



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS – ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH

French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis – 2017 update. Short-length version



Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique – Actualisation 2017. Version courte

V. Cottin^{a,*}, B. Crestani^b, J. Cadranel^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

* Corresponding author.

E-mail address: vincent.cottin@chu-lyon.fr (V. Cottin).

¹ <http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr/>.

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

^f Service de pneumologie et immuno-allergologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, hôpital Calmette, CHRU de Lille, Lille, France

^g Service de pneumologie et oncologie thoracique, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU de Caen, Caen, France

^h Service de pneumologie et oncologie thoracique, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU Dijon–Bourgogne, Dijon, France

ⁱ Service de pneumologie, allergologie et oncologie thoracique, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, hôpital Jean-Minjoz, CHRU de Besançon, Besançon, France

^j Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

^k Département de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

^l Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris-Descartes, Paris, France

^m Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU de Rennes, IRSET UMR 1085, université de Rennes 1, Rennes, France

ⁿ Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, hôpital civil, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France

^o Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU de Nice, FHU Oncoage, université Côte d'Azur, France

^p Service de pneumologie, centre de compétence des maladies pulmonaires rares, CHU Nord, Marseille, France

^q Université Grenoble-Alpes, Grenoble, France

^r Service de pneumologie, centre hospitalier de la Côte-Basque, Bayonne, France

^s Service de pneumologie, centre hospitalier, Carcassonne, France

^t Département de pathologie, hôpital Bichat–Claude-Bernard, université Paris Diderot, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Paris 7, Paris, France

^u Service d'imagerie thoracique, hôpital Calmette, CHRU de Lille, Lille, France

^v Clinique universitaire de radiologie et imagerie médicale, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France

^w Service de pneumologie, centre hospitalier Victor-Provo, Roubaix, France

^x Service des maladies respiratoires, CHU Maison-Blanche, Reims, France

^y Service de pneumologie, centre hospitalier René-Dubos, Pontoise, France

^z Service de pneumologie, centre hospitalier de Meaux, Meaux, France

^{aa} Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Louis-Pradel, Lyon, France

^{ab} Cap Evidence, Paris, France

^{ac} Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, hôpital Avicenne, CHU Paris–Seine-Saint-Denis, Bobigny, France

Available online 20 September 2017

English version

Introduction

Since the publication in 2011 of the international guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [1], and that of the previous French guidelines in 2013 [2], new data have been published, in particular regarding the efficacy and tolerance of certain treatments proposed to change disease evolution or used symptomatically. The aim of this work is to provide physicians with a document synthesizing the data currently available and to define, using terms adapted to daily practice reality, the diagnosis and management methods for IPF.

The list of acronyms repeatedly used in this text is presented in Table 1.

Methods

Responsibility and composition of the groups

The document has been drafted in accordance with the rules for the elaboration of “good clinical practices” according to the French Health Authority document: “Guidelines for clinical practice” [3].

The description of the responsibilities and composition of the groups is available online in the full-length version of this text.

Formulation of guidelines

The guidelines have been formulated as follows:

Table 1 List of acronyms.

FVC	Forced vital capacity
DLco	Diffusing capacity of carbon monoxide
ECMO	Extracorporeal membrane oxygen therapy
RCT	Randomized controlled trial
PFT	Pulmonary function tests
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
PH	Pulmonary hypertension
HR	Hazard ratio
95% CI	95% confidence interval
BAL	Bronchoalveolar lavage
NAC	N-acetylcysteine
HSP	Hypersensitivity pneumonitis
UIP	Usual interstitial pneumonia
ILD	Interstitial lung disease
NSIP	Non-specific interstitial pneumonia
GERD	Gastroesophageal reflux disease
OSA	Obstructive sleep apnea
CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome
SPLF	<i>Société de pneumologie de langue française</i> (French Learned Society of Pulmonology)
PFS	Progression-free survival
6MWT	6-minute walk test

- “it is recommended to” means that the measure should be applied to most patients (e.g., a treatment with proven efficacy);
- “it is proposed to” means that the measure may be applied to a portion of patients (e.g., a treatment with a very likely efficacy);
- “it is not recommended to” means that the measure should not be applied to most patients (e.g., an ineffective treatment);
- “it is recommended not to” means that the measure should not be applied (e.g., a treatment whose effect would be deleterious).

The methodology of the guidelines has been approved by the Scientific Council of the *Société de pneumologie de langue française* (SPLF) on 27/10/2016. The text of the guidelines has been approved by the Scientific Council of the SPLF on 04/02/2017.

A logistical support has been provided by Opened Mind Health, based on a corporate donation from Boehringer-Ingelheim and Roche laboratories in equal parts. The laboratories had no role in the guideline development.

The declarations of interests of the experts of the different groups are appended to this document and published in electronic format.

Diagnosis

Radiological and histopathological criteria for a positive diagnosis

IPF is a fibrosing interstitial lung disease (ILD) of unknown etiology, associated with a radiological ([Table 2](#)) and/or histopathological ([Table 3](#)) pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) [1].

In the absence of lung biopsy, the diagnosis may be made in the presence of idiopathic ILD (in the absence of associated extra-respiratory manifestation and etiological context), if the high-resolution chest CT scan shows a pattern of confirmed UIP ([Fig. 1](#)). When a lung biopsy is performed, the diagnosis of IPF is made based on a combination of the pattern of the chest CT scan and the lung biopsy showing a pattern of UIP ([Table 4](#)). In all cases, ruling out the other forms of ILD is necessary to make the diagnosis of IPF.

Chest CT scan without lung biopsy

High-resolution chest CT scan is mandatory for the diagnosis of IPF. The method for performing this examination is specified in [Table 5](#). In about 50% of cases, the CT scan [1,4] shows a characteristic pattern of UIP ([Fig. 2](#)), allowing to make the

Table 2 Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: CT scan criteria for usual interstitial pneumonia.

Presence of criteria for the pattern of UIP		CT scan signs inconsistent with UIP (at least one of these signs)
Definite UIP (4 criteria)	Possible UIP (3 criteria)	
Basal and subpleural predominance	Basal and subpleural predominance	Predominance in the upper zones or in the middle part of the lungs
Reticulations	Reticulations	Peri-bronchovascular predominance
Honeycombing with or without traction bronchiectasis		Ground-glass opacities more extensive than reticulations
Absence of features not compatible with UIP pattern (see opposite)	Absence of features inconsistent with pattern of UIP (see opposite)	Profuse micronodules (bilateral, predominant in the upper lobes)
		Non-contiguous cysts (multiple, bilateral, remote from honeycombing areas)
		Diffuse mosaic/air-trapping attenuation (bilateral, in 3 or more lobes)
		Segmental or lobar condensation

UIP: usual interstitial pneumonia.

Table 3 Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: histopathological criteria for usual interstitial pneumonia.

Definite UIP (presence of 4 criteria)	Probable UIP (presence of 3 criteria or honeycombing alone)	Possible UIP (presence of 3 criteria)	Inconsistent with UIP (at least 1 of the 6 criteria below)
Marked fibrosis/architectural remodeling, with subpleural/paraseptal predominance \pm honeycombing	Marked fibrosis/architectural remodeling, with subpleural/paraseptal predominance \pm honeycombing	Patchy ^c or diffuse parenchymal fibrosis, with or without interstitial inflammation	Hyaline membranes ^a Organizing pneumonia ^{a,b} Granulomas Marked interstitial inflammatory infiltration remote from the honeycombing Predominant anomalies centered on the airways Other signs suggesting another diagnosis
Patchy ^c involvement of lung parenchyma by fibrosis	Absence of either patchy involvement ^c or fibroblastic foci (but not absence of both criteria)	Absence of other criterion of UIP	
Presence of fibroblastic foci	Absence of features suggesting another diagnosis (see below)	Absence of other criteria suggesting another diagnosis (see below)	
Absence of features suggesting another diagnosis (see below)	OR Honeycombing alone ^d	Absence of features suggesting another diagnosis (see below)	

UIP: usual interstitial pneumonia.

^a May be present in case of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Absence of features suggesting another diagnosis (see below).

^b An isolated or occasional granuloma or a mild component of organizing pneumonia may rarely be present in a biopsy also showing a pattern of definite UIP.

^c Disseminated damage: alternation of areas of fibrosis and preserved areas.

^d This situation usually represents a lung with advanced fibrosis, where the honeycombing has been taken, and where pattern of UIP may be present in other areas. These areas generally give rise to an obvious honeycombing on chest CT scan; it is preferable to take areas remote from these areas seen preoperatively on CT scan.

diagnosis of IPF. In other cases, imaging is not characteristic (Fig. 3), and the diagnosis cannot be asserted in the absence of lung biopsy. Sometimes the CT scan shows patterns that are inconsistent with UIP (Fig. 4). The criteria for definite or possible UIP on CT scan are listed in Table 2. Honeycombing is necessary to diagnose a pattern of definite UIP on chest CT scan. The presence of honeycombing alone does not equal UIP.

Guideline 1

It is recommended to consider that a HRCT scan pattern of definite UIP, including honeycombing (Table 2), is sufficient to make the diagnosis of IPF, after ruling out the other causes of UIP (secondary forms).

Role of surgical lung biopsy

When the radiological is not typical of UIP, the diagnosis of IPF is only confirmed if the lung biopsy shows a

histological pattern of UIP (Table 3) according to a combination of the radiological and histological patterns (Table 4) [1]. The decision to propose a video-surgical lung biopsy is left to the clinician discretion following the multidisciplinary discussion (Table 6), taking into account in particular the evaluation of the potential risk of the biopsy [5,6]. The iatrogenic risk is high if the disease is advanced (e.g. forced vital capacity [FVC] < 70% or carbon monoxide diffusing capacity [DLco] < 40%), if the biopsy is being accelerated, if it is performed in emergency, at an old age, and in the presence of comorbidities [5]. The lung biopsy should be performed and analyzed by an experienced team.

Cryobiopsies

The relatively recent cryobiopsy technique is performed under general anesthesia, preferably by rigid bronchoscopy, and using a flexible cryoprobe [7]. Cryobiopsy performed by trained centers seems to be a possible alternative to surgical biopsy [8–11].

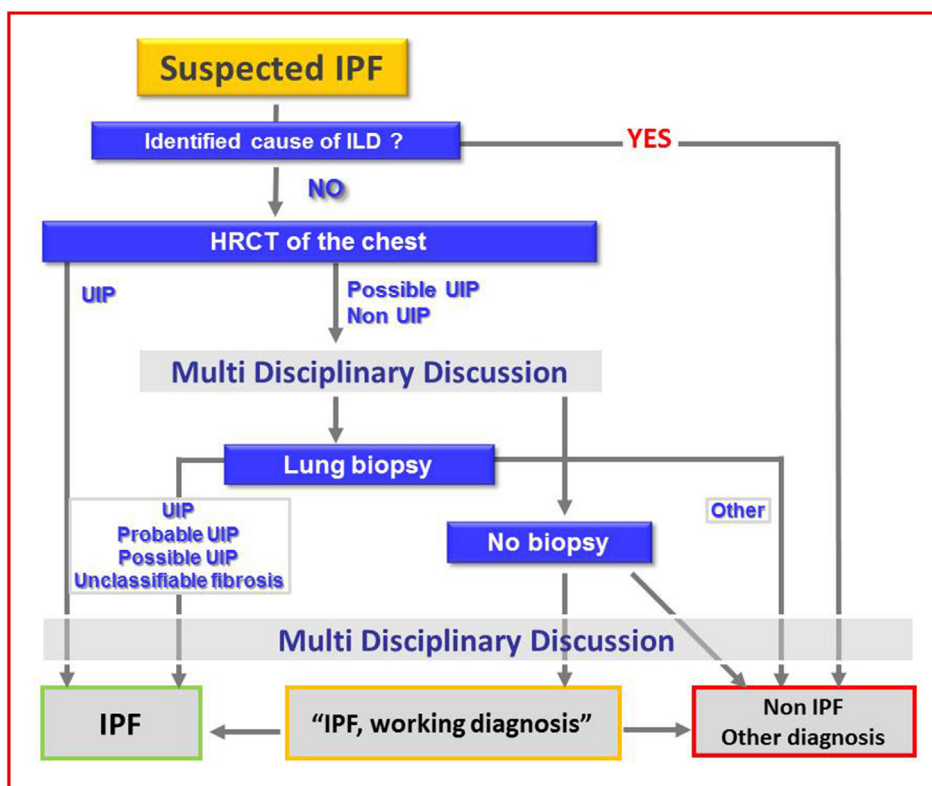


Figure 1. Diagnostic algorithm of idiopathic pulmonary fibrosis. IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; UIP: usual interstitial pneumonia; ILD: interstitial lung disease; CT: computed tomography; provisional working diagnosis: see Section "Concept of 'provisional working diagnosis'".

