

Fibrose pulmonaire idiopathiques

Recommandations diagnostiques et thérapeutiques

Dominique Valeyre

INSERM UMR 1272, Université Paris 13

AP-HP, hôpital Avicenne, service de pneumologie

*Centre constitutif du Centre de Référence Maladies
pulmonaires rares de l'adulte*

Déclaration d'intérêts

- Membre de conseils scientifiques sur la FPI supportés par Boehringer-Ingelheim et Roche

Introduction

- FPI: domaine très évolutif avec controverses
- Éléments à retenir
 - La FPI reste une maladie très grave
 - Le diagnostic est souvent difficile; rôle important de la DMD (qui a ses limites et doit être compétente); diagnostic d'annonce
 - Traitement:
 - Organisation d'un parcours de soins multi-professionnel prenant en compte les aspirations des patients et des familles
 - ne pas manquer la transplantation pulmonaire (seul traitement curatif)
 - 2 anti-fibrosants; nombreux essais
 - Importance des autres traitements (réhabilitation; co-morbidités; support)

Pneumopathies Interstitielles Diffuses

PID de cause connue:
médicament, exposition,
connectivite/vascularite

PII

Granulomatoses:
sarcoïdose

PID particulières: HPCL,
LAM, LPA, PCE...

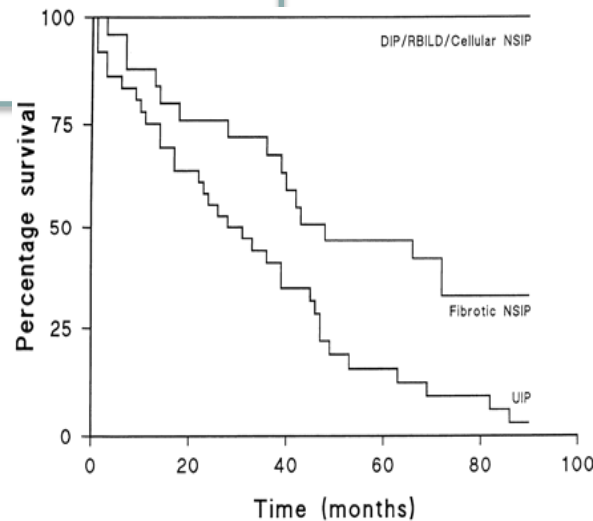
PII rares

PII majeures

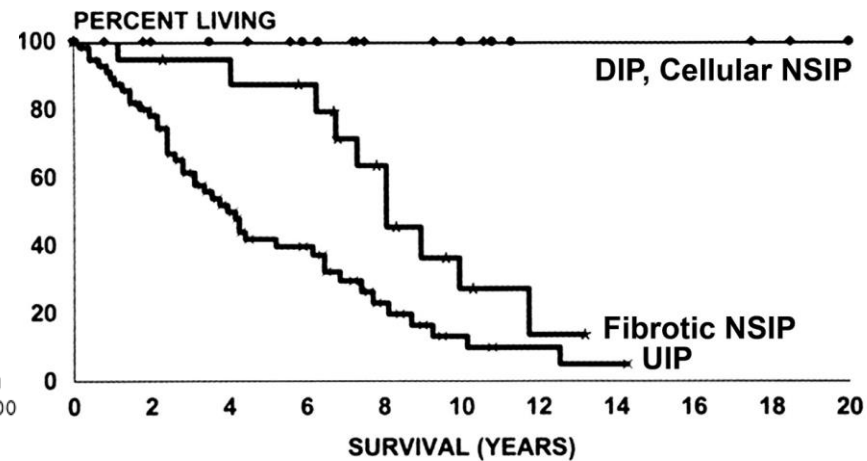
PII inclassables

Chroniques
fibrosantes

FPI
PINS*



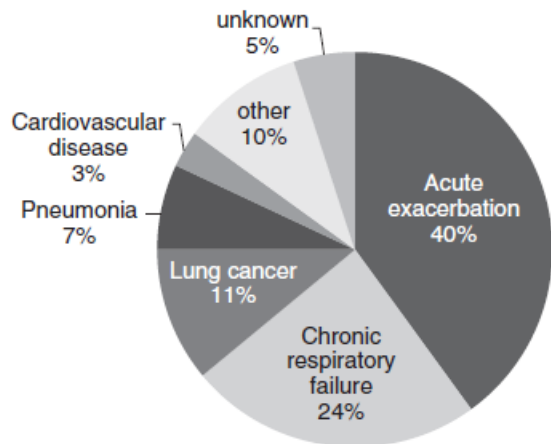
Nicholson et al. *AJRCCM* 2000



Travis et al. *Am J Surg Pathol* 2000

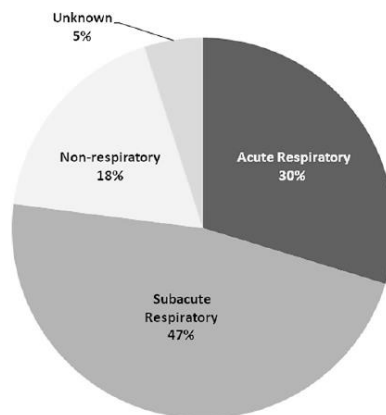
* Entité clinique réelle (terme
« provisoire » supprimé)

