ses émotions, exprimer ses besoins, expliquer sa maladie, s'affranchir du regard des autres (en particulier avec l'oxygénothérapie à la déambulation), etc.

L'éducation thérapeutique contribue ainsi à un meilleur suivi du traitement, et à une plus grande adaptation du patient et de son entourage aux contraintes imposées par la maladie.

5.7 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

L'Association Pierre Enjalran Fibrose Pulmonaire Idiopathique (APEFPI) (<https://fpi-asso.com/>) créée en 2011 est une association nationale composée de malades atteints de fibrose pulmonaire (principalement FPI, mais également d'autres types de fibrose

pulmonaire), de leurs familles et de leurs proches, qui tous unissent leurs forces pour tenter de vaincre la maladie.

L'association APEFPI est un organisme d'intérêt général, membre de l'Alliance Maladies Rares et de la Fédération Française des Associations et Amicales de malades, Insuffisants ou handicapés Respiratoires ([FFAAIR](#)). Pilotée et animée par des patients bénévoles, elle se mobilise pour faire connaître cette maladie auprès du grand public comme des professionnels de santé. Elle offre aux patients atteints de FPI, souvent seuls face à la maladie, un ou plusieurs interlocuteurs.

L'association a créé une communauté de patients, de pneumologues, et de professionnels de la santé afin de répertorier les attentes et les besoins des patients, de leurs aidants, des familles, et de déterminer leurs priorités (diagnostic précoce, informations, accès aux soins, recherche). Elle est aidée par un conseil scientifique composé de 12 pneumologues, membres des centres de référence et de compétence et spécialisés en FPI, qui accompagnent l'APEFPI, la soutiennent et informent ses membres sur les avancées de la recherche sur la FPI.

L'APEFPI organise des journées d'information en direction des malades, de leur famille et du grand public, participe aux congrès de pneumologie, au collectif Alliance Maladies Rares, organise des manifestations artistiques pour recueillir des fonds intégralement reversés à la recherche médicale ciblée sur la FPI, et s'associe aux enquêtes et études organisées sur le thème de la FPI.

L'APEFPI déploie des groupes de paroles régionaux dans le but principal de rompre l'isolement et de créer des liens locaux entre les patients, les familles, les professionnels de santé, les autres associations et d'améliorer ainsi la qualité de vie des patients et de leurs aidants.

5.8 Affection de longue durée

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 $PaO_2 < 60$ mmHg et/ou $PaCO_2 > 50$ mmHg à distance d'un épisode aigu ;
- Syndrome restrictif avec capacité pulmonaire totale inférieure à 60 % des valeurs théoriques normales ;
- SaO_2 chutant au-dessous de 90 % pendant un test de marche de six minutes.

A titre indicatif, une ALD hors liste peut être demandée si trois critères sont remplis :

- 1) Patient atteint d'une longue maladie évolutive
- 2) Suivant un traitement médical de plus de 6 mois
- 3) Avec un coût de traitement très élevé soumis à au moins 3 autres critères :
 - Hospitalisations répétées (minimum 3 fois dans l'année)
 - Suivi de séances de kinésithérapie ou suivi infirmier, etc.
 - Coût médicamenteux (des traitements antifibrosants), ou de l'appareillage, de l'oxygène

- Examens répétés (scanners, radiographies, échographies)
- Examens réguliers dits « biologiques » (prises de sang par exemple)

5.9 Soutien médico-social

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 Orphanet :

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf.

6 Suivi

6.1 Objectifs

Le patient doit être suivi régulièrement dans un centre de référence ou de compétence ou un centre spécialisé dans les PID avec l'objectif de :

- Surveiller l'efficacité et le suivi des traitements prescrits
- Adapter la posologie et d'améliorer la tolérance des traitements
- Suivre l'aggravation de la maladie par des explorations fonctionnelles respiratoires
- Détecter précocement une aggravation
- Poursuivre l'éducation thérapeutique du patient
- Prendre en compte les comorbidités
- Envisager une transplantation pulmonaire le cas échéant.

6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi doit être effectué par le centre spécialisé (centre de référence, centre de compétence ou service hospitalier spécialisé dans les PID), conjointement avec le pneumologue traitant (idéalement en alternance avec le centre spécialisé), préférentiellement dans le cadre d'un réseau de soins formel ou informel impliquant le médecin traitant.

6.3 Rythme et contenu des visites de suivi

Les examens utiles pour assurer le suivi des patients atteints de FPI sont indiqués au **tableau 14**. Il n'y a pas de données disponibles permettant de recommander la fréquence de réalisation du scanner thoracique lors du suivi, mais un scanner annuel sans injection et à basse dose est proposé (**Figures 18, 19**), en accordant une attention particulière à la recherche de cancer bronchopulmonaire. Le scanner est renouvelé en cas de suspicion d'exacerbation aiguë de FPI, en cas de modification clinique inexplicquée, de suspicion clinique ou radiologique de cancer bronchopulmonaire, et lors de l'évaluation pour transplantation pulmonaire.

Figure 18. Scanner thoracique montrant la progression d'un aspect de PIC en deux ans (fenêtres parenchymateuses, coupes axiales)

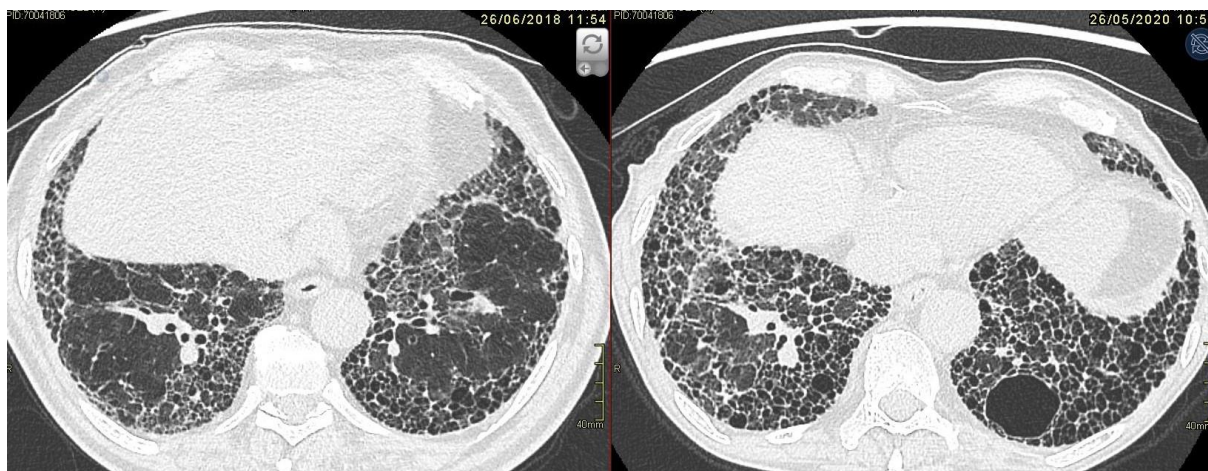


Figure 19. Scanner thoracique montrant la progression d'un aspect de PIC en deux ans (fenêtres parenchymateuses, coupes sagittales)