Guideline 2

It is recommended to consider a lung biopsy in patients for whom the diagnosis of IPF is suspected, in the absence of a confirmed pattern of UIP on the chest scan. The decision to propose a biopsy is made in the context of a multidisciplinary discussion after assessment of the operative risk, in particular according to the age, the functional impact of the disease, the existence of comorbidities, and the evolution of interstitial pneumonia. Lung biopsy is usually performed using video-assisted thoracic surgery; the role of cryobiopsies is being assessed.

Differential diagnosis

For the positive diagnosis of IPF, the other forms of ILD must be ruled out [12], mainly interstitial pneumonia:

- of known cause: inhaled antigen responsible for hypersensitivity pneumonitis (HSP) (see <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/>² for a list of causal agents), drugs (see <http://www.pneumotox.com/>), mineral agent responsible for pneumoconiosis (including silica, asbestos), primary or secondary cancer, lesional or hemodynamic pulmonary edema;

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



Figure 2. CT scan pattern of usual interstitial pneumonia, including reticular opacities with basal and subpleural predominance, honeycombing, traction bronchiectasis, in the absence of features inconsistent with this diagnosis (man, smoker, 68 years).

- of unknown cause but occurring in a defined context:
 - connective tissue disease or other systemic disease, in particular rheumatoid arthritis and systemic sclerosis,
 - sarcoidosis,
 - well-defined ILD such as lymphangioleiomyomatosis, pulmonary Langerhans' cell granulomatosis or chronic idiopathic eosinophilic pneumonia.

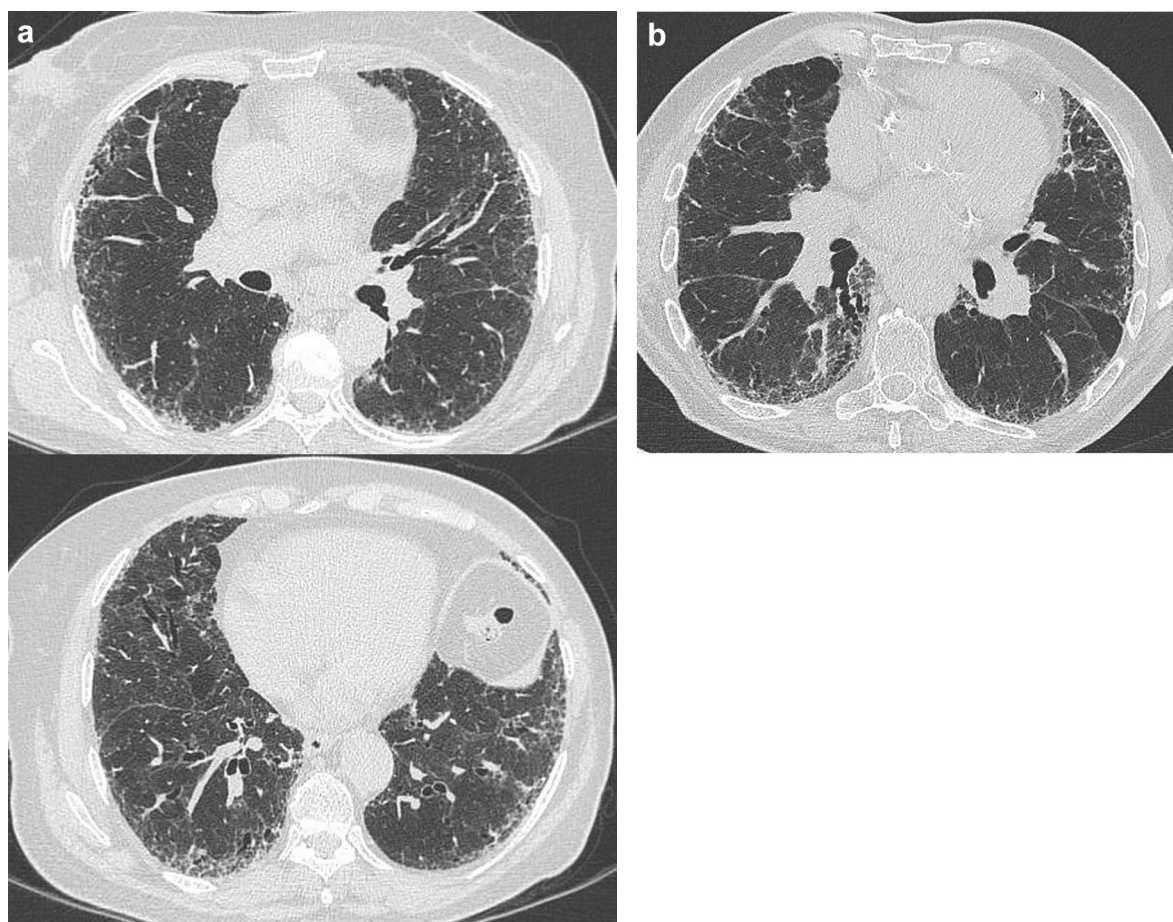


Figure 3. CT scan pattern of possible usual interstitial pneumonia, including reticular opacities with basal and subpleural predominance, traction bronchiectasis, in the absence of features inconsistent with this diagnosis, but without honeycombing (a: 71-year-old man; b: 79-year-old man).

Table 4 Idiopathic pulmonary fibrosis: summary diagnosis (after ruling out a cause of fibrosis).

Radiological pattern	Histopathological pattern					
	UIP	Probable UIP	Possible UIP	Unclassifiable fibrosis	Non-UIP	Biopsy not performed ^a
UIP	IPF	IPF	IPF	IPF	Non-IPF	IPF
Possible UIP	IPF	IPF	Probable IPF	Probable IPF	Non-IPF	According to multidisciplinary discussion
Non-UIP	Possible IPF	Non-IPF	Non-IPF	Non-IPF	Non-IPF	According to multidisciplinary discussion ^b

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; UIP: usual interstitial pneumonia.

^a Category not included in the international guidelines and proposed by the Coordination Group.

^b IPF is not ruled out.

Table 5 Method for performing high-resolution chest CT scan.**Necessary**

Patient in supine position; then patient in prone position if gravity-dependent opacities interfere with the analysis in supine position; or prone position from the onset

Without injection of contrast agent

Sections in inspiratory apnea

Axial sections (contiguous or not) reconstructed at ≤ 2 cm interval

Section thickness ≤ 2 mm

Reconstruction field focused on the lungs

Acquisition meeting the European irradiation standards (by avoiding the ultra-low-dose for the diagnosis)

Reading of reconstructed images with a "hard filter" and a parenchymal window

Recording of thin slice acquisitions on CD, DVD, or server for later reading

Optional

Reconstructions in minimal intensity projection (minIP) of 5–8 mm in thickness in the sagittal plane^a

Images in prone position if gravity-dependent opacities interfere with the analysis in supine position

Sections during expiration to prevent lobular air-trapping^b

Coronal and sagittal reconstructions, if volumetric acquisitions are available

^a To differentiate traction bronchiolectasis from honeycombing.

^b More common in hypersensitivity pneumonitis.



Figure 4. Examples of CT scan patterns not compatible with usual interstitial pneumonia. Top: ground-glass with mosaic-like pattern and centrilobular micronodules in avian hypersensitivity pneumonitis; bottom: ground-glass hyperdensity, intralobular reticulation with diffuse distribution, and traction bronchiolectasis, in idiopathic non-specific interstitial pneumonia.

In practice, the differential diagnosis of IPF mainly includes fibrosing non-specific interstitial pneumonia (NSIP), chronic HSP, and unclassifiable forms of idiopathic ILD.

Table 6 Lung biopsy indication and technique in case of suspicion of idiopathic pulmonary fibrosis.**Indication**

Absence of CT scan pattern sufficient for the diagnosis of IPF^a

Place

Surgical center with video-assisted surgical lung biopsy activity for diffuse interstitial pneumonia, and pathologist experienced in diffuse interstitial pneumonia management

Technique

Video-assisted surgery if possible (transbronchial biopsies excluded)^b

Samples

Deep, in several lobes^c, by avoiding lingula and middle lobe ends, as well as the areas of severe honeycombing destruction

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis.

^a Theoretical indication to be confronted during a multidisciplinary discussion with the risk of the biopsy, age, potential comorbidities, and to be discussed with the patient. A cause of fibrosis should have been ruled out.

^b For obtaining a biopsy of sufficient size.

^c Lesions may differ depending on the lobes.

Guideline 3

In patients with suspected IPF, it is recommended to search for evidence supporting a specific cause of ILD, in particular an exposure to drugs, inhaled antigen, mineral particles, or a connective tissue disease.

Biological testing**Guideline 4**

It is recommended to search for biological features of connective tissue disease when a diagnosis of IPF is suspected.

Guideline 5

It is proposed to carry out biological testing when a diagnosis of IPF is suspected, including: blood count, C-reactive protein, creatinemia, transaminases, γ -glutamyltransferase, alkaline phosphatases, creatine phosphokinase, and blood protein electrophoresis, anti-nuclear antibodies, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid factor, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, and according to the clinical orientation or in case of detection of anti-nuclear antibodies, antibodies specific for Sjögren syndrome (anti-SSA, anti-SSB), systemic scleroderma (anti-centromere, anti-topoisomerase-1, anti-U3RNP), anti-synthetase antibodies and rare antibodies associated with myositis, and a test for precipitins if clinically oriented.

Bronchoalveolar lavage

The diagnostic contribution of the bronchoalveolar lavage (LBA) is especially important when the radiological presentation is not typical of UIP, if chronic HSP is considered [1], or in case of exposure to asbestos.

Guideline 6

It is proposed to carry out a bronchoalveolar lavage in case of chronic ILD. When a diagnosis of IPF is suspected, the bronchoalveolar lavage is especially useful if the radiological pattern is not that of UIP.

Genetic testing [13]**Familial pulmonary fibrosis**

Familial pulmonary fibrosis is considered when there are at least two cases of pulmonary fibrosis in the same family [14]. Between 2% and 20% of IPF are familial and the transmission seems to follow an autosomal dominant trait [14]. Within an affected family, ILD is more common in men, smokers and older individuals.

On CT scan, familial ILD most often manifests by a pattern of UIP, more rarely of NSIP or organizing pneumonia [15]. Histologically, the patterns usually found are those of UIP, but there are unclassifiable forms or aspects of NSIP, HSP or organizing pneumonia [15]. The progression profile of familial pulmonary fibrosis is comparable to that of sporadic forms [16,17].

The main genes involved in the onset of genetic pulmonary fibrosis are listed in Table 7.

Mutations of the telomerase complex

Mutations in the *TERT* gene, the most frequently found in familial fibrosis, induce various extra-respiratory disorders [18]. In case of lung transplantation, there is an increased risk of cytopenia under immunosuppressants [19–21]. Patients are advised to avoid tobacco, environmental toxic or cytotoxic drug agents.

Other genetic abnormalities

Adult familial ILD may also be due to mutations in the genes encoding surfactant proteins, including *SFTPC*, *SFTPA1*, *SFTPA2* (associated risk of cancer), *SFTPB* and *ABCA3*. The most common radiological aspect associates predominant ground-glass, septal thickening, cysts, and then later honeycombing-like lesions [22]. These mutations are more commonly reported in young patients.

Pulmonary fibrosis has been described in some rare familial syndromes. In addition, several genetic polymorphisms have been incriminated in IPF.

Genetic testing in patients with IPF or suspected IPF

Investigating the presence of a mutation is proposed in case of familial forms of idiopathic or non-idiopathic pulmonary fibrosis, in patients aged less than 50 years, and/or if a guidance component is present [18]: presence in the patient (or a first degree relative) of macrocytosis, thrombocytopenia, central anemia, hepatic cirrhosis of uncertain or indeterminate cause, skin pigmentation anomalies, mucosal anomalies such as leukoplakia of the tongue edge or canities/leucotrichia (premature massive hair greying before the age of 30 years).

The attitude to be adopted in subjects related to a patient with genetic IPF remains in the field of clinical research. Performing a diagnostic test is not insignificant, especially psychologically, and medically and legally. It is performed in Expertise and Reference Centers (Supplementary data, Appendix 1). Obtaining a written informed consent is mandatory. Results should be provided in consultation and accompanied by a proposal for genetic counseling. A specialized genetics consultation is proposed.

Guideline 7

In patients with suspected IPF, it is recommended to question them about the presence of a family history of ILD and to investigate the presence of clinical and biological evidence supporting a genetic cause (age < 50 years; hematological, hepatic or mucocutaneous abnormalities).

Guideline 8

In patients with IPF in a family context or if there is clinical or biological evidence suggesting a genetic cause, it is proposed to make a family tree and carry out a molecular genetic analysis mainly concerning at present the genes of the telomerase complex and the genes encoding surfactant proteins, and to refer patients to specialized genetic counselling.

Validation of diagnosis**Multidisciplinary discussion**

The diagnosis of IPF is based on a synthesis of the clinical, radiological, physiologic, and possibly histopathological

Table 7 Main genes associated with lung fibrosis.