Causes of mortality in IPF



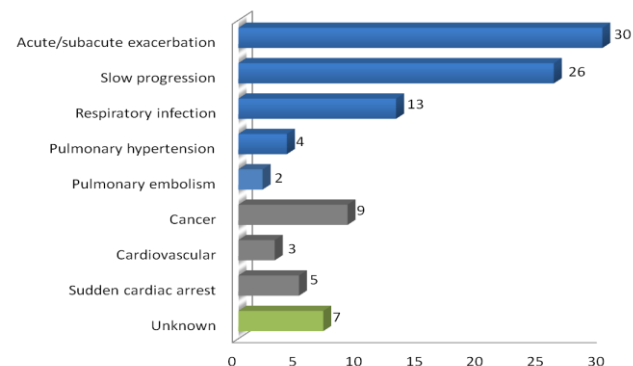
Japan

Natsuizaka AJRCCM 2014



USA

Ley AJRCCM 2012

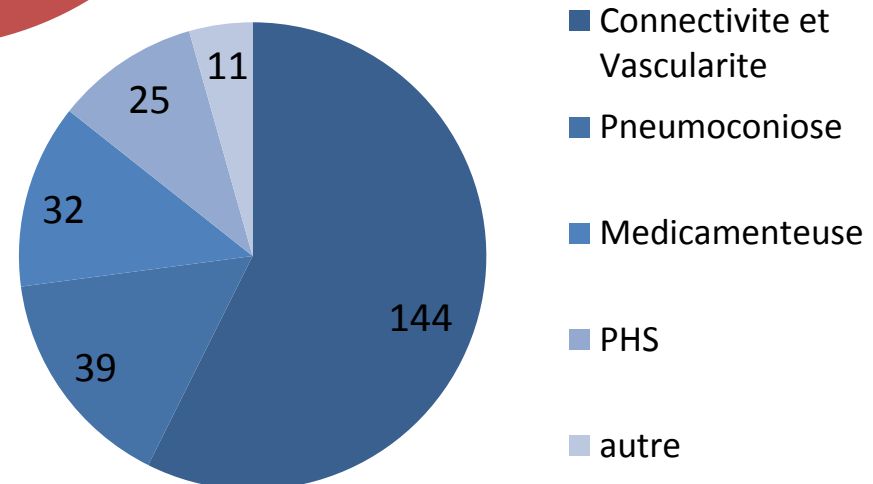
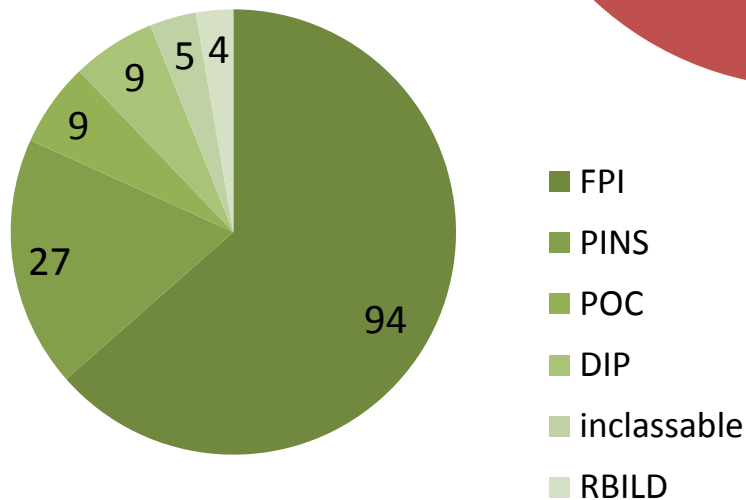
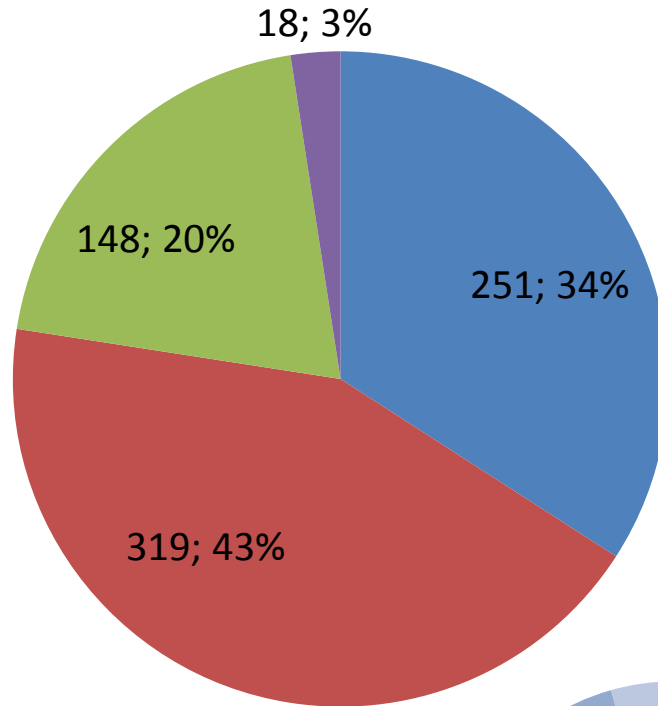
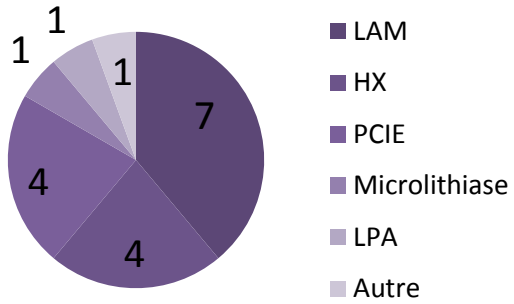


France

Unpublished data

Figure 4. Causes of death in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Cas prévalents N=825



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 update

V. Cottin^{a,*}, B. Crestani^b, J. Cadranet^c,
J.-F. Cordier^a, S. Marchand-Adam^d, G. Prévot^e,
B. Wallaert^f, E. Bergot^g, P. Camus^h, J.-C. Dalphinⁱ,
C. Dromer^j, E. Gomez^k, D. Israel-Biet^l,
S. Jouneau^m, R. Kesslerⁿ, C.-H. Marquette^o,
M. Reynaud-Gaubert^p, B. Aguilaniu^q, D. Bonnet^r,
P. Carré^s, C. Danel^t, J.-B. Faivre^u, G. Ferretti^v,
N. Just^w, F. Lebargy^x, B. Philippe^y, P. Terrioux^z,
F. Thivolet-Béjui^{aa}, B. Trumbic^{ab}, D. Valeyre^{ac}

^a Centre national de référence des maladies pulmonaires rares, pneumologie, hôpital Louis-Pradel, hospices civils de Lyon, université Claude-Bernard–Lyon 1, Lyon, France

^b Service de pneumologie A, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU Bichat, université Paris Diderot, Paris, France

^c Service de pneumologie et oncologie thoracique, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, hôpital Tenon, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 6, GH-HUEP, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France

^d Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU de Tours, Tours, France

^e Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU Larrey, Toulouse, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vincent.cottin@chu-lyon.fr (V. Cottin).

¹ www.maladies-pulmonaires-rares.fr.

Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper



David A Lynch, Nicola Sverzellati, William D Travis, Kevin K Brown, Thomas V Colby, Jeffrey R Galvin, Jonathan G Goldin, David M Hansell, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Andrew G Nicholson, Shandra L Knight, Suhail Raoof, Luca Richeldi, Christopher J Ryerson, Jay H Ryu, Athol U Wells

www.thelancet.com/respiratory Published online November 15, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Jeffrey L. Myers, Luca Richeldi, Christopher J. Ryerson, David J. Lederer, Juergen Behr, Vincent Cottin, Sonye K. Danoff, Ferran Morell, Kevin R. Flaherty, Athol Wells, Fernando J. Martinez, Arata Azuma, Thomas J. Bice, Demosthenes Bouros, Kevin K. Brown, Harold R. Collard, Abhijit Duggal, Liam Galvin, Yoshikazu Inoue, R. Gisli Jenkins, Takeshi Johkoh, Ella A. Kazerooni, Masanori Kitaichi, Shandra L. Knight, George Mansour, Andrew G. Nicholson, Sudhakar N. J. Pipavath, Ivette Buendía-Roldán, Moisés Selman, William D. Travis, Simon Walsh, and Kevin C. Wilson; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS), JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS), AND LATIN AMERICAN THORACIC SOCIETY (ALAT) WAS APPROVED BY THE ATS, JRS, AND ALAT MAY 2018, AND THE ERS JUNE 2018

Panel 1: Key questions to be addressed

- What specific clinical information is required to exclude other forms of ILD?
- What are the key CT features for making a diagnosis of UIP?
- How can UIP or IPF be distinguished by CT from other fibrosing interstitial pneumonias?
- When is surgical or other biopsy indicated in the diagnosis of IPF?
- What are the crucial pathological features by which a diagnosis of UIP or IPF can be made?
- How can UIP or IPF be distinguished histologically from other fibrosing interstitial pneumonias?
- How should multidisciplinary diagnosis be performed in the diagnosis of IPF?
 - Who should be engaged in multidisciplinary diagnosis?
 - Which patients should undergo multidisciplinary diagnosis?
 - What are the limitations of multidisciplinary diagnosis?