Tableau 14. Examens complémentaires lors du suivi

| | |
|--|---|
| Tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois (si traitement antifibrosant) | <ul style="list-style-type: none"> • Bilan biologique hépatique (SGOT, SGPT, bilirubine, PAL) |
| Tous les 3 à 6 mois | <ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique (incluant le poids) • Capacité vitale forcée • DLco |
| Tous les ans | <ul style="list-style-type: none"> • Test de marche de 6 minutes • Scanner thoracique haute résolution volumique sans injection |
| Selon le contexte | <ul style="list-style-type: none"> • Scanner thoracique avec injection de contraste • Capacité pulmonaire totale • Gazométrie artérielle en air • Test de marche de 6 minutes • Échographie cardiaque avec doppler |

L'espacement des visites de suivi peut être de trois à six mois. Un suivi conjoint, organisé dans le cadre d'un réseau de soins est conseillé, impliquant le pneumologue traitant, le médecin traitant, et le centre spécialisé. Les visites en centre spécialisé (centre de référence, centre de compétence ou service hospitalier spécialisé dans les PID) doivent être effectuées tous les 6 mois (ou au moins annuellement en cas de suivi conjoint avec le pneumologue

traitant), ou de façon plus rapprochée en cas de détérioration. Des visites tous les trois mois (ou parfois tous les six mois) doivent être effectuées par le pneumologue traitant en alternance avec un centre spécialisé, et en impliquant le médecin traitant.

Le suivi comporte au minimum un examen clinique et une exploration fonctionnelle respiratoire comportant une mesure de la CVF et si possible de la DLco tous les 3 à 6 mois, ainsi qu'un scanner thoracique annuel sans injection de produit de contraste. Chez les patients recevant un traitement antifibrosant, un bilan biologique hépatique est nécessaire (avant traitement, puis tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois).

6.4 Transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire représente l'ultime recours en cas de FPI au stade d'insuffisance respiratoire chronique. Elle constitue une option thérapeutique validée pour certains patients très sélectionnés, dont l'état respiratoire se dégrade en dépit d'un traitement médical optimal. La FPI et les autres PID constituent la seconde indication de transplantation pulmonaire. L'indication de la transplantation est posée par un centre de transplantation conjointement avec un centre de référence ou un centre de compétence. La limite d'âge de 65 ans environ (âge physiologique), doit tenir compte des comorbidités ; entre 65 et 70 ans, la transplantation peut parfois s'envisager en l'absence de comorbidités significatives. Lors du bilan pré-transplantation pulmonaire pour FPI, il convient de rechercher des arguments cliniques et biologiques en faveur d'une fibrose pulmonaire familiale ou génétique. Si le patient reçoit un traitement antifibrosant, celui-ci peut être poursuivi jusqu'à la transplantation.

L'hypertension pulmonaire témoigne d'une aggravation de la FPI et est un argument en faveur de la transplantation. Elle augmente le risque de la transplantation, sans la contre-indiquer, mais l'évaluation de la fonction cardiaque droite est essentielle lors du bilan pré-transplantation. L'hypertension pulmonaire n'est pas une indication à une transplantation cardiaque.

Le bilan d'éligibilité à une transplantation peut prendre du temps et doit être anticipé. Ainsi, il est recommandé de réaliser un bilan pré-transplantation et d'adresser le patient à un centre de transplantation selon les critères listés dans le **tableau 15**. En l'absence de contre-indication définitive évidente, de comorbidité sévère avérée, ou d'âge trop avancé (> 65 ans), le projet de transplantation doit être évoqué très précocement dans l'évolution de la FPI, idéalement dès le diagnostic posé, du moins lors de l'aggravation fonctionnelle. Le patient sera alors adressé pour un premier contact à une équipe de transplantation pulmonaire, pour évaluer la faisabilité et l'indication en fonction du degré d'urgence.

Il existe en France une procédure dite de « super-urgence », qui autorise la priorisation de la transplantation au niveau national d'un patient inscrit sur liste d'attente pour une FPI ou tout autre PID, après obtention de l'avis d'experts auprès de l'Agence de Biomédecine, pour une période de 8 jours, renouvelable 1 fois (soit 15 jours au total), sur des critères précis de gravité respiratoire : insuffisance respiratoire aiguë en dépit d'une oxygénothérapie à haut débit > 15 L/min au masque à haute concentration, ventilation invasive ou oxygénation extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation* ; ECMO), ou menace à très court terme de ventilation invasive. Une oxygénation extracorporelle peut être utilisée dans cette attente.

Les résultats de la transplantation pulmonaire pour FPI sont en constante augmentation en termes de survie, même s'ils demeurent encore inférieurs à ceux observés pour d'autres indications. Selon les données issues du Registre international (ISHLT), la médiane de survie post transplantation était respectivement de 5,2 ans et 6,7 ans pour les PID dont la FPI en 2019.

Tableau 15. Indications de la transplantation pulmonaire dans la FPI.

| Critères de réalisation d'un bilan pré-transplantation |
|--|
| Aspect radiologique ou histologie de PIC, quelle que soit l'EFR |
| CVF < 80 % ou DLco < 40 % |
| Dyspnée ou limitation fonctionnelle attribuable à la maladie |
| Nécessité d'une oxygénothérapie même si présente uniquement à l'effort |
| Critères d'inscription sur liste de transplantation |
| Déclin de la CVF \geq 10 % en 6 mois (un déclin \geq 5 % est associé à un mauvais pronostic et pourrait justifier une inscription) |
| Déclin de la DLco \geq 15 % en 6 mois |
| Désaturation < 88 % ou distance < 250 m en 6 minutes, ou diminution > 50 m au TM6 en 6 mois |
| HTP au cathétérisme cardiaque droit ou à l'échocardiographie |
| 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.