Gene	Function	Associated diseases	Inheritance	Variation
<i>TERT, TR, RTEL1, PARN, NAF1, TINF2/DKC1</i>	Telomerase	Congenital dyskeratosis, telomeropathy	X-linked autosomal dominant/recessive	Mutations [139–142]
<i>SFTPC-SFTPA2/SFTPB-ABCA3</i>	Surfactant	Lung cancer, combined pulmonary fibrosis and emphysema – fibrosis syndrome	Autosomal dominant/recessive	Mutations [22]
<i>ELMOD2</i>	Antiviral response		Monogenic	No mutation identified [143]
<i>NF-1</i>	Tumor suppressor	Neurofibromatosis	Autosomal dominant	Mutations [144]
<i>NKX-2 (TTF1)</i>	Transcription factor	Neuropathy, hypothyroidism	Autosomal dominant	Mutations and deletions [145]
<i>HPS-1 to 8/AP-3B1</i>	Lysosomes	Hermansky-Pudlak	Autosomal recessive	Mutations [146]
<i>FAM111B</i>	Unknown	Myopathy, poikiloderma	Autosomal dominant	Mutations [147]

From Borie et al. [13].

patterns, and it is made during a multidisciplinary discussion. Ideally, it is organized in a specialized center, especially in difficult cases (<http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr/>). A summary sheet may be used (Supplementary data, Appendix 2, and on http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/08/206015-DIAGNOSTIC_FPI_CR-CC.pdf).

Concept of “provisional working diagnosis”

In many patients, a diagnostic certainty may not be achieved according to the 2011 international criteria, although a diagnostic and therapeutic decision is needed. In this case, it is proposed to use the term of “provisional working diagnosis” of IPF, if there is no more likely differential diagnosis [23]. This choice is often based on a decision made during a multidisciplinary discussion. The provisional working diagnosis may be revised according to the subsequent evolution of the disease [24,25].

Guideline 9

It is recommended to integrate all the data available for the definitive diagnosis of IPF during a multidisciplinary discussion involving pulmonologists, radiologists and pathologists experienced in the field of ILD.

Guideline 10

It is recommended to refer difficult cases, depending on their proximity, to the Reference Center or a regional Expertise Center.

Summary of additional investigations

This summary is shown in Table 8.

Prognosis and follow-up

Initial assessment of the prognosis

The following elements are associated with an increased mortality [26]:

- age, male gender;
- severity of dyspnea, DLco < 35–40% of the predicted value, percutaneous oxygen saturation < 88% during the 6-minute walk test (6MWT) under ambient air, extent of the honeycombing pattern on chest CT scan, precapillary pulmonary hypertension (PH);
- during the evolution: worsening of dyspnea, decrease in FVC by more than 5% in absolute value or 10% in absolute value of the predicted FVC (e.g. decrease by 65–55% of the predicted value) or relative value compared to the absolute value of the FVC (e.g. decrease by 2–1.8 L) in 6 months [27], decrease in DLco by more than 15% in absolute or relative value in 6 months, decrease in the distance walked during the 6MWT by more than 50 m [28], worsening of fibrosis on chest CT scan;
- the vital prognosis at 1, 2 and 3 years may be estimated by the GAP calculator or the GAP score (<http://www.acponline.org/journals/annals/extras/gap/>) [29,30];
- an acute exacerbation is associated with a high mortality in the short- and medium-term.

When the diagnosis of IPF is not formal (provisional working diagnosis of IPF), an important prognostic information is added in case of irreversible and progressive worsening of the disease during the follow-up (concept of “clinical behavior of the disease”; Table 9) [24].

Pulmonary function tests

In therapeutic trials, like during the follow-up of patients with IPF, the FVC is frequently used because its measurement is reproducible and its decrease is related to the prognosis [27,31–33]. Exercise testing is particularly useful in case of

Table 8 Main additional investigations useful in the diagnosis and follow-up of IPF.

At the time of diagnosis of IPF

Systematic

High-resolution chest CT scan
 Forced vital capacity, carbon monoxide transfer capacity
 Echocardiography
 Anti-nuclear antibodies
 Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies
 Rheumatoid factor
 Blood cell count
 C-reactive protein
 Creatininemia
 Transaminases, γ -glutamyltransferase, alkaline phosphatases

Sometimes

Possible video-assisted surgical lung biopsy (see text)
 Cytological count on bronchoalveolar lavage (see text)
 Total lung capacity, arterial blood gas test at rest
 6-minute walk test with measurement of percutaneous oxygen saturation

Depending on the context

Genetic analysis (see text)
 Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
 Anti-SSA, anti-SSB antibodies
 Anti-centromere, anti-topoisomerase antibodies
 Anti-tRNA-synthetase antibodies (including anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12)
 Other auto-antibodies for myositis: anti-Mi-2, -U3RNP, -MDA5, -NXP2, -TIF1 γ , -Ku...
 Creatine phosphokinase
 Precipitins (depending on exposure)
 Detection of infectious agents by bronchoalveolar lavage
 Blood protein electrophoresis, protein immunoelectrophoresis, urinary immunofixation, cryoglobulinemia
 Detection of gastro-oesophageal reflux disease (upper digestive endoscopy, pH-metry)
 Detection of sleep apnea (ventilatory polygraphy, polysomnography)

During the follow-up

Every 3–6 months

Forced vital capacity, carbon monoxide transfer capacity
 Chest X-ray
 Chest CT scan (without contrast injection)

Depending on the context

Chest CT scan (with or without injection depending on the indication)
 Echocardiography
 Total lung capacity
 Arterial blood gas test
 Right cardiac catheterization (see text)

poorly explained dyspnea or if respiratory rehabilitation is considered [34,35].

Guideline 11

It is recommended to assess the forced vital capacity (FVC) and the carbon monoxide diffusing capacity (DLco) at the time of diagnosis in patients with IPF.

Guideline 12

It is proposed to also assess the total lung capacity, arterial blood gas at rest, and a 6-minute walk test (distance and percutaneous oxygen saturation).

Follow-up examinations and re-evaluation of the prognosis

Examinations that are useful for the follow-up of patients with IPF are listed in [Table 8](#).

Guideline 13

It is proposed to assess the prognosis of a patient with IPF:

- at the time of diagnosis, depending on the severity of dyspnea, pulmonary function test (FVC, DLco), percutaneous oxygen saturation at the end of a 6-minute walk test, the extent of honeycombing on high-resolution chest CT scan, the existence of signs of pulmonary hypertension on echocardiography, and using a score such as the GAP score;
- during the follow-up, depending on the evolution of symptoms, FVC, DLco, and possibly the existence of signs of pulmonary hypertension on echocardiography, and fibrosis on chest CT scan.

Guideline 14

It is recommended to at least perform a clinical examination and a pulmonary function test with FVC measurement every 3–6 months in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 15

It is proposed to perform DLco measurement every 3–6 months in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Table 9 Idiopathic interstitial pneumonia: classification according to the concept of “clinical behavior” of the disease.

Clinical behavior of the disease	Therapeutic objective	Follow-up strategy
Reversible and self-limited (e.g., many cases of RB-ILD)	Rule out the potential cause	Short-term observation (3–6 months) to confirm disease regression
Reversible with risk of progression (e.g. cellular NSIP, and some fibrous NSIP, DIP and COP)	Initially achieve response and then rationalize longer term therapy	Short-term observation to confirm treatment response Long-term observation to ensure that gains are preserved
Stable with residual disease (e.g. some fibrotic NSIP)	Maintain status	Long-term observation to assess disease course
Progressive, irreversible disease with potential for stabilization (e.g. some fibrotic NSIP)	Stabilize	Long-term observation to assess disease course
Progressive, irreversible disease despite therapy (e.g. IPF, some fibrotic NSIP)	Slow progression	Long-term observation to assess disease course, and need for transplant or effective palliation

From Travis et al. [24].

DIP: desquamative interstitial pneumonia; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; COP: cryptogenic organizing pneumonia; RB-ILD: Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease.

Guideline 16

It is recommended to perform a chest CT scan in case of suspicion of acute IPF exacerbation, unexplained change in clinical status, suspicion of lung cancer, and in case of assessment for lung transplantation.

Guideline 17

It is recommended to pay particular attention to the detection of lung cancer when a chest CT scan is performed.

Anti-fibrotic medical treatments of IPF

Pirfenidone

Pirfenidone³ is a small molecule whose anti-fibrotic effect has been demonstrated in vitro and in vivo in animal models. It acts through the inhibition of transforming growth factor beta (TGF- β) synthesis by limiting collagen expression, synthesis and/or accumulation, and by inhibiting fibroblast recruitment and/or expression. It also has anti-inflammatory and anti-oxidant properties [36].

Efficacy

Two Japanese placebo-controlled studies have assessed the effects of pirfenidone at a dose of 1800 mg/day: the first study, a phase II, randomized controlled trial (RCT) (107 patients), has suggested that it decreases the incidence of acute exacerbations and slows down the decline of the vital capacity at 36 weeks [37]. The second study, a phase III RCT (275 patients), has shown a significantly reduced decline in

vital capacity and a significantly improved progression-free survival (PFS) at week 52 under pirfenidone [38].

The efficacy of pirfenidone has then been assessed in two phase III, double-blind, pivotal studies, CAPACITY-1 and -2 [39]. Eligible patients had mild-to-moderate IPF (defined by a FVC \geq 50% and a DLco \geq 35% of the predicted value) and covered at least 150 m during the 6MWT. The results for the primary endpoint were discordant: the absolute difference in percentage of the predicted FVC at week 72 was significant between 2403 mg/d of pirfenidone and the placebo in CAPACITY-2 (reduction in FVC by -8% vs. -12.4% ; $P=0.001$) but not significant in CAPACITY-1 (-9.0% vs. -9.6%).

The pooled analysis of the CAPACITY-1 and CAPACITY-2 studies has shown the statistically significant superiority of pirfenidone at a dose of 2403 mg/d on the placebo in terms of [39]:

- decline in FVC after 72 weeks of treatment (-8.5% vs. 11% ; $P=0.005$);
- percentage of patients with a decline of FVC $\geq 10\%$ (21% vs. 31% ; $P=0.003$);
- mean distance walked during the 6MWT (-52.8 m vs. -76.8 m; $P<0.001$);
- and PFS duration (hazard ratio [HR] 0.74; 95% confidence interval [95% CI]: 0.57–0.96; $P=0.025$).

These differences are clinically relevant [27,28,40]. There was no significant difference in the time to IPF worsening (time to acute exacerbation, death, lung transplantation or hospitalization for respiratory cause) [39].

Another phase III, double-blind, placebo-controlled RCT, the ASCEND study, has compared the effect of pirfenidone (2403 mg/d) to that of the placebo, administered for 52 weeks in 555 patients [41]. Notably, 95% of patients had an aspect of UIP on the CT scan and about 30% had undergone a video-surgical lung biopsy. The results at 52 weeks have shown, under pirfenidone compared to placebo, a 47.9% reduction in the proportion of patients with a $\geq 10\%$

³ Esbriet®: laboratoire Roche, 30, cours de l'Île-Seguain, 92650 Boulogne-Billancourt.

decrease in FVC or who died, and a relative 132.5% increase in the proportion of patients without decrease in FVC ($P < 0.001$). In addition, there was a reduction in the decline in distance walked during the 6MWT ($P = 0.04$), and a significant improvement in PFS ($P < 0.001$) under pirfenidone. There was no significant difference in terms of scores of dyspnea, all-cause mortality or IPF mortality [41].

A pooled analysis of the CAPACITY and ASCEND trials has shown that, compared to placebo, pirfenidone significantly decreased by 48% the risk of death (HR: 0.52; 95% CI: 0.31–0.87; $p = 0.01$), both in terms of all-cause deaths ($P = 0.01$) and IPF deaths ($P = 0.006$) [41].

Safety, tolerance

The tolerance of pirfenidone has been assessed in the various studies and by a pooled analysis of the data from the four RCT, in which 789 patients have been exposed to pirfenidone for a median time of 2.6 years (cumulative exposure of 2059 patients-years) [42]. The digestive and cutaneous adverse events (AE) were the most common, almost always mild-to-moderate and rarely led to treatment discontinuation. The elevation of transaminases (> 3 times the upper limit of normal) was reported in 2.7% of patients, with an adjusted incidence of 1.7 per 100 patients-years of exposure. A meta-analysis of 6 RCT (1073 patients) has shown that treatment discontinuation was significantly more frequent under pirfenidone than under placebo [43]. The study has also confirmed the increased incidence of digestive (nausea, dyspepsia, diarrhea, anorexia), neurological (fatigue, dizziness) and cutaneous (photosensitivity, rash) AE under pirfenidone compared to placebo.