ILD=interstitial lung disease. IPF=idiopathic pulmonary fibrosis. UIP=usual interstitial pneumonia.

Diagnostic Criteria

The diagnosis of IPF requires the following:

1. Exclusion of other known causes of ILD (e.g., domestic and occupational environmental exposures, connective tissue disease, and drug toxicity).
2. The presence of a UIP pattern on HRCT in patients not subjected to surgical lung biopsy (*see* Table 4).
3. Specific combinations of HRCT and surgical lung biopsy pattern in patients subjected to surgical lung biopsy (*see* Tables 5 and 6).

Panel 2: Clinical checklist for alternative diagnoses

General

- What are the severity, duration, and pace of the primary respiratory symptoms?

Systemic autoimmune disease

- Are symptoms or signs of a systemic autoimmune disorder present?
- Are serological findings suggestive of an autoimmune disorder? Eg, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, polymyositis and dermatomyositis, Steven-Johnson syndrome, or mixed-connective tissue disease.

Other systemic disease (sarcoid, immune-system abnormalities)

- Is there evidence of other organ involvement?

Hypersensitivity pneumonitis

- Does the patient have a clinically relevant exposure to an antigen, generally inhaled, known to result in the development of hypersensitivity pneumonitis?
- Do they have pets, including birds?
- What are they exposed to in their home or work environment? Is there water damage?
- Is the exposure clinically significant?
- Is the intensity clinically significant?
- Is there a temporal association between the exposure and symptom onset?

Occupational and environmental lung disease

- Does the patient work in an occupation known to be at risk for the development of lung disease?
- What do they do in their current job and previous jobs?
- What avocational exposures exist?

Drug-induced lung disease

- Does the patient use any medicines, herbs, vitamins, supplements, or recreational drugs that could account for the presence of lung disease?

Specific genetic syndromes

- Is there a family history of lung fibrosis?
- Is there evidence of premature graying, cryptogenic cirrhosis, aplastic anaemia, myelodysplasia, macrocytosis, or thrombocytopenia?

Table 4. High-Resolution Computed Tomography Scanning Patterns

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
<p>Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous*</p> <p>Honeycombing with or without peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis†</p>	<p>Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous</p> <p>Reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis</p> <p>May have mild GGO</p>	<p>Subpleural and basal predominant</p> <p>Subtle reticulation; may have mild GGO or distortion (“early UIP pattern”)</p> <p>CT features and/or distribution of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology (“truly indeterminate”)</p>	<p>Findings suggestive of another diagnosis, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CT features: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cysts ◦ Marked mosaic attenuation ◦ Predominant GGO ◦ Profuse micronodules ◦ Centrilobular nodules ◦ Nodules ◦ Consolidation • Predominant distribution: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Peribronchovascular ◦ Perilymphatic ◦ Upper or mid-lung • Other: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Pleural plaques (consider asbestosis) ◦ Dilated esophagus (consider CTD) ◦ Distal clavicular erosions (consider RA) ◦ Extensive lymph node enlargement (consider other etiologies) ◦ Pleural effusions, pleural thickening (consider CTD/drugs)

Rayon de miel: pas toujours si simple

David M. Hansell, MD, FRCP, FRCR
Alexander A. Bankier, MD
Heber MacMahon, MB, BCh, BAO
Theresa C. McLoud, MD
Nestor L. Miller, MD, PhD
Jacques Remy, MD

Members of the Fleischner Society compiled a glossary of terms for thoracic imaging that replaces previous glossaries published in 1984 and 1996 for thoracic radiography and computed tomography (CT), respectively. The need to update the previous versions came from the recognition that new words have emerged, others have become obso-

- Pas de définition consensuelle

- « Clustered cystic air space, typically of comparable diameters on the order of 3-10 mm but occasionally as large as 2.5 cm, usually subpleural and characterized by well-defined walls»

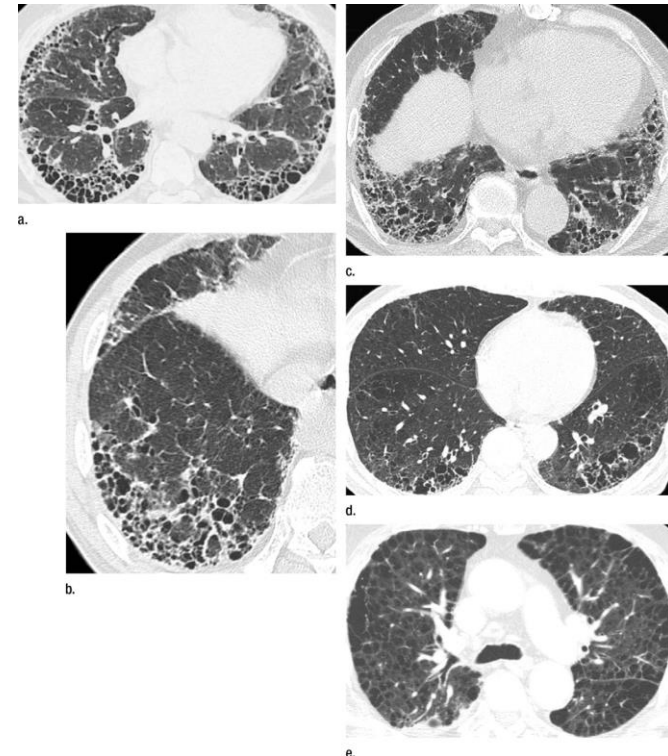
- Nécessité ou non de plusieurs couches ?