6.5 Prise en charge des comorbidités

6.5.1 Reflux gastro-œsophagien

La fréquence et l'importance du reflux gastro-œsophagien acide et non acide sont augmentées au cours de la FPI ; il serait associé à un risque accru de progression et de mortalité.

Il est conseillé de rechercher à l'interrogatoire un antécédent ou des symptômes de reflux gastro-œsophagien. Lorsqu'existe une suspicion de reflux, il est proposé de l'explorer et de le traiter. L'exploration et le traitement du reflux gastro-œsophagien ne diffèrent pas au cours de la FPI. L'association pirféridone - oméprazole doit être évitée en raison du risque d'interaction médicamenteuse mais d'autres inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés si nécessaire.

6.5.2 Emphysème

L'existence d'un emphysème associé à la FPI modifie la présentation clinique (aggravation de la dyspnée) et les explorations fonctionnelles (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 pulmonaire combinés. Rechercher des signes d'emphysème sur le scanner thoracique pratiqué pour le diagnostic de FPI permet de ne pas sous-estimer la sévérité du syndrome emphysème - fibrose pulmonaire lorsque les volumes sont préservés.

Il convient de rechercher un déficit en alpha-1 antitrypsine en cas d'emphysème. L'hypertension pulmonaire précapillaire est particulièrement fréquente en cas d'emphysème et de fibrose pulmonaire combinés et représente la principale cause de mortalité.

La composante de fibrose peut être traitée par antifibrosants si les critères sont remplis pour le diagnostic de FPI, et notamment si la fibrose semble prédominante sur l'emphysème au plan radiologique, fonctionnel respiratoire, et/ou évolutif. Des bronchodilatateurs inhalés peuvent être prescrits s'ils améliorent la dyspnée.

Les variations longitudinales de CVF et de DLco sont plus faibles que chez les patients atteints de FPI sans emphysème, ce qui rend difficile le suivi de la maladie par la CVF. Il convient donc de suivre l'évolution sur un faisceau d'arguments associant l'ensemble des données disponibles, dont les symptômes.

6.5.3 Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est très fréquent chez les patients atteints de FPI. L'interrogatoire, en particulier le score d'Epworth, est peu sensible pour détecter ce syndrome contrairement à ce qui est montré dans la population générale. Sa recherche nécessite un enregistrement polygraphique ou polysomnographique pendant le sommeil, qui est proposé devant des symptômes diurnes compatibles, en particulier la fatigue.

La présence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil est associée à une détérioration plus rapide de la FPI, et à une fréquence accrue de comorbidités cardiovasculaires. Néanmoins, l'importance clinique de la recherche et du traitement des apnées n'est pas démontrée dans ce contexte, en particulier chez les patients n'en présentant pas les symptômes.

On pratiquera une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie pour rechercher un syndrome d'apnées obstructives du sommeil surtout s'il existe des signes cliniques évocateurs. La prise en charge du syndrome d'apnées obstructives du sommeil ne diffère pas au cours de la FPI.

6.5.4 Dénutrition

Une dénutrition est présente chez près du tiers des patients atteints de FPI. La dénutrition, un indice de masse corporelle $< 25 \text{ kg/m}^2$, et un amaigrissement en cours de suivi de la FPI (5 kg ou plus en un an), sont associés à un pronostic défavorable. 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. Dans certains cas, le traitement antifibrosant participe à la dénutrition et doit être adapté.

6.5.5 Autres comorbidités

Les comorbidités sont nombreuses au cours de la FPI, notamment du fait de l'âge et du contexte de tabagisme des patients : pathologies cardiovasculaires, cancer broncho-pulmonaire, maladie veineuse thromboembolique, diabète, dépression, fragilité liée au vieillissement (*frailty*). Il convient de les rechercher et de s'assurer de leur prise en charge optimale.

6.6 Prise en charge des évènements pouvant survenir au cours de l'évolution de la maladie

6.6.1 Aggravation de la maladie sous traitement antifibrosant

On ignore quelle est la meilleure attitude à adopter en cas d'aggravation de la maladie malgré le traitement antifibrosant. Il est habituellement licite de poursuivre le traitement sans modification s'il est bien toléré. Il est également possible de changer d'antifibrosant, 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. Il est nécessaire d'informer le patient en conséquence afin de guider sa décision éclairée. La participation à des essais thérapeutiques doit être privilégiée.

6.6.2 Aggravation respiratoire aiguë et exacerbation aiguë de fibrose

Les hospitalisations en urgence sont fréquentes au cours de la FPI. Le motif d'hospitalisation le plus fréquent est une aggravation de la dyspnée. Les causes les plus fréquentes sont les infections respiratoires, les exacerbations aiguës de FPI (déclenchées ou idiopathiques), l'aggravation progressive de la FPI, la survenue d'une hypertension pulmonaire, d'une embolie pulmonaire, d'un cancer bronchopulmonaire, ou d'un pneumothorax.

Une exacerbation aiguë de FPI doit être envisagée 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), associée à de nouvelles opacités en verre dépoli et éventuellement des condensations à l'imagerie, non totalement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrosodée.

Le pronostic des exacerbations aiguës est sombre, le taux de mortalité à 3 ou 4 mois étant de 50 % environ. Du fait de cette gravité, la prise en charge diagnostique et thérapeutique doit être réalisée sans attendre par une équipe spécialisée.

Un facteur déclenchant doit être recherché (infection, procédure diagnostique, cause médicamenteuse, inhalation). Le risque d'exacerbation aiguë est plus prononcé lorsque la FPI est évoluée.

Un angioscanner est indispensable pour éliminer une embolie pulmonaire. Une acquisition de haute résolution en coupes fines et en inspiration profonde sans injection 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 autres investigations utiles figurent au **tableau 16**.