Conditions of use

Pirfenidone has been granted a marketing authorisation at the maximum recommended dose of 2403 mg/d. CYP1A2 inhibitors (fluvoxamine, grapefruit juice) as well as enzyme inducers (tobacco, omeprazole) should be avoided. Practical advice facilitates treatment acceptance, tolerance and observance (Table 10) [44].

Guideline 18

It is recommended to treat patients with a confirmed diagnosis of mild-to-moderate IPF (defined by a FVC $\geq 50\%$ of the predicted value and a DLco $\geq 30\%$) with pirfenidone; this treatment should be initiated and monitored by a pulmonologist experienced in the diagnosis and treatment of IPF and requires a regular monitoring of the clinical tolerance and liver enzyme levels; patients should not smoke during treatment.

Nintedanib

Nintedanib esylate⁴ is an inhibitor of several tyrosine kinases (TKI) involved in pulmonary fibrosis, targeting in particular

⁴ Ofev®: laboratoire Boehringer-Ingelheim France, 14, rue Jean-Antoine-De-Baïf, 75644 Paris cedex 13.

Table 10 Advice for the prevention and management of adverse events associated with pirfenidone treatment.

1. Administration and dosage adjustments
 - Take capsules (267 mg) with food, by adjusting intakes to eating habits; in case of associated nausea, the morning dose may be reduced or delayed
 - The main meal of the day may be associated with the intake of up to 3 capsules (801 mg), the other intake (1–2 capsules [267–534 mg]) is associated with secondary snacks (the dose will be, if possible, of at least 6 capsules per day)
 - Treatment initiation includes a phase of progressive dose increase by successive steps (up to the recommended daily maintenance dose of 9 capsules) over 14 days, or even 4 weeks if needed
 - Consider a temporary treatment discontinuation if symptoms do not improve after dose reduction
 - Re-escalate doses after a temporary discontinuation may be more progressive than initially
 - All treatment decisions should be made in consultation with the patient and with the aim of balancing between the objectives of efficacy and quality of life
2. Complementary measures to manage digestive AE
 - Prokinetic agents and possibly proton pump inhibitors may be useful
3. Complementary measures to prevent and manage cutaneous AE
 - Prevention of photosensitivity
 - Avoid/limit sun exposure as much as possible, especially in the middle of the day, late afternoon and during very sunny periods; do not forget that UVA may pass through the cloud layer and car glazing
 - Avoid sun exposure for a few hours after the meal during which pirfenidone has been taken
 - Protect from sun by wearing covering clothing, wide-brimmed hats, sunglasses, long-sleeved shirts and long pants, gloves for outdoor activities and driving
 - Apply thoroughly and frequently sunscreens with high anti-UVA and -UVB protection on exposed areas
 - Management of rashes
 - In case of rash, reduce the dose of pirfenidone; if the rash persists after 7 days, discontinue treatment for 15 days, and then reinitiate it very progressively after symptom disappearance
 - If the rashes are related to an allergic mechanism, pirfenidone treatment should be permanently discontinued

From Costabel et al. [44].

AE: adverse event; UV: ultra-violet.

the tyrosine kinases associated with the platelet-derived growth factor receptor, vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor and fibroblast growth factor receptor [45]. It modifies the metabolism of fibroblasts in patients with IPF (proliferation, migration, differentiation into

myofibroblasts, secretion of the extracellular matrix), and interferes with the TGF- β pathway [46–49].

Efficacy

The phase II, double-blind, randomized trial, TOMORROW, has included 432 patients with IPF. Nintedanib was associated, after a 12-month treatment and compared to the placebo, with a slower decline in pulmonary function (FVC), a decrease in the incidence of acute exacerbations and a stabilization of the quality of life as assessed using the St George's respiratory score [50].

The pivotal studies INPULSIS[®]-1 and INPULSIS[®]-2 are two similar phase III, double-blind RCT in which a total of 1066 patients have been included and nintedanib (150 mg \times 2/d) has been compared to the placebo as part of a 52-week treatment [51,52]. Eligibility criteria included: FVC \geq 50% of the predicted value and DLco ranging between 30% and 79% of the predicted value; radiological pattern at least compatible with the diagnosis of IPF; maximal expiratory volume per second/FVC ratio (FEV1/FVC) \geq 0.7. Patients at high risk of hemorrhage (hemorrhagic history, double anti-platelet aggregation, anticoagulant treatment), and those with a recent history of myocardial infarction or unstable angina were not eligible.

At baseline, patients had a mean FVC of 80% of the predicted value and a DLco of 47% of the predicted value. About 30% of participants had a radiological aspect of possible UIP with traction bronchiectasis without confirmation by lung biopsy. About 40% of patients had an emphysema associated IPF.

The slope of the annualised FVC decline, the primary endpoint, was significantly lesser under nintedanib than under the placebo in the two trials, with a mean difference of 109.9 mL/year (95% CI: 75.9–144.0 mL/year; $P < 0.001$) in the pooled analysis of the two studies [52]. The two secondary endpoints – time to the first acute exacerbation of IPF diagnosed by the investigators, and St George's respiratory score – were statistically significant in the INPULSIS[®]-2 trial, but not in the INPULSIS[®]-1 trial, nor in the pooled analysis of the two trials. In contrast, the pooled analysis of the two trials related to acute exacerbations suspected or confirmed by an adjudication committee has shown a significant reduction in events under nintedanib (HR: 0.32; 95% CI: 0.16–0.65; $P = 0.001$). In terms of mortality, the analysis has suggested a non-significant trend towards nintedanib (HR: 0.70; 95% CI: 0.43–1.12; $P = 0.14$), but the trial did not have a sufficient power to assess this endpoint.

The pooled analysis of the data of the TOMORROW and INPULSIS[®] trials has shown a non-significant trend towards the reduction in all-cause mortality (HR: 0.70; 95% CI: 0.46–1.08; $P = 0.095$), and mortality of respiratory origin (HR: 0.62; 95% CI: 0.37–1.06; $P = 0.078$) [53].

Safety, tolerance

The main AEs of nintedanib are digestive and dose-dependent: diarrhea (> 60%), nausea (> 20%) and vomiting, elevation of transaminases [50,52]. Most of these AEs were mild or moderate and led to a definitive discontinuation of the treatment in less than 5% of cases.

Conditions of use

Nintedanib currently has a marketing authorisation for the treatment of IPF in Europe and in the United States. The

recommended dose is 150 mg twice daily, in two divided doses, 12 h apart, associated with food.

The problem of digestive AEs, including diarrhea, is manageable in practice by a strategy combining dose reduction or even temporary discontinuation of nintedanib, and symptomatic treatment (rehydration, anti-diarrheal, anti-emetic treatment). Except in patients with severe intolerance, after symptom resolution, the treatment may be reinitiated at a reduced dose of 100 mg twice daily or at the maximum recommended dose of 150 mg twice daily. Liver enzyme levels should be measured before initiating treatment and then periodically. It should not be used in subjects allergic to soy or peanut. Nintedanib should be used with caution in patients at increased risk of hemorrhage (hemorrhagic history, double anti-platelet aggregation, anticoagulant treatment) or gastrointestinal perforation. The concomitant administration of ketoconazole significantly increases the exposure to nintedanib, while that of rifampicin decreases it.

Guideline 19

It is recommended to treat patients with a confirmed diagnosis of mild-to-moderate IPF (defined by a FVC \geq 50% of the predicted value and a DLco \geq 30%) with nintedanib; this treatment should be initiated and monitored by a pulmonologist experienced in the diagnosis and treatment of IPF and requires a regular monitoring of the clinical tolerance and liver enzyme levels.

In practice

The comparison of the main practical features of pirfenidone and nintedanib is shown in Table 11. In the absence of sufficient data, combining pirfenidone and nintedanib is not recommended.

Most teams temporarily discontinue the anti-fibrotic treatment about three weeks before a scheduled major surgery; in one study, treatments were maintained until transplantation without any particular complication [54].

When to initiate the treatment?: there is currently no guideline regarding when the anti-fibrotic treatment should be initiated. Most experts initiate it as soon as the diagnosis of IPF is confirmed. In patients whose respiratory function is preserved, an initial observation time before treatment initiation is sometimes proposed because, at this stage, the AEs of treatments may exceed their clinical benefits. The choice of the first-line treatment (pirfenidone or nintedanib) takes into account the elements listed in Table 11.

Guideline 20

It is proposed to treat IPF as soon as the diagnosis is established, taking into account the individual assessment of the expected benefit and risks of the treatment.

Table 11 Pirfenidone and nintedanib: synthesis for the practice.

	Pirfenidone ^a	Nintedanib ^a
Indication	Confirmed IPF with FVC \geq 50% and DLco \geq 30%	Confirmed IPF with FVC \geq 50% and DLco \geq 30%
Diagnostic criteria for IPF used in trials	Strict	Inclusion of patients with criteria of possible UIP, with traction bronchiectasis without honeycombing and without histological confirmation
Primary endpoint	Decline in FVC	Slope of FVC decline
Secondary endpoints	6MWT All-cause mortality at 1 year (pooled analysis)	Acute exacerbations (adjudicated) Quality of Life (FVC < 70%)
Tolerance	Nausea, digestive discomfort Photosensitivity Fatigue, sleep disorders Weight loss	Diarrhea Nausea Weight loss
Maximum recommended dose	9 capsules at 267 mg/d during meals	2 capsules at 150 mg/d during meals
Monitoring	Hepatic workup	Hepatic workup
Prescription (in France)	Hospital pulmonologist Exception drug	Hospital pulmonologist Exception drug
Medical benefit	Moderate	Moderate
Added medical benefit	Minor (AMB IV)	Minor (AMB IV)
Marketing authorization	2012	2016
Main interactions	CYP1A2 inhibitors: fluvoxamine (contraindicated), grapefruit juice, ciprofloxacin, amiodarone, propafenone Other CYP inhibitors: fluoxetine, paroxetine, chlormaphenicol CYP1A2 (or other CYP) inducers: tobacco, omeprazole ^b , rifampicin	P-gp inhibitors: ketoconazole, erythromycin, ciclosporin P-gp inducers: rifampicin, carbamazepine, phenytoin Pirfenidone
Contraindications	Hypersensitivity/angioedema to pirfenidone Treatment with fluvoxamine Severe hepatic or renal failure Tobacco strongly discouraged	Hypersensitivity to nintedanib or soy Avoid if anticoagulant treatment, high-dose anti-platelet therapy, hemorrhagic risk, or ischemic heart disease

AMB: added medical benefit; FVC: forced vital capacity; DLco: diffusing capacity of carbon monoxide; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; P-gp: p-glycoprotein; 6WT: 6-minute walk test.

^a For more information, see the summary of product characteristics.

^b Other proton pump inhibitors may be used.

Non-recommended anti-fibrotic treatments

Triple therapy combining prednisone – azathioprine – N-acetylcysteine

The PANTHER trial [55] has shown a significant increase in overall mortality ($P=0.01$) and non-elective hospitalizations ($P<0.001$) with the triple therapy combining azathioprine – prednisone – N-acetylcysteine (NAC) compared to placebo.

Guideline 21

It is recommended not to initiate a triple therapy combining prednisone – azathioprine – N-acetylcysteine in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

N-acetylcysteine

The PANTHER trial (see above) has shown no significant difference between NAC and placebo in terms of FVC evolution after 60 weeks of treatment (primary endpoint) [55]. Combining NAC with pirfenidone could have a deleterious effect on the effects of pirfenidone [56].

Guideline 22

It is not recommended to initiate a monotherapy with N-acetylcysteine in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 23

It is not recommended to combine N-acetylcysteine and pirfenidone.

Corticosteroid therapy

Uncontrolled studies have shown no improvement in survival of patients treated with corticosteroids [57,58], whose morbidity is high [59]. Used alone, corticosteroids could promote the occurrence of exacerbations [60].

Oral corticosteroids not exceeding 10 mg per day of prednisone are sometimes proposed for cough when it is disabling (see below) [61]. High-dose corticosteroids are proposed in case of acute exacerbation (see below) [1].

Guideline 24

It is not recommended to prescribe corticosteroids (with or without immunosuppressant) in patients with a confirmed diagnosis of IPF apart from an acute exacerbation of fibrosis.

Anticoagulant treatment

A trial has shown an excess mortality ($P=0.005$) in the warfarin group compared to placebo [62], without increase in hemorrhagic events.

Guideline 25

It is recommended not to prescribe an anticoagulant treatment with warfarin for the treatment of fibrosis in patients with a confirmed diagnosis of IPF. Oral anti-vitamins K are not contraindicated in IPF when this treatment is indicated elsewhere (in particular cardiovascular indication), but they could have a deleterious effect. There is no data available regarding direct oral anticoagulants in IPF.