- Difficultés diagnostiques

- Bronchectasies de traction
- Emphysème

- Mauvaise concordance inter-observateur

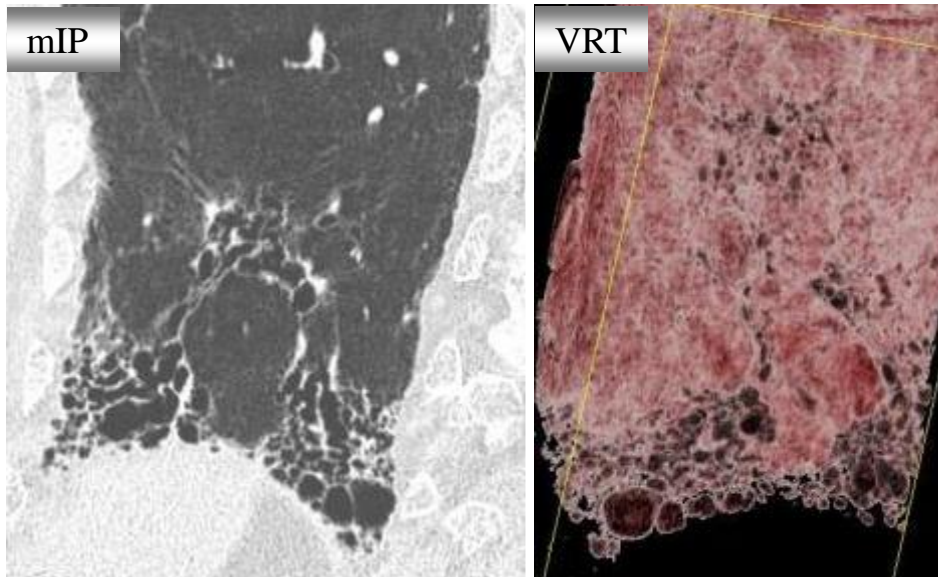
Hansell et al. *Radiology* 2008



Watadani et al. *Radiology* 2013

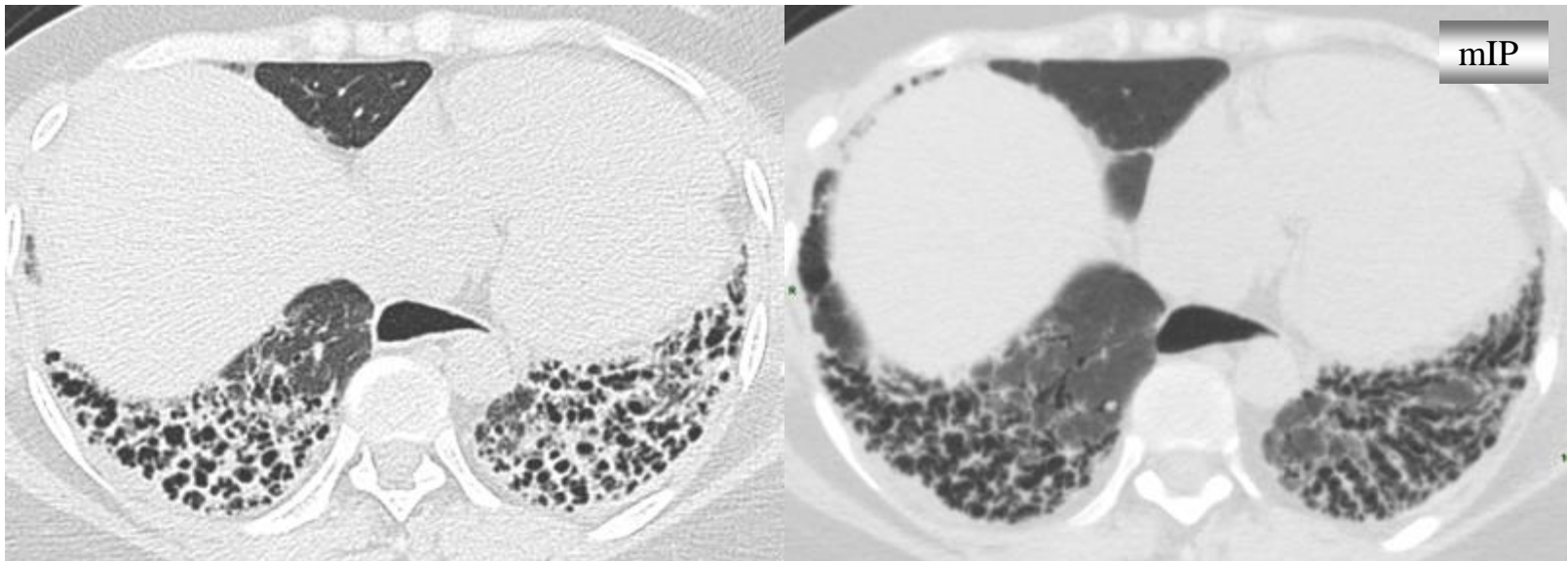
Remerciements au Pr PY Brillet

RM/B^{ies} de traction : comment chercher ?



Remerciements Pr
PY Brillet

Image P. Grenier/C. Beigelman



Indications et modalités de biopsie pulmonaire

- Indications

- Dc TDM d'UIP « indéterminée » ou « alternatif »
- Dc TDM d'UIP probable: +/- selon recos (Fleischner vs ATS/ERS 2018): arguments cliniques (âge ...)
- Cl: âge (Cl formelle >75 ans; maladie avancée; EFR dégradées; co-morbidités à risque)
- Indication posée dans une DMD experte

- Modalités

- Equipe chirurgicale expérimentée dans la réalisations de BP
- VTC programmée=méthode recommandée
- Cryobiopsie: données insuffisamment concordante avec VTC
- BTO=abandonnée
- Prélèvements de qualité dans 2 lobes différents (hors LM et lingula)

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Table 5. Histopathology Patterns and Features

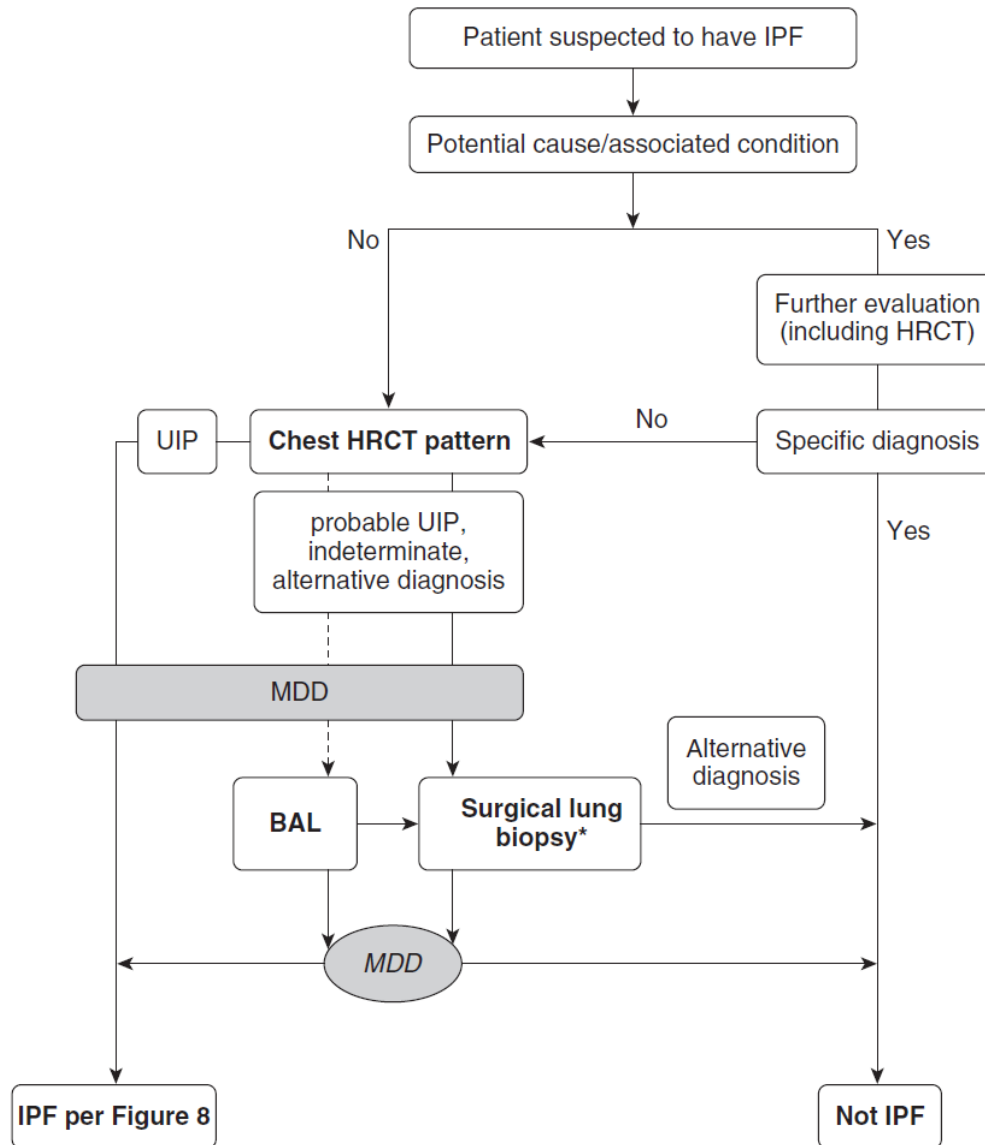
UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
<ul style="list-style-type: none"> • Dense fibrosis with architectural distortion (i.e., destructive scarring and/or honeycombing) • Predominant subpleural and/or paraseptal distribution of fibrosis • Patchy involvement of lung parenchyma by fibrosis • Fibroblast foci • Absence of features to suggest an alternate diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Some histologic features from column 1 are present but to an extent that precludes a definite diagnosis of UIP/IPF <p style="text-align: center;"><i>And</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence of features to suggest an alternative diagnosis <p style="text-align: center;"><i>Or</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Honeycombing only 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis with or without architectural distortion, with features favoring either a pattern other than UIP or features favoring UIP secondary to another cause* • Some histologic features from column 1, but with other features suggesting an alternative diagnosis[†] 	<ul style="list-style-type: none"> • Features of other histologic patterns of IIPs (e.g., absence of fibroblast foci or loose fibrosis) in all biopsies • Histologic findings indicative of other diseases (e.g., hypersensitivity pneumonitis, Langerhans cell histiocytosis, sarcoidosis, LAM)