Tableau 16. Examens complémentaires utiles en cas de suspicion d'exacerbation aiguë de FPI

| Systématiques |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Protéine C-réactive, D-dimères, NT-pro <i>brain natriuretic peptide</i>• Scanner thoracique, en inspiration avec coupes millimétriques sans injection (pour évaluer les opacités en verre dépoli)• Angioscanner thoracique à la recherche d'une embolie pulmonaire (si D-dimères positifs ou forte probabilité clinique d'embolie)• Gazométrie artérielle au repos (car une aggravation de l'hypoxémie [diminution de 10 mmHg de la PaO₂] est habituelle)• Échographie cardiaque• Examen cytobactériologique des expectorations• Recherche de virus respiratoires dans les sécrétions nasopharyngées• Recherche des antigènes urinaires de légionelle |
| Non systématiques |
| <ul style="list-style-type: none">• Anticorps anti-nucléaires (si non recherchés antérieurement), procalcitonine• Spirométrie• Recherche des antigènes urinaires pneumococciques (surtout dans les formes graves)• En cas de doute pour une cause infectieuse, et si l'état clinique du patient l'autorise : prélèvement endobronchique par bronchoscopie souple pour analyse microbiologique (dont le <i>Pneumocystis jiroveci</i>) et formule cytologique, si possible par lavage broncho-alvéolaire, en minimisant la durée de l'examen, le volume de sérum physiologique injecté, et l'impact sur l'oxygénation. |

Le traitement des exacerbations aiguës de la FPI repose sur les corticoïdes selon le schéma indiqué dans le **tableau 17**. Ce traitement est le plus souvent prescrit sous couvert d'une antibiothérapie probabiliste de large spectre. Il est recommandé de ne pas utiliser d'immunosuppresseur (comme le cyclophosphamide) pour traiter les exacerbations aiguës de la FPI. La participation aux essais thérapeutiques est encouragée.

Tableau 17. Schéma thérapeutique proposé pour le traitement des exacerbations aiguës de FPI (selon l'essai EXAFIP)

- Méthylprednisolone IV, 10 mg/kg/j (1000 mg au maximum) de J1 à J3
- Puis prednisone
 - 1 mg/kg/jour x 1 semaine,
 - 0,75 mg/kg/jour x 1 semaine,
 - 0,5 mg/kg/jour x 1 semaine,
 - 0,25 mg/kg/jour x 1 semaine,
 - 0,125 mg/kg/jour (soit 10 mg/jour chez les patients de poids corporel > 65 kg et 7,5 mg/jour chez les patients de poids corporel ≤ 65 kg) jusqu'à 6 mois
- Héparine de bas poids moléculaire 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

En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, un transfert en réanimation est proposé si le patient est potentiellement candidat à une transplantation pulmonaire, s'il s'agit d'une exacerbation inaugurale de FPI, s'il existe une cause potentiellement réversible, ou si le diagnostic étiologique de la fibrose n'a pas encore été réalisé. Dans les autres cas, le bénéfice de la réanimation est souvent très faible. L'oxygénothérapie de haut débit pourrait permettre de corriger l'hypoxémie en limitant le recours à la ventilation, mais il y a encore peu de données sur son utilisation dans cette indication.

En cas d'infection, d'aggravation respiratoire aiguë, d'exacerbation aiguë de fibrose, de COVID-19, etc., chez un patient recevant un traitement antifibrosant pour FPI, ce traitement est poursuivi.

6.6.3 Hypertension pulmonaire

Une hypertension pulmonaire précapillaire (HTP, définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne > 20 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires ≥ 3 unités de Wood) est fréquente au cours de l'évolution de la FPI. Elle est associée à une augmentation de la mortalité, de la dyspnée, de l'incapacité à l'exercice, à une altération de la DLco, à une hypoxémie plus marquée et à un risque d'exacerbation aiguë de la FPI.

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

L'hypertension pulmonaire peut être détectée par l'échographie cardiaque transthoracique avec doppler. Seul un cathétérisme cardiaque droit permet d'affirmer l'hypertension pulmonaire et de distinguer une forme précapillaire d'une forme post-capillaire, notamment liée à une insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. Le cathétérisme cardiaque droit, qui doit être réalisé dans un centre de référence ou de compétence pour l'hypertension pulmonaire, peut être indiqué dans les situations suivantes :

- Évaluation pré-transplantation ;
- Doute sur un autre diagnostic (hypertension pulmonaire du groupe 1, hypertension pulmonaire thromboembolique chronique, cardiopathie gauche à fonction systolique préservée) ;
- Si une évaluation précise du pronostic est jugée essentielle ;
- Si l'inclusion dans un essai thérapeutique ou un traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire sont envisagés.

La prise en charge repose sur la correction de l'hypoxémie de repos, d'une maladie veineuse thromboembolique, d'une insuffisance cardiaque gauche, et éventuellement sur la transplantation pulmonaire. Les traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire ne sont pas indiqués. L'ambrisentan et le riociguat sont contre-indiqués en cas de FPI. Le tréprostinil inhalé n'est pas disponible en France.

6.6.4 Cancer bronchopulmonaire

Au cours de la FPI, la fréquence du cancer bronchopulmonaire est élevée et son pronostic plus mauvais que dans la population générale. Le risque de cancer bronchopulmonaire est estimé à 10 à 15 % au cours de l'ensemble du suivi d'un patient atteint de FPI, et l'incidence annuelle serait de 1,8 % personne-année. Le médecin en charge du suivi doit en être informé.

Le diagnostic de cancer bronchopulmonaire sur FPI est souvent fait à un stade d'extension précoce (nodule périphérique) sur un scanner thoracique réalisé pour le suivi de la FPI ; 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 une prédominance de carcinomes épidermoïdes.

Le diagnostic de certitude est difficile car ces patients fragiles sont difficiles à explorer en raison de l'éventuelle insuffisance respiratoire sous-jacente. 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. En cas de lésion périphérique, la bronchoscopie est peu contributive ; la ponction transthoracique est associée à un risque de pneumothorax ; les biopsies ganglionnaires ou de métastases sont souvent préférables pour confirmer le diagnostic.

La prise en charge thérapeutique doit être discutée conjointement en réunion de concertation pluridisciplinaire d'onco-pneumologie et avec le centre spécialisé en PID afin de prendre en compte les spécificités de prise en charge liées à la FPI. Il existe en particulier un risque d'exacerbation aiguë de fibrose associée à la chirurgie, à la radiothérapie, à la chimiothérapie, à l'immunothérapie, et peut-être aux prélèvements endoscopiques. L'arrêt du tabac doit être proposé, et le patient doit être informé sur les moyens d'aide au sevrage tabagique. Le traitement antifibrosant peut être maintenu indépendamment de la discussion du traitement anticancéreux, si la tolérance notamment digestive le permet.