Other treatments

Guideline 26

It is not recommended to prescribe a treatment with colchicine in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 27

It is not recommended to prescribe a treatment with ciclosporin A in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 28

It is not recommended to prescribe a treatment with interferon-gamma-1b in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 29

It is not recommended to prescribe a treatment with bosentan or macitentan in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 30

It is recommended not to prescribe a treatment with ambrisentan in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 31

It is not recommended to prescribe a treatment with etanercept in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 32

It is not recommended to prescribe a treatment with carlumab in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 33

It is not recommended to prescribe a treatment with simtuzumab in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Lung transplantation

Lung transplantation improves survival of patients with advanced IPF [63–65]. The consensus urges to carry out early the assessment in a specialized center, and to register the patient on a waiting list in case of objective worsening of the disease (Table 12). The choice between mono- or bipulmonary transplantation is still debated [66]. A recent study has concluded to the absence of difference in actuarial survival between both techniques [67].

In France, there is a super-emergency transplantation procedure that opens for 15 days a priority access to a graft in case of intubation or hypoxemia poorly corrected under 12L/min oxygen therapy. It is intended for patients already registered on the waiting list or who have finalized a pretransplantation assessment ruling out contraindications to transplantation. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may be used for this purpose.

Guideline 34

Lung transplantation should be considered in the severe forms or in case of disease worsening in patients with a confirmed diagnosis of IPF aged less than 65 years. Beyond 65 years, this treatment may be exceptionally considered.

Guideline 35

It is recommended to inform patients early of the possibility of lung transplantation, except in case of clear contraindication to transplantation.

Guideline 36

It is proposed to assess patients early in a lung transplantation center.

Lung transplantation and genetic IPF: a mutation of the telomerase complex significantly increases the risk of mortality after lung transplantation, which is not contraindicated in this situation, but patients should be aware of this additional risk. Azathioprine should be avoided.

Guideline 37

It is proposed to investigate the presence of clinical and biological evidence supporting familial or genetic pulmonary fibrosis at the time of pretransplantation assessment for IPF.

Other medical treatments**Influenza and pneumococcal vaccination**

Despite the absence of evidence, the pneumococcal vaccination may be administered together with the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (Prevenar 13™) completed two months later with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (Pneumo 23™).

Guideline 38

It is recommended to carry out annual influenza vaccination and pneumococcal vaccination in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Symptomatic treatments (cough, dyspnea)**Cough**

Limited data suggest that oral corticosteroids and thalidomide may alleviate chronic cough associated with IPF [61]. The use of high-dose oral corticosteroids and thalidomide is not recommended because of their poor tolerance.

Guideline 39

It is proposed to transiently prescribe low-dose oral corticosteroids in IPF patients with disabling dry cough that is not improved with codeine, by assessing its efficacy and tolerance.

Dyspnea

Respiratory rehabilitation is the most effective non-drug treatment for improving exertional dyspnea [68–71]. Its efficacy is most often maintained at six months. Ambulatory oxygen therapy could improve performance during the 6MWT and dyspnea [72,73], but results are discordant [74]. Low-dose morphine derivatives (10–30 mg/d) [75,76] may be used in patients with severe dyspnea by carefully monitoring their adverse effects [77].

Guideline 40

It is proposed to prescribe ambulatory oxygen therapy in patients with a confirmed diagnosis of IPF and with significant exertional dyspnea and desaturation during exercise (percutaneous oxygen saturation < 88% during daily activities or a standardized exercise such as a 6-minute walk test).

Guideline 41

It is proposed to prescribe low-dose morphine derivatives in IPF patients with dyspnea at rest, in the absence of hypercapnia, and to assess their efficacy and monitor their tolerance.

Oxygen therapy

The optimal indications of long-term oxygen therapy in IPF remain to be specified. Ambulatory oxygen therapy in IPF appears to improve the capacity to exercise, but the benefit on dyspnea is uncertain and varies from one patient to another [74].

Guideline 42

It is recommended to use long-term oxygen therapy in patients with a confirmed diagnosis of IPF and with severe chronic respiratory failure, defined by a PaO₂ < 55 mmHg.

Respiratory rehabilitation

Two RCTs have shown an improvement in distance walked, symptoms or quality of life in patients with IPF following a respiratory rehabilitation program [78,79]. Rehabilitation benefit appears to persist at 6 months if the maintenance of physical activity is supervised [80]. In a cohort of 402 patients with ILD (including IPF), respiratory rehabilitation

Table 12 Idiopathic pulmonary fibrosis/diffuse idiopathic interstitial pneumonia: indications of lung transplantation.

Timing of referral	Timing of listing
Histopathologic or radiographic evidence of usual interstitial pneumonitis (UIP) or fibrosing non-specific interstitial pneumonitis (NSIP), regardless of lung function Abnormal lung function: forced vital capacity (FVC) < 80% predicted or diffusion capacity of lung for carbon monoxide (DLco) < 40% predicted Any dyspnea or functional limitation attributable to lung disease Any oxygen requirement, even if only during exertion For inflammatory interstitial lung disease (ILD), failure to improve dyspnea, oxygen requirement, and/or lung function after a clinically indicated trial of medical therapy	Decline in FVC \geq 10% during 6 months of follow-up (note: a 5% decline is associated with a poorer prognosis and may warrant listing) Decline in DLco \geq 15% during 6 months of follow-up Desaturation to < 88% or distance < 250 m on 6-minute-walk test or > 50 m decline in 6-minute-walk distance over a 6-month period Pulmonary hypertension on right heart catheterization or 2-dimensional echocardiography Hospitalization because of respiratory decline, pneumothorax, or acute exacerbation

From Weill et al. [148].
 FVC: forced vital capacity; DLco: diffusing capacity of carbon monoxide; PH: pulmonary arterial hypertension; UIP: usual interstitial pneumonia; DIP: diffuse interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; 6WT: 6-minute walk test.

was followed by a mean improvement by 46 ± 3 m in the 6-minute walk distance, and an improvement in a score of physical and mental health (SF-36), without changing the score of dyspnea [81].

Guideline 43

It is proposed to prescribe a respiratory rehabilitation program to patients with a confirmed diagnosis of IPF and with a limited exercise capacity with a significant disability.

Palliative care

It is desirable that the palliative care of patients with IPF develops and becomes more organised in France [82]. It is desirable to record advance directives of patients with IPF.

Complications and comorbidities

Acute exacerbations

Diagnosis

The new definition [83] identifies a clinically evident acute respiratory deterioration for less than 1 month which, if it corresponds to a parenchymal cause with a bilateral ground-glass attenuation or a consolidation on imaging, is called idiopathic or triggered acute exacerbation of IPF (Table 13). The 3- or 4-year mortality rate is of about 50% [83]. An advanced respiratory disease is an established risk factor [84]. The risk of exacerbation is increased during ozone and nitrogen dioxide pollution peaks [85].

High-resolution CT scan is required, showing ground-glass opacities in addition to other prior anomalies. The CT angioscan allows ruling out pulmonary embolism.

Table 13 Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: diagnostic criteria in 2016.

Previous or concurrent diagnosis of IPF^a
 Acute worsening or development of dyspnea typically < 1 month duration
 Computed tomography with new bilateral ground-glass opacity and/or consolidation superimposed on a background pattern consistent with usual interstitial pneumonia pattern^b
 Deterioration not fully explained by cardiac failure or fluid overload

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; UIP: usual interstitial pneumonia.

NB. The events that are clinically considered as acute exacerbations of IPF but do not meet the 4 diagnostic criteria due to missing data (absence of chest CT scan) should be referred to as "suspicion of acute exacerbation".

^a If the diagnosis of IPF is not made beforehand, this criterion may be met if pattern of UIP is found on CT scan and/or in the biopsy on the current assessment.

^b If no prior chest CT scan is available, the word "new" may be omitted.

Complementary investigations for identifying a cause of respiratory worsening may include arterial blood gas test at rest, cardiac ultrasound, cytobacteriological examination of sputum, dosage of *pro-brain natriuretic peptide*, C-reactive protein, D-dimers, possibly procalcitonin, respiratory virus testing on nasopharyngeal secretions, urinary pneumococcal and *Legionella* antigens, anti-nuclear antibodies, and if the clinical condition of the patient allows it, endobronchial sampling (microbiological analysis; possible cytological count), and possibly spirometry. Lung biopsy, the risk of which is very high, is not usually performed [86].

Guideline 44

It is recommended to diagnose an acute exacerbation of IPF in case of recent worsening of dyspnea for typically less than one month, that is not related to an extra-parenchymal cause (e.g., pneumothorax, pleural effusion, pulmonary embolism), associated with new ground-glass and/or alveolar opacities on imaging, that are not fully explained by heart failure or fluid overload. A triggering factor should be investigated (infection, diagnostic procedure, drug-related cause, aspiration).

Treatment

High-dose corticosteroids are commonly prescribed [87]. Isolated observations have suggested a benefit of immunosuppressants. Intravenous cyclophosphamide [88] (added to corticosteroids) is currently assessed in a RCT [89].

There are no data on the use of pirfenidone and nintedanib in the curative treatment of acute exacerbations. Nintedanib administered as a background treatment decreases the incidence of exacerbations in the INPULSIS® trials (pooled analysis) [52,90].

ECMO sometimes allows overcoming acute respiratory failure until lung transplantation [91].

Guideline 45

It is proposed to include patients with acute exacerbations of IPF in clinical trials.

Guideline 46

It is proposed to use high-dose corticosteroids to treat acute exacerbations of IPF.

Guideline 47

It is proposed to use intravenous cyclophosphamide to treat the severe forms of acute exacerbation of IPF.

Invasive and noninvasive ventilation, high-flow oxygen therapy

A systematic review of mechanical ventilation in 135 IPF patients with acute respiratory failure (related or not to an acute exacerbation of IPF) has described a rate of hospital mortality of 87% [92]. Nevertheless, the prognosis seems slightly less poor in more recent publications [93,94]. A retrospective study that included a few patients with an acute exacerbation of IPF has suggested that, in this context, noninvasive ventilation may be preferred to invasive ventilation without increasing mortality [95].

Guideline 48

It is proposed to use invasive or noninvasive ventilation only in a minority of IPF patients with acute respiratory failure, in particular if patients meet the criteria for lung transplantation according to the super-emergency procedure, if it is an inaugural exacerbation of IPF, or if there is a potentially reversible cause or if the etiological diagnosis has not yet been made.

Pulmonary hypertension**Epidemiology, diagnosis**

Precapillary PH is reported in about 10% of patients with IPF at the time of diagnosis, and in 30–45% at the time of pre-lung transplantation assessment [96]. PH is severe (mean pulmonary artery pressure \geq 40 mmHg) in 2–9% of patients with IPF [97,98]. When present, PH is associated with increased mortality [98], dyspnea, incapacity to exercise, an impaired DLco, increased hypoxemia and a risk of acute exacerbation of IPF [99].

The occurrence of PH in IPF should lead to investigate the presence of a non-IPF cause: thromboembolic venous disease, obstructive sleep apnea (OSA), and/or left heart failure, the prevalence of which is increased in IPF.

Guideline 49

It is proposed to perform echocardiography at the time of the diagnosis of IPF.

Guideline 50

It is recommended to refer to a specialized center patients with IPF for whom signs of severe pulmonary hypertension and/or right ventricular dysfunction are seen on echocardiography.

Guideline 51

It is proposed to perform right cardiac catheterization to diagnose pulmonary hypertension in patients with a confirmed diagnosis of IPF in the following situations:

- pretransplantation assessment;
- doubt about another diagnosis (group 1 pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, left heart disease with preserved systolic function);
- if an accurate assessment of the prognosis is considered essential;
- possibility of inclusion in a therapeutic trial.

Treatment

It is necessary to correct a possible hypoxemia at rest in case of PH. Lung or cardiopulmonary transplantation should be considered depending on age and comorbidities.

The specific treatment of PH is not recommended in IPF [100,101]. Several published series of cases and therapeutic trials have assessed various drugs (ambrisentan, bosentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil, trepostinil) with overall disappointing results [102,103], or even deleterious effects for ambrisentan and riociguat.

A placebo-controlled RCT that included 180 IPF patients with DLco \leq 40% has assessed sildenafil (the proportion of patients with PH was not clearly specified). This trial has shown no significant difference at 12 weeks in favor of sildenafil in terms of improvement during the 6MWT (primary endpoint) [104]. However, sildenafil significantly improved arterial oxygenation, DLco, dyspnea and quality of life. Data from the international register COMPERA suggest a short-term functional improvement in some patients treated with pulmonary vasodilators, mainly phosphodiesterase type 5 inhibitors [105].

Guideline 52

In IPF patients with pulmonary hypertension, it is recommended to investigate the presence of and correct hypoxemia at rest, thromboembolic venous disease, left heart failure, and to assess the possibility of lung transplantation.

Guideline 53

It is not recommended to prescribe a specific treatment for pulmonary hypertension in IPF patients with precapillary pulmonary hypertension.

Guideline 54

It is recommended not to prescribe ambrisentan or riociguat in IPF patients.