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate***	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

Figure 8. Idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis based upon HRCT and biopsy patterns.

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS



Desirable features	
Frequency	Weekly to monthly, depending on volume of patients
Patient selection	Focus on patients with disease that is not fully characterised, and those with suspicion of a non-IPF aetiology (eg, hypersensitivity pneumonitis, connective tissue disease); in experienced groups with a high volume of patients, those with typical features might not require review; selected patients might also be re-reviewed on follow-up
Nature of conference	Direct contact or telemedicine; pathology and radiology should be directly visualised
Participants	Clinician, radiologist, and pathologist with interest or experience in ILD; if not experienced, linkage to an experienced group is needed (eg, electronic transmission of images, review of slides, telephone or e-mail discussion of clinical aspects); a rheumatologist is often helpful
Goals of meeting	Diagnosis, management plan, review of disease progression
Documentation	First choice multidisciplinary diagnosis (including “unclassifiable disease”), realistic differential diagnoses, likely reversibility; recommendations on additional diagnostic tests
Communication	Final multidisciplinary diagnosis recorded in case notes and communicated in discharge statements; could also include list of conference participants, clinical, radiological, and pathological diagnoses, and management recommendations

IPF=idiopathic pulmonary fibrosis. ILD=interstitial lung disease.

Table 3: Recommendations for multidisciplinary diagnosis conferences

	Clinicians (HR, 95% CI, p value)	Radiologists (HR, 95% CI, p value)	MDTM (HR, 95% CI, p value)
Team 1	2.09 (0.90-4.86, p=0.085)	2.80 (1.17-6.73, p=0.021)	2.67 (1.21-6.02, p=0.016)
Team 2	2.95 (1.33-6.59, p=0.008)	4.08 (1.84-9.04, p=0.001)	3.44 (1.54-7.68, p=0.003)
Team 3	3.75 (1.65-8.51, p=0.002)	2.78 (1.11-6.97, p=0.030)	5.30 (2.26-12.41, p<0.001)
Team 4	3.34 (1.38-8.00, p=0.007)	4.49 (1.71-12.29, p=0.003)	3.99 (1.49-10.66, p=0.006)
Team 5	2.03 (0.87-4.69, p=0.100)	2.58 (1.08-6.21, p=0.033)	2.61 (1.12-6.06, p=0.025)
Team 6	4.14 (1.72-9.97, p=0.002)	2.11 (0.91-4.89, p=0.082)	3.36 (1.40-8.07, p=0.007)
Team 7	2.96 (1.43-6.55, p=0.007)	1.28 (0.53-3.06, p=0.583)	2.43 (1.09-5.41, p=0.030)

Results for the multidisciplinary team meetings (MDTMs), clinicians, and radiologists are based on the whole patient cohort (n=70). HR=hazard ratio.

Table 5: Univariate Cox regression analysis for mortality according to clinician, radiologist, and MDTM diagnoses of idiopathic pulmonary fibrosis versus not idiopathic pulmonary fibrosis

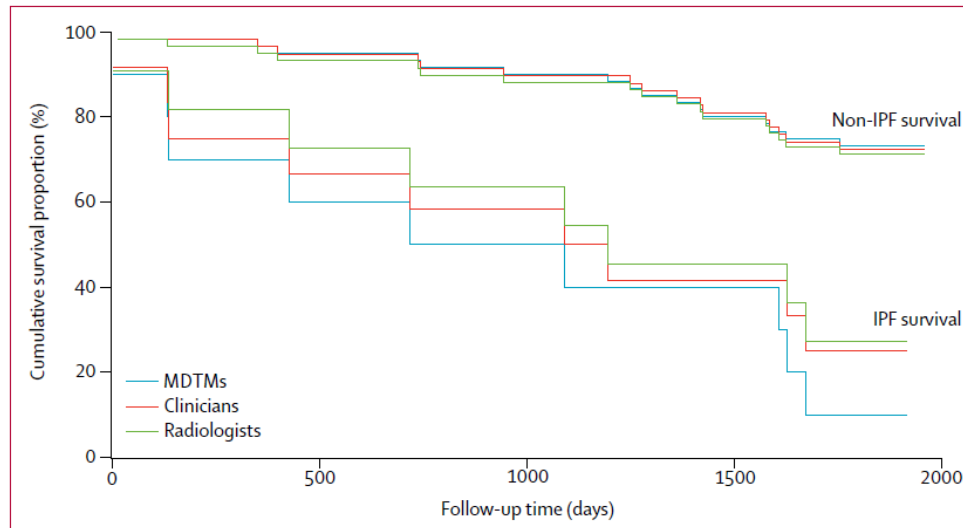


Figure: Kaplan-Meier of survival differences between patients assigned a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and those assigned other diagnoses (not idiopathic pulmonary fibrosis)

Disease behaviour classification

Présentation clinique	Objectif thérapeutique	Stratégie de suivi
<p>Maladie réversible, atteinte limitée (nombreux cas de RB-ILD)</p>	<p>Ecarter une cause potentielle</p>	<p>Evaluation à court terme (3-6 mois) pour confirmer la régression de la maladie</p>
<p>Maladie réversible avec risque de progression (cPINS et certains cas de fPINS, DIP, POC)</p>	<p>Obtenir une réponse initiale, puis rationaliser le Tt à long terme</p>	<p>Evaluation à court terme pour confirmer la réponse. Puis suivi à long terme pour s’assurer que le gain est maintenu</p>
<p>Stable avec maladie résiduelle (certains cas de fPINS)</p>	<p>Maintenir la fonction</p>	<p>Suivi à long terme pour évaluer l’évolution de la maladie</p>
<p>Maladie progressive irréversible avec potentiel de stabilisation (certains cas de fPINS)</p>	<p>Stabiliser</p>	<p>Suivi à long terme pour évaluer l’évolution de la maladie</p>
<p>Maladie progressive irréversible malgré le Tt (FPI et certains cas de fPINS)</p>	<p>Ralentir la progression</p>	<p>Suivi à long terme pour évaluer l’évolution de la maladie et l’indication d’une TP ou soins palliatifs</p>

Tableau 8 Principaux examens complémentaires utiles lors du diagnostic et au cours du suivi de la FPI.