6.6.5 Intervention chirurgicale

Les interventions chirurgicales notamment sous anesthésie générale qui nécessitent une ventilation mécanique, représentent un risque de déclenchement d'une exacerbation aiguë de FPI, même si l'intervention ne porte pas sur le thorax. Il est souhaitable de limiter les indications aux interventions strictement nécessaires, d'éviter une oxygénation excessive, et de limiter au maximum le barotraumatisme et le volotraumatisme par une ventilation mécanique protectrice. Le bénéfice d'un traitement antifibrosant périopératoire n'est pas démontré.

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, cependant les données issues des cohortes rétrospectives de transplantation pulmonaire réalisées sous traitement antifibrosant sont très rassurantes. 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 par nintédanib - environ trois semaines avant - en cas d'intervention chirurgicale majeure programmée.

7 Annexes

7.1 Annexe 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Vincent COTTIN, Centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Lyon.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs (pneumologues)

- Pr Vincent COTTIN, coordonnateur, Hôpital Louis Pradel, CHU Lyon
- Pr Emmanuel BERGOT, CHU Cean
- Dr Elodie BLANCHARD, CHU Bordeaux
- Pr Philippe BONNIAUD, CHU Dijon
- Pr Arnaud BOURDIN, CHU Montpellier
- Pr Jacques CADRANEL, Hôpital Tenon, Paris
- Pr Cécile CHENIVESSE, CHU Lille
- Pr Bruno CRESTANI, Hôpital Bichât, Paris
- Dr Anne GONDOUIN, CHU Besançon
- Dr Emmanuel GOMEZ, CHU Nancy
- Dr Sandrine HIRSCHI, CHU Strasbourg
- Pr Stéphane JOUNEAU, CHU Rennes
- Pr François LEBARGY, CHU Reims
- Pr Sylvain MARCHAND-ADAM, CHU Tours
- Pr Charles-Hugo MARQUETTE, CHU Nice
- Pr David MONTANI, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- Pr Hilario NUNES, Hôpital Avicenne, Bobigny
- Dr Grégoire PREVOT, CHU Toulouse
- Dr Sébastien QUETANT, CHU Grenoble Alpes
- Pr Martine REYNAUD-GAUBERT, CHU Marseille
- Pr Mathieu SALAUN, CHU Rouen
- Pr Olivier SANCHEZ, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris
- Dr Lidwine WEMEAU, CHU Lille

Groupe de travail multidisciplinaire

Pneumologues CR/CC

- Pr Raphaël BORIE, Hôpital Bichât, Paris
- Pr Philippe CAMUS, CHU Dijon
- Pr Dominique VALEYRE, Hôpital Avicenne, Bobigny

Pneumologues libéraux

- Dr Gérard CHATTE, Caluire

- Dr Jean-Pierre LHUILLIER, La Varenne St Hilaire
- Dr Frédéric Le GUILLOU, La Rochelle
- Dr Philippe TERRIOUX, Meaux

Pneumologues de centres hospitaliers généraux

- Dr Karim BERKANI, Cran Gevrier
- Dr Marion CAMPANA, Orléans
- Dr Didier DEBIEUVRE, Mulhouse
- Dr Nicolas JUST, Roubaix
- Dr Anas MEHDAOUI, Evreux
- Dr Jean Marc NACCACHE, Paris

Pneumologues hors France

- Dr Romain LAZOR, Lausanne, Suisse
- Pr Antoine FROIDURE, Bruxelles, Belgique
- Dr Yasmine REBAÏNE, Montréal, Canada

Radiologues

- Pr Pierre-Yves BRILLET, Hôpital Avicenne, Bobigny
- Pr Gilbert FERRETTI, CHU Grenoble
- Dr Salim SI-MOHAMED, Hôpital Louis Pradel, CHU Lyon

Anatomopathologistes

- Dr Aurélie CAZES, Hôpital Bichât, Paris
- Dr Lara CHALABREYSSE, Lyon

Médecins généralistes

- Dr Bertrand LEGRAND, Tourcoing
- Dr Benoit DAUTRICHE, Chenôve
- Dr Fabien BAZIRE, Crach

Paramédicaux

- Mme Catherine PAGANON, cadre de santé, Hôpital Louis Pradel, CHU Lyon
- Mme Anne GUILLEMOT, infirmière coordinatrice, Hôpital Louis Pradel, CHU Lyon
- M. Stéphane VAGNARELLI, psychologue, Hôpital Avicenne, Bobigny
- M. Jesus CALABUIG LOPEZ, kinésithérapeute, Hôpital Louis Pradel, CHU Lyon

Patients

- M. Jean-Michel FOURRIER, Association Pierre Enjalran pour la fibrose pulmonaire idiopathique (APEFPI)
- M. Richard FERRAND, Association Pierre Enjalran pour la fibrose pulmonaire idiopathique (APEFPI)
- M. Patrick COLLET, Rennes

Remerciements

Nous remercions Nous remercions Laura DOWNHAM, Céline LUSTREMANT, Meryem RAHMANI et Meryem SARI HASSOUN (RespiFIL) pour leur aide à la réalisation de ce PNDS.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

7.2 Annexe 2 : Liste des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le centre de référence des maladies pulmonaires rares est multi-site. Il comprend les centres suivants (coordonnées complètes disponibles sur <http://maladies-pulmonaires-rares.fr> et respifil.fr).

| Centre | Adresse | Médecin coordonnateur | Téléphone secrétariat |
|--|--|-----------------------|-----------------------|
| Centre coordonnateur | Hospices Civils de Lyon (HCL) Hôpital Louis Pradel (Bâtiment A4) 28 Avenue du Doyen Lépine, 69677 LYON Cedex | Pr Vincent COTTIN | 04 27 85 77 00 |
| Centres constitutifs | Bobigny (AP-HP) Hôpital Avicenne 125 rue de Stalingrad, 93000 BOBIGNY | Pr Hilario NUNES | 01 48 95 51 29 |
| | Dijon Hôpital François Mitterand CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel, 21079 DIJON | Pr Philippe BONNIAUD | 03 20 44 59 48 |
| | Lille Hôpital Calmette Bd du Professeur Jules Leclercq, 59037 LILLE | Pr Cécile CHENIVESSE | 03 20 44 59 48 |
| | Paris (AP-HP) Hôpital Bichat – Claude Bernard 46 rue Henri Huchard, 75018 PARIS | Pr Bruno CRESTANI | 01 40 25 68 00 |
| | Hôpital Pitié – Salpêtrière (Syndrome d'Ondine de l'Adulte) 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 PARIS cedex 13 | Pr Christian STRAUS | 01 42 17 85 78 |
| Hôpital Tenon 4 rue de la Chine, 75970 PARIS Cedex | Pr Jacques CADRANEL | 01 56 01 61 47 | |
| Centres de compétence | Besançon Hôpital Jean-Minjoz 3 boulevard Alexandre Fleming, 25030 BESANÇON Cedex | Dr Anne GONDOUIN | 03 81 66 88 02 |
| | Bordeaux Hôpital du Haut Levêque 1 avenue Magellan 33604 PESSAC Cedex | Dr Elodie BLANCHARD | 05 57 65 63 38 |
| | Caen Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre, 14033 CAEN Cedex 5 | Pr Emmanuel BERGOT | 02 31 06 46 77 |
| | Grenoble Hôpital Michallon – Site Nord Boulevard de la Chantourne 38043 LA TRONCHE Cedex 9 | Dr Sébastien QUETANT | 04 76 76 54 67 |