Gastroesophageal reflux disease

The frequency and severity of acidic and non-acidic gastroesophageal reflux disease (GERD) are increased in IPF [106], in particular because of the high prevalence of hiatal hernias in this population [107,108]. Asymptomatic in half of cases [109–111], GERD is particularly common when fibrosis is radiologically asymmetric [112]. GERD is a risk factor for aspiration, which may contribute to the chronic inflammation of respiratory airways and fibrosis [113].

Retrospective studies have suggested a stabilization of the pulmonary function, oxygen requirements and survival, associated with the medical or surgical treatment of GERD [114–116]. The retrospective analysis of the placebo group of therapeutic trials has however shown contradictory results regarding the effect of proton pump inhibitors (PPI)

[117,118]. The available data do not allow recommending a different management of GERD in patients with IPF compared to the general population [119]. The increased risk of pneumonia and osteoporosis related to the suppression of gastric acidity by IPP should be taken into account [119].

Combining pirfenidone and omeprazole should be avoided because of the risk of drug interaction but other PPI may be used if necessary (Table 11). Gastric anti-secretory agents would improve the digestive tolerance of pirfenidone [120].

Guideline 55

It is proposed to question patients with a confirmed diagnosis of IPF about a history or symptoms of GERD. When GERD is suspected, it is proposed to explore and treat it.

Emphysema

The presence of emphysema associated with IPF modifies the clinical presentation (worsening of dyspnea) and pulmonary function tests (PFT; preserved lung volumes, lower DLco contrasting with the preservation of volumes, increased oxygen requirements). This presentation is now a well-defined radioclinical entity: the combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome (CPFE). An emphysema threshold representing more than 15% of the lungs on CT scan influences the functional evolution of IPF and may be considered a diagnostic criterion for CPFE. This syndrome has been associated with most of the genetic anomalies described in IPF. The presence of an emphysema complicates the CT scan diagnosis of UIP because it makes it difficult to distinguish between honeycombing, emphysema with reticulation, and fibrosis with enlarged airway spaces in the periphery of basal pyramids.

There are currently no data available to recommend a specific management of emphysema in IPF or of fibrosis in CPFE. The fibrosis component of CPFE may be treated with anti-fibrotic agents if the criteria for the diagnosis of IPF (with emphysema) are met, in particular if fibrosis seems to be radiologically, functionally and/or evolutionarily predominant over emphysema. An analysis of the subgroups of patients included in the INPULSIS[®] trials has suggested a comparable efficacy of nintedanib with or without emphysema at baseline [121]. The potential medical treatment (pirfenidone, nintedanib) should be assessed individually by taking into account the adverse effects, the absence of specific data regarding the potential benefit of treatment in this indication, and the difficulty of assessing disease evolution (little change in FVC).

Guideline 56

It is recommended to investigate the presence of signs of emphysema on the chest CT scan performed for diagnosing IPF, to avoid underestimating the severity of the syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema when volumes are preserved.

Guideline 57

When emphysema is present, it is proposed to manage it as in chronic obstructive pulmonary disease, including investigating the presence of α -1-antitrypsin deficiency and prescribing inhaled bronchodilators if they improve dyspnea.

Guideline 58

It is proposed not to take into account the presence of emphysema in the choice of an anti-fibrotic drug in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 59

It is proposed to monitor more specifically the risk of severe pulmonary hypertension when the syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema is present.

Obstructive sleep apnea

Several small series have shown a high frequency of OSA in patients with IPF [122–124]. Patient questioning has appeared much less sensitive than polysomnography to detect this diagnosis. Obesity is not always present. Nevertheless, the clinical significance of detecting and treating OSA is not demonstrated in this context, in particular in patients who do not have symptoms of OSA.

Guideline 60

Performing ventilatory polygraphy or polysomnography is recommended to investigate the presence of obstructive sleep apnea in patients with a confirmed diagnosis of IPF if clinical signs suggestive of sleep apnea are present. There is no specific data on the management of sleep apnea in IPF compared to patients without IPF.

Guideline 61

When present in patients with a confirmed diagnosis of IPF, it is proposed to treat OSA according to the applicable usual guidelines outside IPF.

Lung cancer

Several studies have shown the high frequency and poor prognosis of lung cancer in IPF: compared to the general population, the relative risk of lung cancer in IPF was estimated to be 7.31 (95% CI: 4.47–11.93) [125]. The prevalence of lung cancer in IPF would range between 4.4 and 9.8% [125–127]. In a retrospective cohort study (103 patients with IPF), the cumulative risk of developing lung cancer was 55% at 10 years [128]. In a recent retrospective study, the

prevalence of histologically proven lung cancer in patients with IPF was 13% and the cumulative incidence was 41% at 1 year and 82% at 3 years; the occurrence of cancer was a factor of poor prognosis [129]. The available data do not allow offering a screening of lung cancer in IPF, but physicians in charge of the follow-up should be aware of its frequency in order to take it into account in case of suggestive clinical or radiological change. Lung cancer is strongly associated with an increased risk of death in IPF (HR: 2.9 [1.6–5.2], $P < 0.0001$) [130].

The diagnosis of lung cancer in IPF or CPFE is often problematic because these fragile patients are difficult to explore due to underlying respiratory failure [131]. The available data do not allow recommending a specific management of NSCLC in IPF. The management is more difficult due to the risk of acute respiratory failure and/or acute exacerbation of IPF during cancer treatments (surgical resection, radiotherapy, chemotherapy) [132].

Guideline 62

It is proposed to inform the physician in charge of the monitoring about the frequency of lung cancer in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 63

It is recommended to advise patients to quit smoking if they are smokers and to inform them about the smoking cessation support services.

Guideline 64

It is proposed to perform annually a CT scan that also allows detecting lung cancer, in particular in patients in whom respiratory functional data would allow surgical resection in case of localized lung cancer.

Guideline 65

In patients with a confirmed diagnosis of IPF and with lung cancer, it is recommended to take IPF into account in the therapeutic choices.

Other comorbidities

Comorbidities are commonly associated with IPF [133], including cardiovascular diseases [134–136] and diabetes [135]. The thromboembolic risk is significantly increased [137]. According to an observational study that compared nearly 9300 patients with IPF to age- and sex-matched control subjects, the relative risk is 15.5 for PH, 7 for pulmonary embolism and emphysema, 5.2 for chronic bronchopneumonia, 3.8 for heart failure, 3.6 for OSA, 2.4 for GERD, 2.1

for myocardial infarction, and 1.7 for deep vein thrombosis [138].

The available data do not allow recommending routine screening for these comorbidities, but physicians in charge of the follow-up should be aware of these comorbidities. Chest CT scan performed for IPF monitoring may detect some of these comorbidities (atheroma, coronary calcifications, sequela of myocardial infarction).

Finally, using protective ventilation should be advised in any surgery under general anesthesia, to limit the risk of barotrauma.

Guideline 66

It is proposed to investigate the presence of comorbidities (cardiovascular diseases, thromboembolic venous disease, diabetes, depression) in patients with a confirmed diagnosis of IPF and to inform the attending physician in charge of the monitoring.

Acknowledgements

The authors would like to thank Mr. Benoit Bouquillon (Opened Mind Health, Lille) for his assistance in coordinating and drafting the guidelines; Prof. Philippe Delaval, Rennes; Association for improving rare lung disease management.

Disclosure of interest

Vincent Cottin: over the last 5 years, V. Cottin has received fees or funding for participation in conferences, training activities, expert panels from Actélon, Bayer, Biogen Idec, Boehringer-Ingelheim, Gilead, GSK, Novartis, Pfizer, Promédior, Roche and Sanofi laboratories. His ex-wife is employed by Sanofi.

Bruno Crestani: over the last 5 years, B. Crestani has received fees or funding for communications, participation in conferences, expert panels, research, training activities from Boehringer-Ingelheim, MedImmune, Intermune, Roche and Sanofi laboratories.

Jacques Cadranet: over the last 5 years, J. Cadranet has been the principal investigator/coordinator/scientific manager of clinical studies sponsored by Roche, Boehringer-Ingelheim and Intermune laboratories; he has received fees for training activities from Roche and Intermune laboratories.

Jean-François Cordier: over the last 5 years, J.-F. Cordier has received fees or funding for participation in conferences, training activities, communications, counselling, research, expert panels, the role of principal investigator/coordinator/scientific manager of clinical studies from Actélon, Boehringer-Ingelheim and Roche laboratories.

Sylvain Marchand-Adam: over the last 5 years, S. Marchand-Adam has received fees or funding for communications, counselling, participation in conferences, expert panels from Roche and Boehringer-Ingelheim laboratories; S. Marchand-Adam has been the principal

investigator or coordinator of clinical studies sponsored by Roche and Boehringer-Ingelheim laboratories.

Grégoire Prévot: over the last 5 years, G. Prévot has received fees or funding for participation in conferences, communications, training activities, expert panels, research from Boehringer-Ingelheim, Roche, Actelion and GSK laboratories.

Benoit Wallaert, Bruno Philippe and Bruno Trumbic declare that they have no competing interest.

Emmanuel Bergot: over the last 5 years, E. Bergot has received fees or funding for participation in conferences, consulting, training activities, participation in expert panels, the role of principal investigator/coordinator/scientific manager of clinical studies from Boehringer-Ingelheim and Roche laboratories.

Philippe Camus: over the last 5 years, P. Camus has received fees or funding for participation in conferences, expert panels, the role of principal investigator of clinical studies from Boehringer-Ingelheim laboratories; P. Camus owns shares of Roche.

Jean-Charles Dalphin: over the last 5 years, J.-C. Dalphin has received fees or funding for participation in conferences, training activities, counselling, and participation in expert panels, from Boehringer-Ingelheim and Roche laboratories.

Claire Dromer: over the last 5 years, C. Dromer has received fees or funding for participation in conferences and training activities from Roche and Boehringer-Ingelheim laboratories.

Emmanuel Gomez: over the last 5 years, E. Gomez has received funding for participation in conferences from Boehringer-Ingelheim laboratories.

Dominique Israel-Biet: over the last 5 years, D. Israel-Biet has received fees or funding for participation in conferences, communications, training activities, expert panels, the role of principal investigator/coordinator/scientific manager of clinical studies from Boehringer-Ingelheim, Intermune and Roche laboratories.

Stéphane Jouneau: over the last 5 years, S. Jouneau has received fees or funding for participation in conferences, communications, training activities, expert panels, research from Actelion, AIRB, Astra Zeneca, BMS, Boehringer, Chiesi, Gilead, GSK, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche and Savara-Serendex laboratories.

Romain Kessler: over the last 5 years, R. Kessler has received fees or funding for participation in conferences, communications, training activities, research, the role of principal investigator/coordinator/scientific manager of clinical studies from Intermune and Boehringer-Ingelheim laboratories.

Charles-Hugo Marquette: over the last 5 years, C.-H. Marquette has received fees or funding for participation in conferences, training activities, expert panels from Boehringer-Ingelheim laboratories.

Martine Reynaud-Gaubert: over the last 5 years, M. Reynaud-Gaubert has received fees or funding for participation in conferences, communications, training activities, expert panels, the role of principal investigator/coordinator/scientific manager of clinical studies from Boehringer-Ingelheim and Roche laboratories.

Bernard Aguilaniu: over the last 5 years, B. Aguilaniu has received fees or funding for participation in conferences,

communications, training activities, counselling, expert panels, research from Intermune, Roche and Boehringer-Ingelheim laboratories.

Daniel Bonnet: over the last 5 years, D. Bonnet has received fees or funding for participation in conferences, training activities, expert panels from Roche and Boehringer-Ingelheim laboratories.

Philippe Carré: over the last 5 years, P. Carré has received fees for training activities from Roche laboratories.

Claire Danel: over the last 5 years, C. Danel has participated in training sessions for residents organized with Boehringer-Ingelheim laboratories.

Jean-Baptiste Faivre: over the last 5 years, J.-B. Faivre has received fees or funding for participation in expert panels from Boehringer-Ingelheim laboratories.

Gilbert Ferretti: over the last 5 years, G. Ferretti has received fees or funding for participation in conferences, training activities, counselling, expert panels from Boehringer-Ingelheim and Roche laboratories.

Nicolas Just: over the last 5 years, N. Just has received funding for participation in conferences from Roche laboratories.

François Lebargy: over the last 5 years, F. Lebargy has received fees or funding for participation in conferences,

training activities, research, participation in therapeutic trials as a principal investigator from Boehringer-Ingelheim and Roche laboratories.

Philippe Terrioux: over the last 5 years, P. Terrioux has received funding for participation in conferences from Boehringer-Ingelheim laboratories.

Françoise Thivolet-Béjui: over the last 5 years, F. Thivolet has received fees or funding for participation in training activities and expert panels from Boehringer-Ingelheim laboratories/Relmagine.