Au diagnostic de la FPI

Systématiques	Scanner thoracique de haute résolution Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone Échographie cardiaque avec doppler Anticorps antinucléaires Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés Facteur rhumatoïde Numération formule sanguine Protéine C-réactive Créatininémie Transaminases, γ -glutamyltransférase, phosphatases alcalines
Parfois	Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale éventuelle (voir texte) Formule cytologique sur lavage broncho-alvéolaire (voir texte) Capacité pulmonaire totale, gazométrie artérielle en air au repos Test de marche de 6 minutes avec mesure de saturation percutanée en oxygène
Selon le contexte	Analyse génétique (voir texte) Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles Anticorps anti-SSA, anti-SSB Anticorps anticentromères, antitopoisomérase Anticorps anti-ARNt-synthétases (notamment anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12) Autres auto-anticorps des myosites : anti-Mi-2, -U3RNP, -MDA5, -NXP2, -TIF1 γ , -Ku, etc. Créatine phosphokinase Précipitines (selon exposition) Recherche d'agents infectieux par lavage broncho-alvéolaire Électrophorèse des protéines sanguines, immunoélectrophorèse des protéines, immunofixation urinaire, cryoglobulinémie Recherche d'un reflux gastro-œsophagien (endoscopie digestive haute, pH-métrie) Recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil (polygraphie ventilatoire, polysomnographie)

Au cours du suivi

Tous les 3 à 6 mois	Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone Radiographie thoracique
Tous les ans	Scanner thoracique (sans injection)
Selon le contexte	Scanner thoracique (sans ou avec injection selon l'indication) Échographie cardiaque avec doppler Capacité pulmonaire totale Gazométrie artérielle en air Test de marche de 6 minutes Cathétérisme cardiaque droit (voir texte)

Quand rechercher une anomalie génétique favorisante?

Recommandation 7

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

Recommandation 8

Chez un patient présentant une FPI dans un contexte familial ou s'il y a des arguments cliniques ou biologiques évoquant une cause génétique, il est proposé de réaliser un arbre généalogique et une analyse génétique moléculaire concernant à l'heure actuelle essentiellement les gènes du complexe de la télomérase et les gènes codant pour les protéines du surfactant, et d'adresser le patient en consultation spécialisée de génétique.

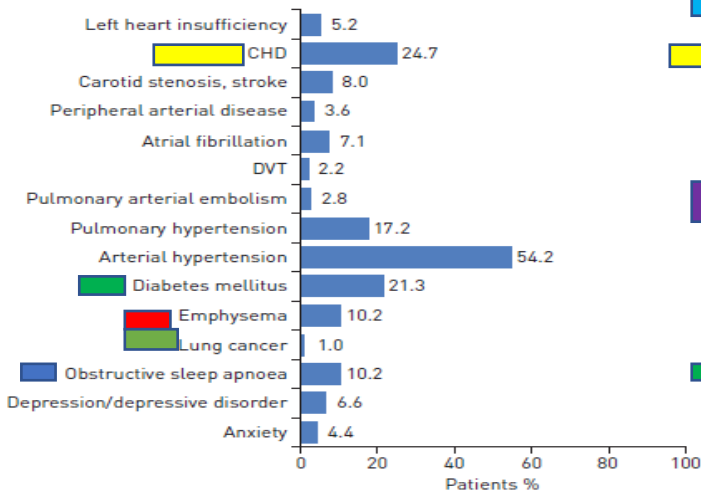
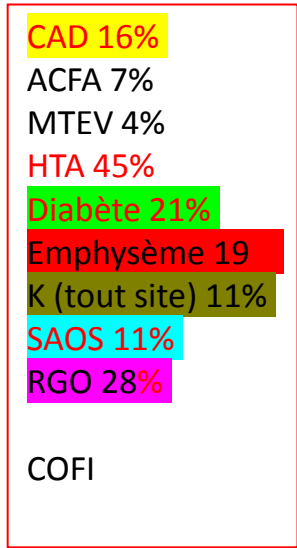


TABLE 1 | Common comorbidities in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

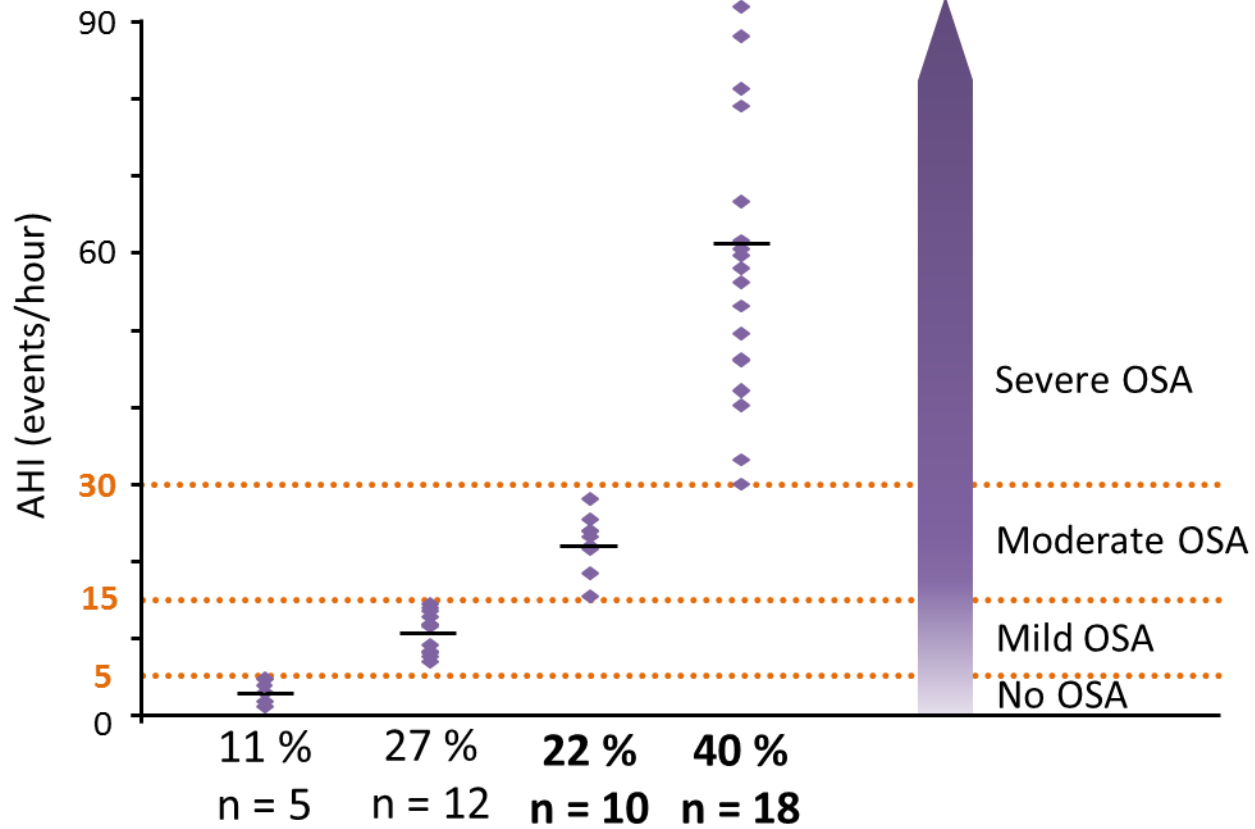
Comorbidity	Prevalence (%)	Outcome association
Emphysema	8-34	Mixed results; may increase mortality risk Increased prevalence of pulmonary hypertension (PH)
Lung cancer	3-22	Increased mortality risk Surgical resection may increase mortality and acute exacerbation risk Chemotherapy may increase acute exacerbation risk
Obstructive sleep apnea	58-88	May increase mortality risk through worsening nocturnal hypoxemia
Coronary artery disease	4-68	May increase mortality risk
PH	3-84	Increases mortality risk
Pulmonary embolism/venous thromboembolism	2-3	Treatment with anti-coagulation may increase mortality risk
Gastro-esophageal reflux	30-80	Mixed results; treatment with antacid therapy may improve survival and reduce disease progression
Hiatal hernia	40-53	Surgical correction may improve survival and stabilize oxygenation in patients awaiting transplant
Hypothyroidism	13-28	May increase mortality risk
Diabetes mellitus type 2	10-33	Unknown
Depression	12-49	Unknown
Anxiety	10	Unknown