| | | | |
|------------------------------|--|--------------------------------|---------------------------|
| Centres de compétence | Le Kremlin-Bicêtre Hôpital Bicêtre (AP-HP) 78, rue du Général Leclerc, 94275 LE KREMLIN BICETRE | Pr David MONTANI | 01 45 21 79 76 |
| | Marseille Hôpital Nord (AP-HM) Chemin des Bourelly 13915 MARSEILLE Cedex 20 | Pr Martine REYNAUD- GAUBERT | 04 91 96 61 45 /46 /47 |
| | Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud, 34295 MONTPELLIER Cedex 5 | Pr Arnaud BOURDIN | 04 67 33 60 91 |
| | Nancy Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS- NANCY | Dr Emmanuel GOMEZ | 03 83 15 40 21 |
| | Nice Hôpital Pasteur 30, Voie Romaine, 06001 NICE Cedex 1 | Pr Charles-Hugo MARQUETTE | 04 92 03 88 83 |
| | Paris (AP-HP) Hôpital européen Georges- Pompidou (HEGP) 20 Rue Leblanc, 75015 PARIS | Pr Olivier SANCHEZ | 01 56 09 20 00 |
| | Reims Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex | Pr François LEBARGY | 03 26 78 76 14 |
| | Rennes Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09 | Pr Stéphane JOUNEAU | 02 99 28 24 78 |
| | Rouen Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN Cedex | Dr Mathieu SALAUN | 02 32 88 82 47 |
| | Strasbourg Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital – BP 426 67091 STRASBOURG Cedex | Dr Sandrine HIRSCHI | 03 69 55 06 46 |
| | Toulouse Hôpital Larrey 24, chemin de Pouvoirville - TSA 30030 31059 TOULOUSE Cedex 9 | Dr Grégoire PREVOT | 05 67 77 17 09 |
| | Tours Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9 | Pr Sylvain MARCHAND- ADAM | 02 47 47 37 87 |

Associations de patients atteints de FPI

| | |
|---|---|
|  | <p>Association Pierre Enjalran Fibrose Pulmonaire Idiopathique (APEFPI) https://fpi-asso.com/</p> |
|  | <p>Alliance maladies rares http://www.alliance-maladies-rares.org/</p> |
|  | <p>Maladies rares info services http://www.maladiesraresinfo.org/</p> |
|  | <p>Alliance européenne non gouvernementale d'associations de malades https://www.eurordis.org/fr</p> |

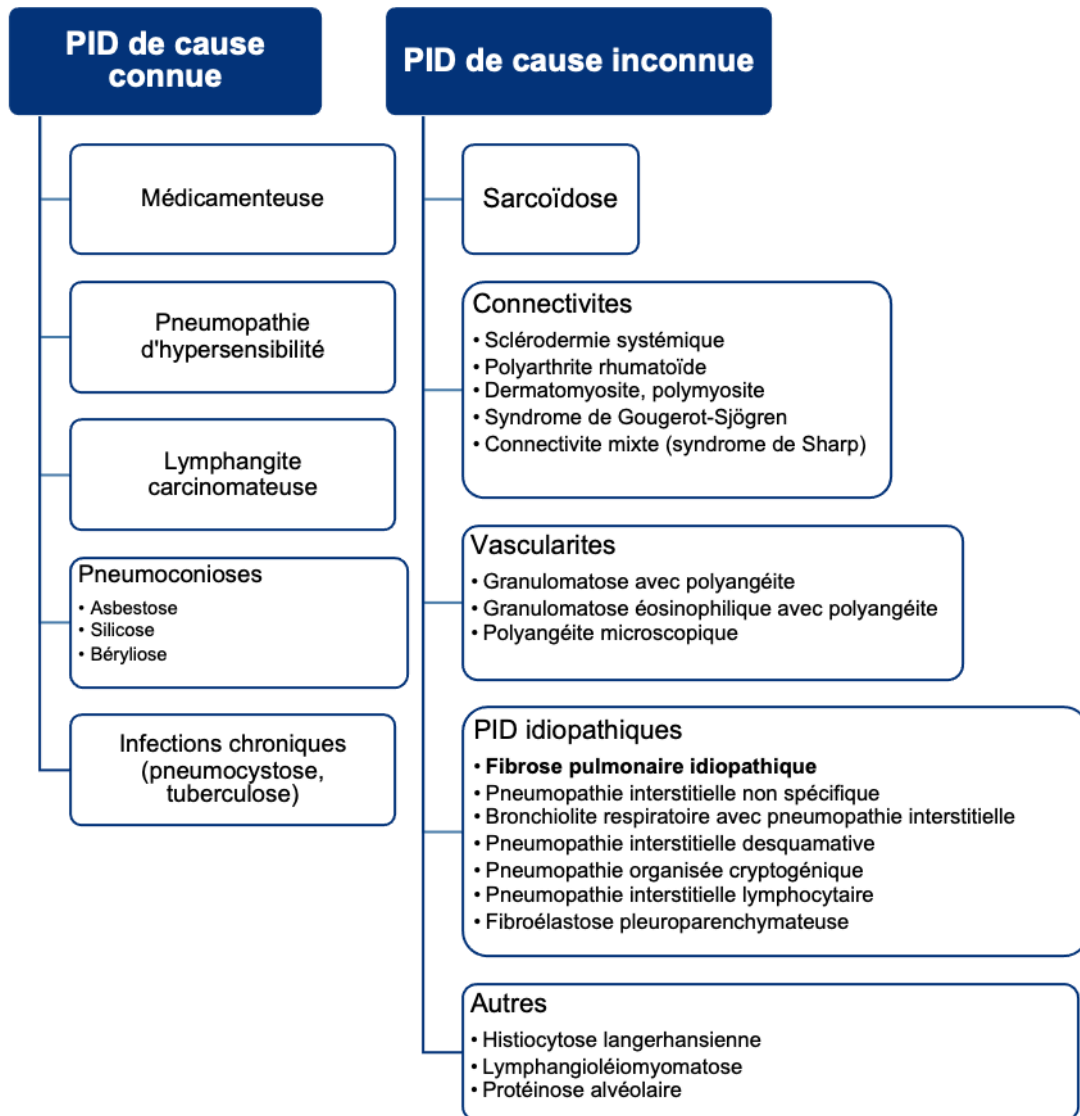
Vivre avec une maladie rare (<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org>) : cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de 10 grandes thématiques :