Dominique Valeyre: over the last 5 years, D. Valeyre has received fees or funding for communications, participation in conferences, training activities, counselling, research, expert panels, the role of principal investigator/coordinator/scientific manager of clinical studies from Intermune, Boehringer-Ingelheim, Roche and Astra laboratories.

Appendix A – Supplementary data

Supplementary data (Appendices 1 and 2) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2017.07.019>.

Version française

Introduction

Depuis la publication en 2011 des recommandations internationales sur le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) [1], et celle des précédentes recommandations françaises en 2013 [2], de nouvelles données ont été publiées, notamment en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance de certains traitements proposés pour modifier l'évolution de la maladie ou utilisés à titre symptomatique. Le présent travail vise à proposer aux médecins un document synthétisant les données actuellement disponibles, et à définir en termes aussi clairs que possible et adaptés à la réalité de la pratique quotidienne les modalités de diagnostic et de prise en charge de la FPI.

La liste des acronymes utilisés de façon répétée dans ce texte figure dans le [Tableau 1](#).

Méthodes

Responsabilité et composition des groupes

Le document a été rédigé en respectant les règles d'élaboration des « Bonnes pratiques cliniques » selon la méthode des « Recommandations pour la pratique clinique » de la Haute Autorité de santé [3].

La description des responsabilités et de la composition des groupes est disponible en ligne dans la version complète de ce texte.

Tableau 1 Liste des acronymes.

CBP	Cancer bronchopulmonaire
CVF	Capacité vitale forcée
DLco	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
ECMO	Oxygénothérapie extracorporelle par membrane
ECR	Essai contrôlé randomisé
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
HP	Hypertension pulmonaire
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC 95	Intervalle de confiance à 95 %
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
NAC	N-acétylcystéine
PHS	Pneumopathie d'hypersensibilité
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SEF	Syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaires combinés
SPLF	Société de pneumologie de langue française
SSP	Survie sans progression
TM6	Test de marche de six minutes

Formulation des recommandations

Les recommandations ont été formulées de la façon suivante :

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

La méthodologie des recommandations a été approuvée par le conseil scientifique de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) le 27/10/2016. Le texte des recommandations a été approuvé par le conseil scientifique de la SPLF le 04/02/2017.

Un soutien logistique a été apporté par Opened Mind Health, à partir d'un don institutionnel des laboratoires Boehringer-Ingelheim et Roche à parts égales. Les laboratoires n'avaient pas de rôle dans l'élaboration des recommandations.

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

Diagnostic

Critères radiologiques et histopathologiques de diagnostic positif

La FPI est une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) fibrosante de cause inconnue, associée à un aspect radiologique ([Tableau 2](#)) et/ou histopathologique ([Tableau 3](#)) de pneumopathie interstitielle commune (PIC ; ou *usual interstitial pneumonia* [UIP]) [1].

En l'absence de biopsie pulmonaire, le diagnostic peut être retenu en présence d'une PID idiopathique (en l'absence de manifestation extraréspiratoire associée et de contexte étiologique), si le scanner thoracique de haute résolution montre un aspect de PIC certaine ([Fig. 1](#)). Lorsqu'une biopsie pulmonaire est réalisée, le diagnostic de la FPI est retenu selon une combinaison de l'aspect du scanner thoracique et de la biopsie pulmonaire montrant un aspect de PIC ([Tableau 4](#)). Dans tous les cas, l'exclusion des autres formes de PID est nécessaire pour retenir le diagnostic de la FPI.

Scanner thoracique sans biopsie pulmonaire

Le scanner thoracique de haute résolution est indispensable au diagnostic de la FPI. La méthode de réalisation de cet examen est indiquée dans le [Tableau 5](#). Dans environ 50 % des cas, le scanner [1,4] montre un aspect caractéristique réalisant un aspect de PIC ([Fig. 2](#)), permettant de porter le diagnostic de la FPI. Dans les autres cas, l'imagerie n'est pas caractéristique ([Fig. 3](#)), et le diagnostic ne peut pas être affirmé en l'absence de biopsie pulmonaire. Parfois

Tableau 2 Diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique : critères tomodensitométriques de pneumopathie intersti-tielle commune.

Présence de critères de l'aspect de PIC		Signes tomodensitométriques incompatibles avec un aspect de PIC (1 au moins de ces signes)
PIC certaine (4 critères)	PIC possible (3 critères)	
Prédominance sous-pleurale basale	Prédominance sous-pleurale basale	Prédominance aux sommets ou à la partie moyenne des poumons
Réticulations	Réticulations	Prédominance pérbronchovasculaire
Rayon de miel avec ou sans bronchectasies de traction		Opacités en verre dépoli plus étendues que les réticulations
Absence de signes incompatibles avec aspect de PIC (voir ci-contre)	Absence de signes incompatibles avec aspect de PIC (voir ci-contre)	Micronodules profus (bilatéraux, prédominant dans les lobes supérieurs)
		Kystes non contigus (multiples, bilatéraux, à distance des zones de rayon de miel)
		Atténuation diffuse en mosaïque/trappage aérique (bilatéral, dans 3 lobes ou plus)
		Condensation segmentaire ou lobaire

PIC : pneumopathie interstitielle commune.

le scanner montre des aspects incompatibles avec une PIC (Fig. 4). Les critères de PIC certaine ou possible au scanner sont indiqués dans le Tableau 2. Un aspect en rayon de miel est nécessaire pour retenir un aspect de PIC certaine au scanner thoracique. La seule présence de rayons de miel n'est pas synonyme de PIC.

Place de la biopsie pulmonaire chirurgicale

Lorsque l'aspect radiologique n'est pas typique de PIC, le diagnostic de la FPI n'est certain que si la biopsie pulmonaire met en évidence un aspect histologique de PIC (Tableau 3) selon une combinaison de l'aspect radiologique

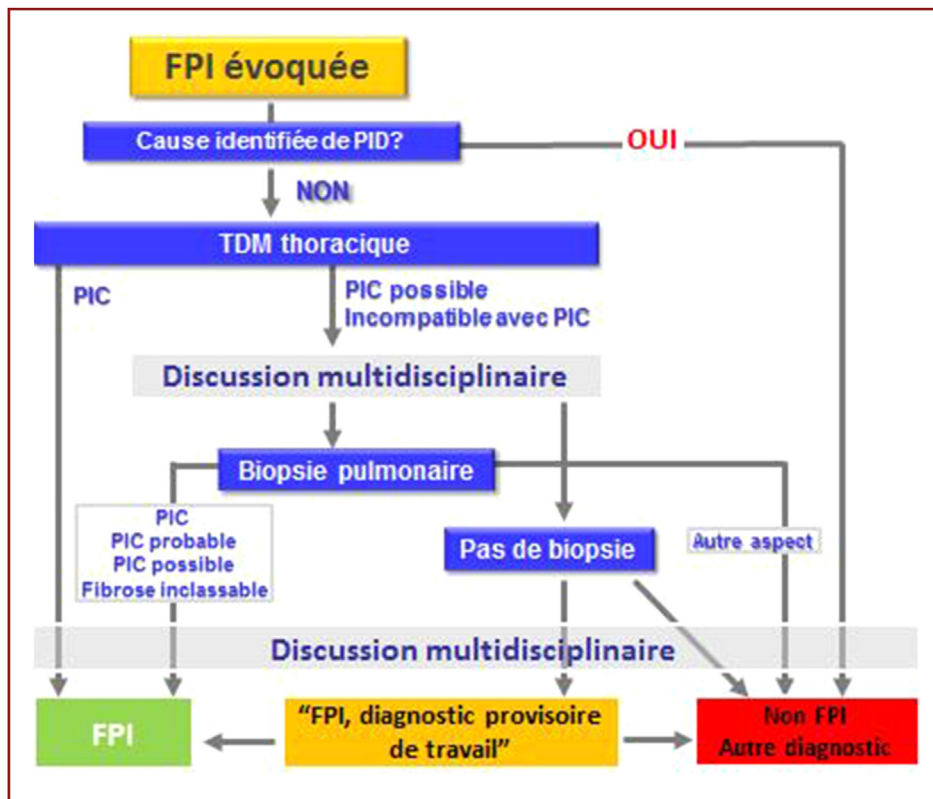


Figure 1. Algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique. FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC : pneumopathie intersti-tielle commune ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; TDM : tomodensitométrie ; diagnostic provisoire de travail : voir paragraphe 3.8.2.

Tableau 3 Diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique : critères histopathologiques de pneumopathie interstitielle commune.

PIC certaine (présence de 4 critères)	PIC probable (présence de 3 critères, ou rayon de miel seul)	PIC possible (présence de 3 critères)	Anomalies excluant le diagnostic de PIC (au moins 1 des 6 critères ci-dessous)
Fibrose marquée/remodelage architectural, à prédominance sous-pleurale/paraseptale ± rayon de miel	Fibrose marquée/remodelage architectural, à prédominance sous-pleurale/paraseptale ± rayon de miel	Fibrose parenchymateuse disséminée ^c ou diffuse, avec ou sans inflammation interstitielle	Membranes hyalines ^a Pneumopathie organisée ^{a,b} Granulomes Infiltration inflammatoire interstitielle marquée à distance du rayon de miel Anomalies prédominantes centrées sur les voies aériennes Autres signes suggérant un autre diagnostic
Atteinte disséminée ^c du parenchyme par la fibrose	Absence soit d'atteinte disséminée ^c du parenchyme par la fibrose, soit de foyers fibroblastiques (mais pas absence des 2 critères)	Absence d'autre critère de PIC	
Présence de foyers fibroblastiques	Absence de signes suggérant un autre diagnostic (cf. ci-contre)		
Absence de signes suggérant un autre diagnostic (cf. ci-contre)	ou Rayon de miel seul ^d	Absence de signes suggérant un autre diagnostic (cf. ci-contre)	

PIC : pneumopathie interstitielle commune.

^a Peuvent être présentes en cas d'exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire idiopathique.

^b Un granulome isolé ou occasionnel ou une composante légère de pneumopathie organisée peuvent rarement être présents au sein d'une biopsie montrant par ailleurs un aspect typique de PIC.

^c Atteinte disséminée : alternance de territoires de fibrose et de territoires préservés.

^d Cette situation représente habituellement du poumon avec fibrose évoluée, où du rayon de miel a été prélevé, et où un aspect de PIC peut être présent dans d'autres territoires. Ces zones donnent en général lieu à un rayon de miel évident au scanner thoracique ; il est préférable de prélever des territoires à distance de ces zones repérées en préopératoire au scanner.

Tableau 4 Fibrose pulmonaire idiopathique : diagnostic de synthèse (après exclusion d'une cause de fibrose).

		Aspect histopathologique					
		PIC	PIC probable	PIC possible	Fibrose inclassable	Non PIC	Biopsie non faite ^a
<i>Aspect radiologique</i>							
PIC	FPI	FPI	FPI	FPI	FPI	Non FPI	FPI
PIC possible	FPI	FPI	FPI probable	FPI probable	FPI probable	Non FPI	Selon discussion multidisciplinaire
Non PIC	FPI possible	Non FPI	Non FPI	Non FPI	Non FPI	Non FPI	Selon discussion multidisciplinaire ^b

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune.
^a Catégorie non présente dans les recommandations internationales et proposée par le groupe de coordination.
^b Une FPI n'est pas exclue.

Tableau 5 Méthode de réalisation du scanner thoracique de haute résolution.**Nécessaire**

Patient en décubitus ; puis patient en procubitus si des opacités liées à la gravitodépendance gênent l'analyse en décubitus ; ou procubitus d'emblée

Sans injection de produit de contraste

Coupes en apnée inspiratoire

Coupes axiales contiguës (ou non) reconstruites à ≤ 2 cm d'intervalle

Épaisseur de coupe ≤ 2 mm

Champ de reconstruction focalisé sur les poumons

Acquisition respectant les normes européennes d'irradiation (en évitant l'ultrabasse dose pour le diagnostic)

Lecture des images reconstruites avec un « filtre dur » et une fenêtre parenchymateuse

Archivage des acquisitions en coupes fines sur CD, DVD, ou serveur pour relecture ultérieure

Optionnel

Reconstructions en *minimal intensity projection* (minIP) en épaisseur de 5 à 8 mm dans le plan sagittal^a

Images en procubitus si des opacités liées à la gravitodépendance gênent l'analyse en décubitus

Coupes en expiration pour exclure un piégeage aérique lobulaire^b

Reconstructions coronales et sagittales, si on dispose d'acquisitions volumiques

^a Afin de différencier les bronchioectasies de traction du rayon de miel.

^b Plus fréquent au cours des pneumopathies d'hypersensibilité.