FIGURE 1 Comorbidities at baseline. CHD: coronary heart disease; DVT: deep venous thrombosis.

J Behr ERJ 2015

Oldham fmed 2017

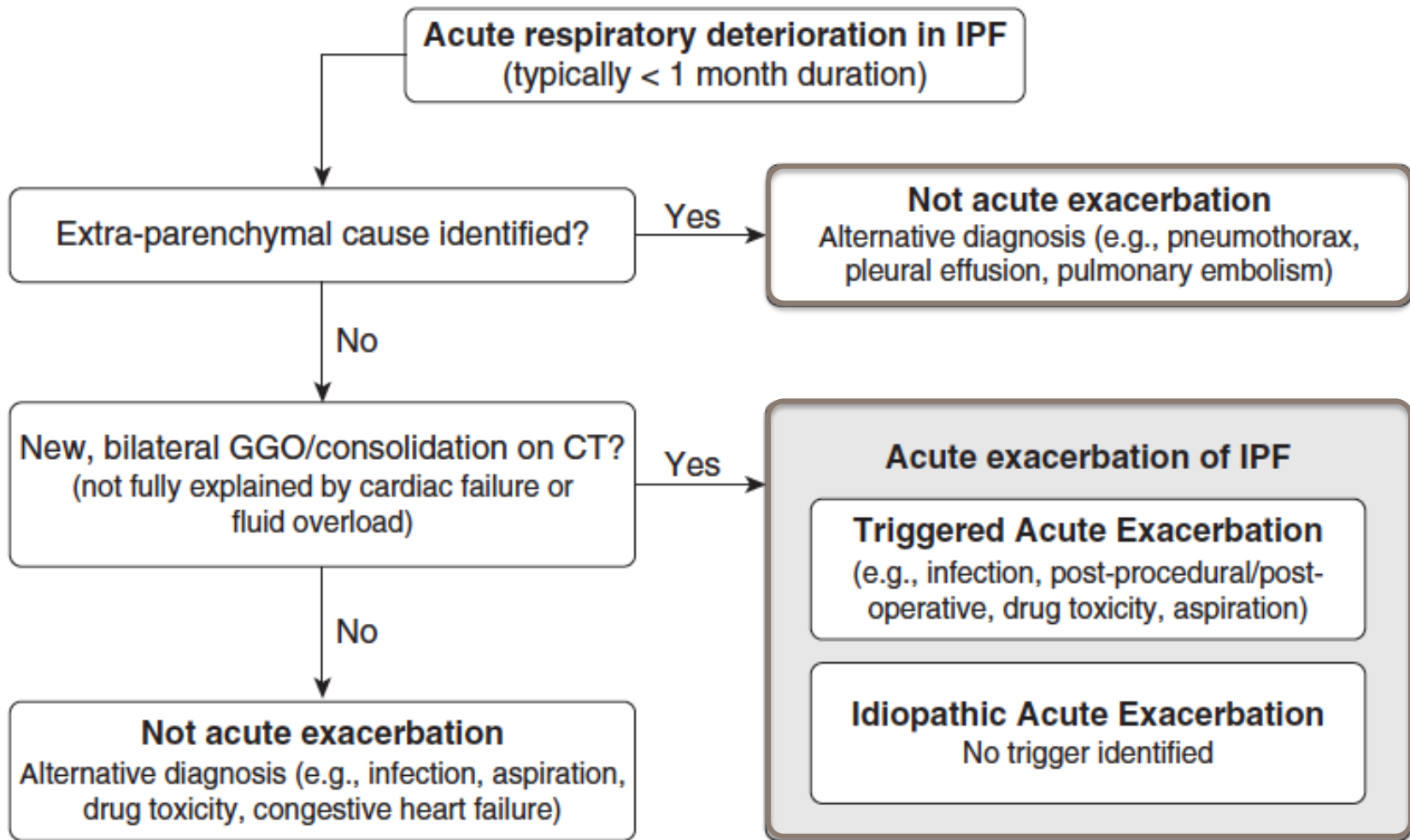
FPI et SAOS



Incidence of IPF-AE

Cohorts	Type	N	Incidence
Kim et al. <i>Eur Respir J</i> 2006	Retrospective	147	8.5% at 1 yr and 9.6% at 2 yrs*
Song et al. <i>Eur Respir J</i> 2010	Retrospective	461	14.2% at 1 yr and 20.7% at 3 yrs ¶
Mura et al. <i>Eur Respir J</i> 2012	Prospective	83	18.6% at 3 yrs †
Johannson et al. <i>Eur Respir J</i> 2014	Prospective	436	5.2/100 patients-yrs ¶
COFI	Prospective	236	8.4% at 1 yr and 14.3% at 3 yrs†
Trial placebo arms	Type	N	Incidence
Richeldi et al. <i>N Engl J Med</i> 2011	Prospective	432	15.7/100 patients-yrs †
Richeldi et al. <i>N Engl J Med</i> 2014	Prospective	1066	7.6% at 1 yr ¶
Taniguchi et al. <i>Eur Respir J</i> 2010	Prospective	267	4.8% at 1 yr *

Diagnosis criteria * Kondoh, † Akira, ¶ Collard



Bilan d'une détérioration respiratoire aiguë de FPI

Bilan biologique	Bilan standard, LDH, D-dimères, (NT-pro)-BNP, procalcitonine
Imagerie thoracique	Rx thoracique TDM-HR Angio-TDM (D-dimères élevés, forte probabilité clinique EP)
Bilan cardiovasculaire	ECG ETT (PAPs, FEVG)
Enquête infectieuse	Hémocultures ECBC Antigénurie légionelle et pneumocoque Sérologies mycoplasme, légionnelle, chlamydia Prélèvement naso-pharyngé PCR multiplex virus Patient sous immunosuppresseurs: expectoration induite pour pneumocystis jiroveci Fibroscopie bronchique ?