- Être soigné à l'hôpital / en ville
- Vivre avec son handicap
- Poursuivre sa scolarité
- Mener sa vie professionnelle
- Connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement
- Se déplacer en transports
- Évoluer au quotidien
- Accompagner un malade comme aidant
- S'informer : où s'adresser ?

Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients

| | |
|---|---|
|  | <p>Centre de référence des maladies pulmonaires rares www.maladies-pulmonaires-rares.fr</p> |
|  | <p>Filière de santé des maladies respiratoires rares https://respifil.fr/</p> |
|  | <p>Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre https://www.orpha.net/ Document d'information sur la FPI</p> |

7.3 Annexe 3 : Classification étiologique des pneumopathies interstitielles diffuses (PID)



7.4 Annexe 4 : Conditions recommandées de réalisation du lavage broncho-alvéolaire

| | |
|-----------------------------|--|
| Installation | <ul style="list-style-type: none">• Utilisation d'un bronchoscope souple, patient en position semi-assise• 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, causée par une distension excessive |
| Volume instillé | <ul style="list-style-type: none">• Volume total de sérum physiologique stérile instillé compris entre 100 au minimum et 300 ml au maximum• Instillation fractionnée du sérum en 3 à 5 fois, récupéré immédiatement par aspiration après chaque instillation |
| Conditions d'analyse | <ul style="list-style-type: none">• Pour une exploration satisfaisante du poumon profond, le volume de sérum récupéré doit être supérieur ou égal à 30 % du volume instillé• 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• Un volume global de 5 ml au minimum est nécessaire pour l'analyse de la formule cytologique ; le volume optimal est de 10 à 20 ml• Il est acceptable de regrouper toutes les aliquotes aspirées (y compris la première) pour réaliser les examens de routine |

7.5 Annexe 5 : Score pronostique GAP

(D'après référence Ley B, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. [Ann Intern Med 2012 ;156\(10\):684-91](#))

| Prédicteur | | Points |
|------------------------|----------------|--------|
| G (genre) | Homme | 0 |
| | Femme | 1 |
| A (âge) | ≤ 60 ans | 0 |
| | 61-65 | 1 |
| | ≥ 65 ans | 2 |
| P (physiologie) | CVF, % | |
| | > 75 | 0 |
| | 50 – 75 | 1 |
| | < 50 | 2 |
| | DLco, % | |
| | > 55 | 0 |
| | 36 - 55 | 1 |
| ≤ 35 | 2 | |
| | Non réalisable | 3 |

Total maximal des points : 8

| Stade | I | II | III |
|---------------------|------|------|------|
| Points | 0-3 | 4-5 | 6-8 |
| Mortalité, % | | | |
| 1 an | 5,6 | 16,2 | 39,2 |
| 2 ans | 10,9 | 29,9 | 62,1 |
| 3 ans | 16,3 | 42,1 | 76,8 |

8 Références bibliographiques

1. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, Desai SR, Maher TM, Wells AU, Devaraj A. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019; 54.
2. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242-248.
3. Bonella F, Wijsenbeek M, Molina-Molina M, Duck A, Mele R, Geissler K, Wuyts W. European IPF Patient Charter: unmet needs and a call to action for healthcare policymakers. *Eur Respir J* 2016; 47: 597-606.
4. Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabeze L, Pradere P, Crestani B. Familial pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir* 2015; 32: 413-434.
5. Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, Jones KD, Urisman A, Aravena C, Johannson KA, Golden JA, King TE, Jr., Wolters PJ, Collard HR, Ley B. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017; 72: 424-429.
6. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, Vij R, Noth I, Lynch DA, Streck ME. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210: 307-313.
7. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, Behr J, Brown KK, Cottin V, Flaherty KR, Fukuoka J, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kolb M, Lynch DA, Myers JL, Raghu G, Richeldi L, Taniguchi H, Martinez FJ. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-275.
8. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Med* 2020; 49: 104021.
9. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-593.
10. Cottin V, Crestani B, Cadranet J, Cordier JF, Marchand-Adam S, Prevot G, Wallaert B, Bergot E, Camus P, Dalphin JC, Dromer C, Gomez E, Israel-Biet D, Jouneau S, Kessler R, Marquette CH, Reynaud-Gaubert M, Aguilaniu B, Bonnet D, Carre P, Danel C, Faivre JB, Ferretti G, Just N, Lebargy F, Philippe B, Terrioux P, Thivolet-Bejui F, Trumbic B, Valeyre D. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique – Actualisation 2017. Version longue [French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version]. *Rev Mal Respir* 2017; 34: 900-968.
11. Cottin V, Koschel D, Gunther A, Albera C, Azuma A, Skold CM, Tomassetti S, Hormel P, Stauffer JL, Strombom I, Kirchgaessler KU, Maher TM. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ open research* 2018; 4: pii 00084-02018.
12. De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, Slabbynck H, Verschakelen JA, Verbeken EK, Weynand B, De Langhe E, Lenaerts JL, Nemery B, Van Raemdonck D, Verleden GM, Wells AU, Wuyts WA. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. *Chest* 2018; 153: 1416-1423.
13. Distler JHW, Gyorfi AH, Ramanujam M, Whitfield ML, Konigshoff M, Lafyatis R. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 705-730.

14. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, King TE, Jr., Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Thomeer M, Valeyre D, Wells AU. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1382-1389.
15. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, Kambouchner M, Huynh S, Naccache JM, Borie R, Piquet J, Mekinian A, Virally J, Uzunhan Y, Cadranel J, Crestani B, Fain O, Lhote F, Dhote R, Saidenberg-Kermanac'h N, Rosental PA, Valeyre D, Nunes H. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602419.
16. Flaherty KR, King TE, Jr., Raghu G, Lynch JP, 3rd, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, Murray S, Lama VN, Gay SE, Martinez FJ. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904-910.
17. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews GB, Lynch JP, 3rd, Martinez FJ. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-548.
18. Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, Maurer O, Heinemann S, Costabel U, Barbero MAN, Muller V, Bonniaud P, Vancheri C, Wells A, Vasakova M, Pesci A, Sofia M, Klepetko W, Seeger W, Drakopanagiotakis F, Crestani B. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2018; 19: 141.
19. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, Ryu JH, Fruchter O, Piciocchi S, Dubini A, Cavazza A, Chilosi M, Sverzellati N, Valeyre D, Leduc D, Walsh SLF, Gasparini S, Hetzel M, Hagmeyer L, Haentschel M, Eberhardt R, Darwiche K, Yarmus LB, Torrego A, Krishna G, Shah PL, Annema JT, Herth FJF, Poletti V. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: Expert Statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018; 95: 188-200.
20. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1161-1167.
21. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997-2008. *Eur Respir J* 2016; 48: 1453-1461.
22. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, Carlin B, Drummond MB, Ekström M, Garvey C, Graney BA, Jackson B, Kallstrom T, Knight SL, Lindell K, Prieto-Centurion V, Renzoni EA, Ryerson CJ, Schneidman A, Swigris J, Upson D, Holland AE. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e121-e141.
23. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y, Reynolds PN, Chapman S, Walters EH, Zappala C, Allan H, Keir GJ, Hayen A, Cooper WA, Mahar AM, Ellis S, Macansh S, Corte TJ. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J* 2017; 49.
24. Jouneau S, Gamez AS, Tractlet J, Nunes H, Marchand-Adam S, Kessler R, Israel-Biet D, Borie R, Strombom I, Scalori A, Crestani B, Valeyre D, Cottin V. A 2-Year Observational Study in Patients Suffering from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Treated with Pirfenidone: A French Ancillary Study of PASSPORT. *Respiration* 2019; 98: 19-28.
25. Jouneau S, Crestani B, Thibault R, Lederlin M, Vernhet L, Valenzuela C, Wijssenbeek M, Kreuter M, Stansen W, Quaresma M, Cottin V. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020; 21: 312.

26. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-2092.
27. Kreuter M, Swigris J, Pittrow D, Geier S, Klotsche J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Andreas S, Claussen M, Grohe C, Wilkens H, Hagemeyer L, Skowasch D, Meyer JF, Kirschner J, Glaser S, Herth FJF, Welte T, Neurohr C, Schwaiblmair M, Held M, Bahmer T, Frankenberger M, Behr J. Health related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: insights-IPF registry. *Respir Res* 2017; 18: 139.
28. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1717-1727.
29. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1811-1823.
30. 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: 431-440.
31. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, Collard HR. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 756-761.
32. Lim RK, Humphreys C, Morisset J, Holland AE, Johannson KA, and the ODC. Oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease: an international Delphi survey. *Eur Respir J* 2019; 54.
33. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, Goldin JG, Hansell DM, Inoue Y, Johkoh T, Nicholson AG, Knight SL, Raouf S, Richeldi L, Ryerson CJ, Ryu JH, Wells AU. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2017.
34. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Kim DS, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004-1014.
35. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, Meyer K, Raghu G, Collard HR, Garcia CK. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016; 48: 1710-1720.
36. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE, Jr., Lancaster L, Sahn SA, Swartzberg J, Valeyre D, du Bois RM. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-1769.
37. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1395-1402.
38. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J* 2016; 48: 179-186.
39. Raghu G, Lynch D, Godwin JD, Webb R, Colby TV, Leslie KO, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Flaherty KR, Martinez FJ, Wells AU, Shao L, Zhou H, Pedersen PS, Sood R, Montgomery AB, O'Riordan TG. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 277-284.
40. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC;

American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. 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.

41. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. 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: 1089-1092.

42. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schunemann HJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19.

43. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-2082.

44. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, Richeldi L, Walsh SLF, Myers JL, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Flaherty KR, Lederer DJ, Lynch DA, Martinez FJ, Raghu G, Travis WD, Udwadia Z, Wells AU, Collard HR. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1249-1254.

45. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, Elicker BM, Koth LL, King TE, Jr., Wolters PJ, Collard HR. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 750-757.

46. Spagnolo P, Cottin V. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanistic pathways to personalised medicine. *J Med Genet* 2017; 54: 93-99.

47. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, Sverzellati N, Carloni A, Carretta E, Buccioli M, Tantalocco P, Ravaglia C, Gurioli C, Dubini A, Piciocchi S, Ryu JH, Poletti V. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 745-752.

48. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-748.

49. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Lai S, Mulyadi E, Torzillo PJ, Phillips MJ, Jo HE, Webster SE, Lin QT, Rhodes JE, Salamonsen M, Wrobel JP, Harris B, Don G, Wu PJC, Ng BJ, Oldmeadow C, Raghu G, Lau EMT, Cryobiopsy versus Open Lung biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung disease alliance I. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2019.

50. Wallaert B, Duthoit L, Drumez E, Behal H, Wemeau L, Chenivresse C, Grosbois JM. Long-term evaluation of home-based pulmonary rehabilitation in patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *ERJ open research* 2019; 5.

51. Walsh SLF, Lederer DJ, Ryerson CJ, Kolb M, Maher TM, Nusser R, Poletti V, Richeldi L, Vancheri C, Wilsher ML, Antoniou KM, Behr J, Bendstrup E, Brown KK, Corte TJ, Cottin V, Crestani B, Flaherty KR, Glaspole IN, Grutters J, Inoue Y, Kondoh Y, Kreuter M, Johannson KA, Ley B, Martinez FJ, Molina-Molina M, Morais A, Nunes H, Raghu G, Selman M, Spagnolo P, Taniguchi H, Tomassetti S, Valeyre D, Wijssenbeek M, Wuyts WA, Wells AU. Diagnostic Likelihood Thresholds That Define a

Working Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1146-1153.

52. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med* 2020; 383: 958-968.

53. Wolters PJ, Blackwell TS, Eickelberg O, Loyd JE, Kaminski N, Jenkins G, Maher TM, Molina-Molina M, Noble PW, Raghu G, Richeldi L, Schwarz MI, Selman M, Wuyts WA, Schwartz DA. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med* 2018; 6: 154-160.