Tableau 12 Fibrose pulmonaire idiopathique/pneumopathies interstitielles diffuses : indications de la transplantation pulmonaire.

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

D'après Weill et al. [147].

Recommandation 35

Il est recommandé d'informer précocement le patient de la possibilité de la transplantation pulmonaire, sauf contre-indication évidente à la transplantation.

Recommandation 36

Il est proposé d'évaluer précocement le patient dans un centre de transplantation pulmonaire.

de l'enquête génétique dans les fibroses pulmonaires familiales. La transplantation pulmonaire n'est pas contre-indiquée dans cette situation, mais le surcroît de risque doit être communiqué au patient, discuté ensemble, évalué sur le plan hématologique (recherche d'une anomalie hématologique, avis hématologique spécialisé). L'azathioprine doit être évitée.

Recommandation 37

Il est proposé de rechercher des arguments cliniques et biologiques en faveur d'une fibrose pulmonaire familiale ou génétique lors du bilan prétransplantation pulmonaire pour FPI.

TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Traitement antifibrosant

Recommandation 18

Il est recommandé de traiter par la pirféridone les patients présentant un diagnostic confirmé de FPI légère à modérée (définie par une CVF ≥ 50 % de la valeur théorique et une DLco ≥ 30 %) ; ce traitement doit être instauré et surveillé par un pneumologue expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la FPI et nécessite une surveillance régulière de la tolérance clinique et des taux des enzymes hépatiques ; le patient ne doit pas fumer pendant le traitement.

Recommandation 19

Il est recommandé de traiter par le nintédanib les patients présentant un diagnostic confirmé de FPI légère à modérée (définie par une CVF ≥ 50 % de la valeur théorique et une DLco ≥ 30 %) ; ce traitement doit être instauré et surveillé par un pneumologue expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la FPI et nécessite une surveillance régulière de la tolérance clinique et des taux des enzymes hépatiques.

Recommandation 20

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

Tableau 11 Pirfénidone et nintédanib : synthèse pour la pratique.

	Pirfénidone ^a	Nintédanib ^a
Indication	FPI confirmée avec CVF \geq 50 % et DLco \geq 30 %	FPI confirmée avec CVF \geq 50 % et DLco \geq 30 %
Critères diagnostiques de FPI dans les essais	Stricts	Inclusion de patients ayant des critères de PIC possible, avec bronchectasies par traction sans rayon de miel et sans confirmation histologique
Critère de jugement principal	Déclin de la CVF	Pente de déclin de la CVF
Critères secondaires	TM6 Mortalité de toute cause à 1 an (analyse groupée)	Exacerbations aiguës (adjudiquées) Qualité de vie (CVF < 70 %)
Tolérance	Nausées, troubles digestifs Photosensibilité Fatigue, troubles du sommeil Amaigrissement	Diarrhée Nausées Amaigrissement
Dose maximale recommandée	9 gélules à 267 mg/j en cours de repas	2 gélules à 150 mg/j 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)
Commercialisation	2012	2016
Interactions principales	Inhibiteurs du CYP1A2 fluvoxamine (contre-indiquée), jus de pamplemousse, ciprofloxacine, amiodarone, propafénone Autres inhibiteurs du CYP : fluoxétine, paroxétine, chlormaphénicol Inducteurs du CYP1A2 (ou autres CYP) : tabac, oméprazole ^b , rifampicine	Inhibiteurs de la P-gp : kétoconazole, érythromycine, ciclosporine Inducteurs de la P-gp : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne Pirfénidone
Contre-indications	Hypersensibilité/ angio-œdème à la pirfénidone Traitement par fluvoxamine Insuffisance hépatique ou rénale sévère Tabac fortement déconseillé	Hypersensibilité au nintédanib ou au soja Éviter si traitement anticoagulant, traitement antiagrégant plaquettaire à forte posologie, risque hémorragique, ou cardiopathie ischémique

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.

^a Pour une information plus complète, voir le résumé des caractéristiques du produit.

^b Les autres inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés.

Recommandation 43

Il est proposé de prescrire un programme de réhabilitation respiratoire aux patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une limitation de leur capacité à l'exercice avec un handicap significatif.

Autres traitements

- Traitement symptomatique:
 - de la toux
 - de la dyspnée
- Supplémentation en oxygène LD ou ambulatoire voire haut-débit
- Prise en charge en soins palliatifs-essai PALIF
- Traitements des co-morbidités:
 - HTP: les anti-HTP pas/peu efficaces voire dangereux
 - SAOS
 - CAD
 - KBP: très difficile
 - Etc...
- Vaccination: grippe; pneumocoque
- Encouragement à la rédaction de directives anticipées

Traitement des EA

- Curatif
 - Pas de traitement prouvé
 - Essai EXAFIP: résultats prochains
- Préventif
 - CI chirurgie des formes avancées ou progressives
 - Ne pas prescrire inutilement de LBA

Parcours de soins avec implication pluri-professionnelle

- Importance d'une information claire et honnête et synergique entre soignants
- Médecins (réfèrent fibrose; pneumo et MT de proximité; soins palliatifs)
- IDE d'éducation
- Psychologue
- Diététicien
- Pharmacien
- Kiné ou maitre d'APA
- Association de patients
- Prise en compte de l'aidant

Perspectives thérapeutiques

- Combinaison d'antifibrosants (PHRC en France prochain adition 2^{ème} antifibrosant vs placebo). NB 2 études ont montré tolérance de l'addition d'un 2^{ème} antifibrosant dans les 2 sens
- Nouvelles voies thérapeutiques:
 - Cascade pro-inflammatoire
 - Dysrégulation du système immunitaire
 - Signalisation intra-cellulaire
 - Dépôt de collagène
 - Activation des myofibroblastes
- Molécules
 - GLPG1690 (inhibiteur autotaxine)
 - Pamrevlumab (anti-CTGF)
 - Pentraxin 2
 - Cellules souches

Conclusions

- Evolutions récentes importantes dans le domaine de la FPI
 - Facteurs génétiques prédisposants
 - Amélioration du diagnostic
 - Réduction des délais d'attente pour transplantation
 - Antifibrosants
- Nécessité de progrès
 - Sur les facteurs étiopathogéniques
 - Réduire le délai diagnostic
 - Nouveaux traitements plus efficaces

Remerciements

- Equipe médicale d'Avicenne
 - Pneumologie: H Nunes; Y Uzunhan; D Bouvry; M Didier; D Sadoun; F Jeny et les CCA
 - Imagerie: M Brauner et PY Brillet
 - Physiologie et exploration fonctionnelle: C Planès; Th Gille
 - Pathologie et cytologie: M Kambouchner et JF Bernaudin
 - Chirurgie: E Martinod, D Radu etc...
- INSERM UMR 1272
 - Équipe travaillant sur fibrogénèse et hypoxie