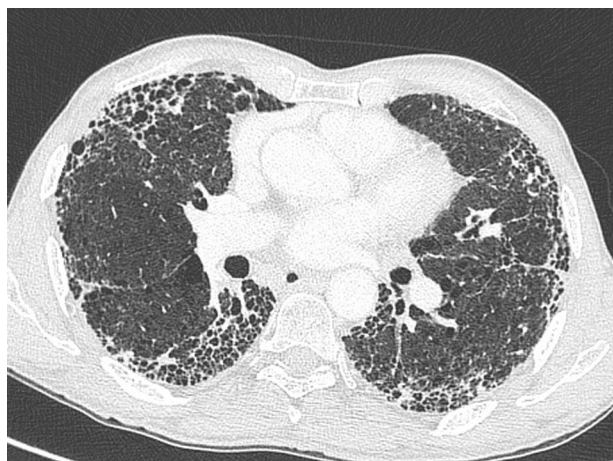


Figure 2. Aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune, comportant des opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale, un aspect en rayon de miel, des bronchectasies par traction, en l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic (homme, fumeur, 68 ans).

Recommandation 1

Il est recommandé de considérer qu'un aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune certaine, incluant notamment un aspect en rayon de miel (Tableau 2), est suffisant pour établir le diagnostic de la FPI, après élimination des autres causes de pneumopathie interstitielle commune (formes secondaires).

et de l'aspect histologique (Tableau 4) [1]. La décision de proposer une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale est laissée à l'appréciation des cliniciens à l'issue de la discussion multidisciplinaire (Tableau 6), en tenant compte notamment de l'évaluation du risque éventuel de la biopsie [5,6]. Le risque iatrogène est élevé si la maladie est évoluée (par exemple, capacité vitale forcée [CVF] < 70 % ou capacité de diffusion du monoxyde de carbone [DLco] < 40 %), si elle est en cours d'accélération, si elle est réalisée en urgence, à un âge élevé, et en présence de comorbidités

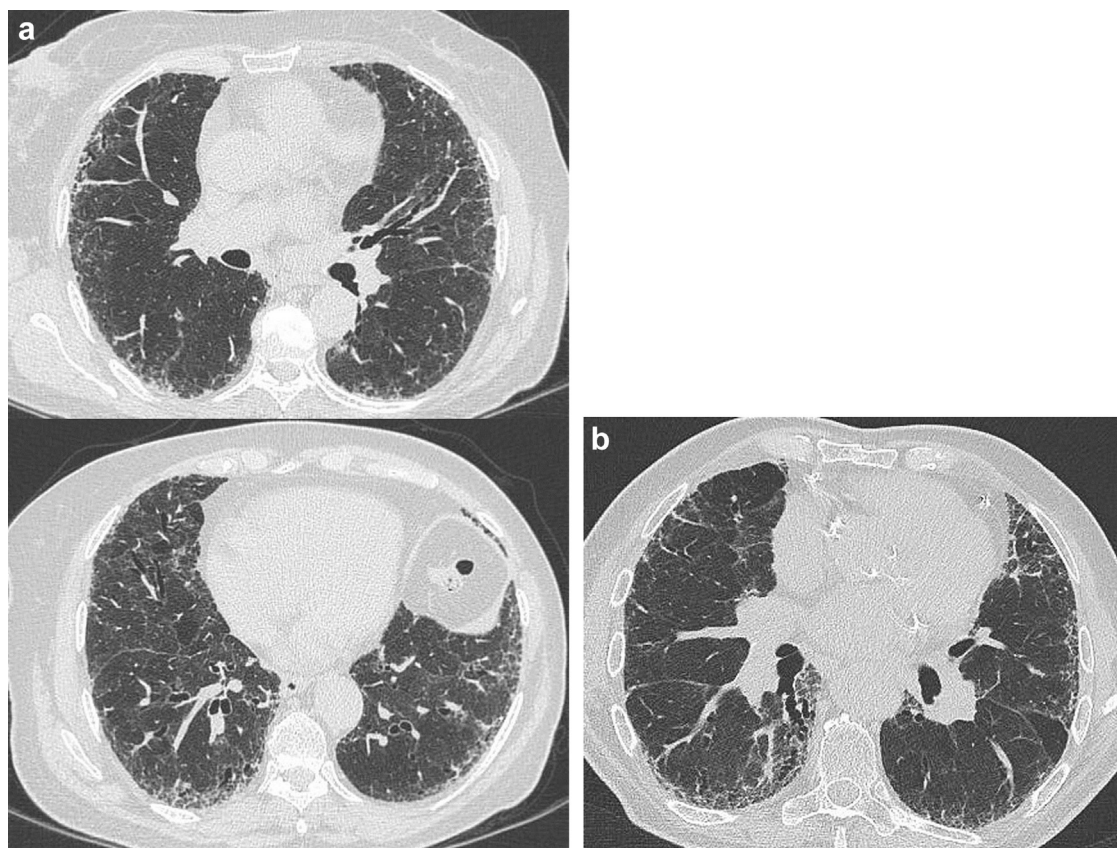


Figure 3. Aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune possible, comportant des opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale, des bronchectasies par traction, en l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic, mais sans aspect en rayon de miel (a : homme de 71 ans ; b : homme de 79 ans).

[5]. La biopsie pulmonaire doit être réalisée et analysée par une équipe expérimentée.

Cryobiopsies

La technique relativement récente de cryobiopsie est réalisée sous anesthésie générale, de préférence par bronchoscopie rigide, et à l'aide d'une crysonde flexible [7]. La cryobiopsie pratiquée par des centres entraînés semble être une alternative possible à la biopsie chirurgicale [8–11].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic positif de la FPI nécessite l'exclusion des autres formes de PID [12], principalement les pneumopathies interstitielles :

- de cause connue : antigène inhalé responsable de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) (voir <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/>⁵ pour une liste des agents en cause), médicaments (voir <http://www.pneumotox.com>), agent minéral responsable de pneumoconiose (notamment silice, amiante), cancer

primitif ou secondaire, œdème pulmonaire lésionnel ou hémodynamique ;

- de cause inconnue mais survenant dans un contexte défini :
 - connectivite ou autre maladie systémique, en particulier polyarthrite rhumatoïde et sclérodermie systémique,
 - sarcoïdose,
 - PID bien définie comme une lymphangioléiomyomatose, une granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans ou une pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles.

En pratique, le diagnostic différentiel de la FPI se pose surtout avec la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) dans sa forme fibrosante, les PHS chroniques et les formes inclassables de PID idiopathique.

Explorations biologiques

Lavage broncho-alvéolaire

L'apport diagnostique du lavage broncho-alvéolaire est surtout important lorsque la présentation radiologique n'est pas typique de PIC, si une PHS chronique est envisagée [1], ou en cas d'exposition à l'amiante.

⁵ <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/ckfinder/userfiles/files/documents-telecharger/RPA/RPA%20causes%20PHS%202010.pdf>.

Tableau 6 Indication et technique de la biopsie pulmonaire en cas de suspicion de fibrose pulmonaire idiopathique.**Indication**

Absence d'image tomodensitométrique permettant le diagnostic de FPI^a

Lieu

Centre chirurgical ayant une activité de biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale pour pneumopathies interstitielles diffuses, et anatomopathologiste expérimenté dans la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses

Technique

Vidéo-chirurgie si possible (biopsies transbronchiques exclues)^b

Prélèvements

Profonds, au niveau de plusieurs lobes^c, en évitant les pointes de la lingula et du lobe moyen

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique.

^a Indication théorique à confronter lors d'une discussion multidisciplinaire avec le risque de la biopsie, l'âge, les comorbidités éventuelles, et à discuter avec le patient. Une cause de fibrose doit avoir été écartée.

^b Pour obtenir une biopsie de taille suffisante.

^c Les lésions peuvent différer selon les lobes.

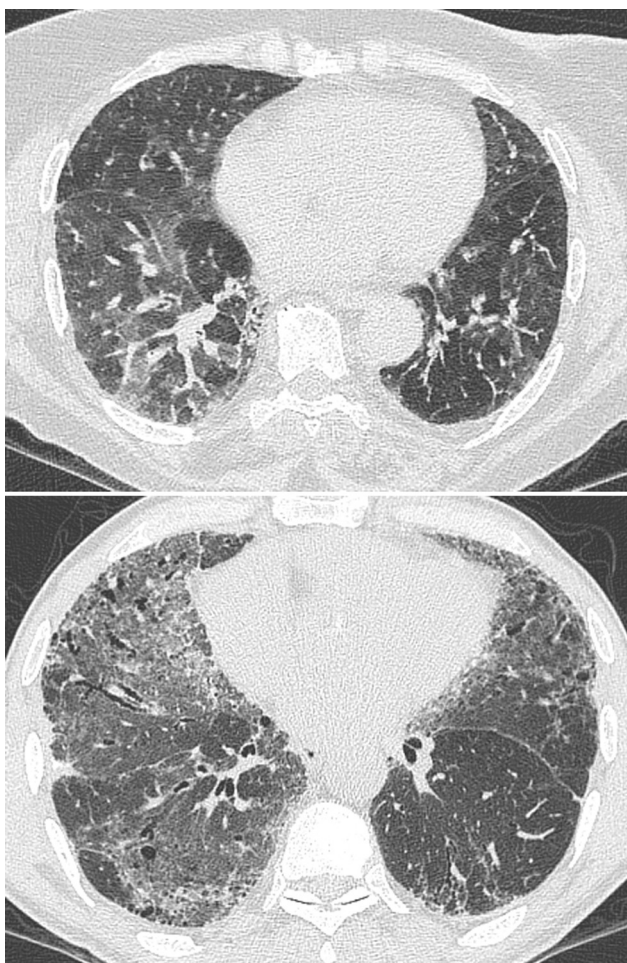


Figure 4. Exemples d'aspects tomodensitométriques non compatibles avec une pneumopathie interstitielle commune. Haut : hyperdensité en verre dépoli réalisant un aspect en mosaïque et micronodules centrolobulaires au cours d'une pneumopathie d'hypersensibilité aviaire ; Bas : hyperdensité en verre dépoli, réticulation intralobulaire de répartition diffuse, et bronchectasies par traction, au cours d'une pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique.

Recommandation 2

Il est recommandé d'envisager une biopsie pulmonaire chez les patients pour lesquels le diagnostic de la FPI est suspecté, en l'absence d'un aspect typique de pneumopathie interstitielle commune sur le scanner thoracique. La décision de proposer une biopsie est prise dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire après évaluation du risque opératoire, en tenant compte de l'évaluation du risque de la biopsie, notamment selon l'âge, le retentissement fonctionnel de la maladie, l'existence de comorbidités, et l'évolutivité de la pneumopathie interstitielle. La biopsie pulmonaire est habituellement réalisée par méthode vidéo-chirurgicale ; la place des cryobiopsies est en cours d'évaluation.

Recommandation 3

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

Recommandation 4

Il est recommandé de rechercher des signes biologiques de connectivite lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté.

Enquête génétique [13]**Fibroses pulmonaires familiales**

On parle de fibrose pulmonaire familiale quand il existe au moins deux cas de fibrose pulmonaire dans une même famille [14]. Entre 2 et 20 % des FPI sont familiales et la transmission semble suivre un mode autosomique dominant [14]. Au sein d'une famille atteinte, les PID sont plus fréquentes chez les hommes, les fumeurs et les personnes plus âgées.

Recommandation 5

Il est proposé de réaliser des explorations biologiques lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, comportant : numération formule sanguine, protéine C-réactive, créatininémie, transaminases, γ -glutamyltransférase, phosphatases alcalines, créatine phosphokinase, et électrophorèse des protéines sanguines, anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, facteur rhumatoïde, anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles, et selon l'orientation clinique ou en cas de détection d'anticorps anti-nucléaires, anticorps spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren (anti-SSA, anti-SSB), de la sclérodémie systémique (anti-centromères, anti-topoisomérase-1, anti-U3RNP), anticorps anti-synthétases et anticorps rares associés aux myosites, et une recherche de précipitines orientée par la clinique.

Recommandation 6

Il est proposé de réaliser un lavage broncho-alvéolaire en cas de pneumopathie interstitielle diffuse chronique. Lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, le lavage broncho-alvéolaire est surtout utile si l'aspect radiologique n'est pas celui d'une pneumopathie interstitielle commune certaine.

Au scanner, les PID familiales se manifestent le plus souvent par un aspect de PIC, plus rarement de PINS ou de pneumopathie organisée [15]. Au plan histologique, les aspects habituellement retrouvés sont ceux des PIC, mais il existe des formes inclassables ou des aspects de PINS, de PHS ou de pneumopathie organisée [15]. Le profil évolutif des fibroses pulmonaires familiales est comparable à celui des formes sporadiques [16,17].

Les principaux gènes incriminés dans la survenue des fibroses pulmonaires génétiques sont rappelés dans le [Tableau 7](#).

Mutations du complexe télomérase

Les mutations du gène *TERT*, les plus fréquemment retrouvées dans les fibroses familiales, induisent des atteintes extraréspiratoires diverses [18]. En cas de transplantation pulmonaire, il existe un risque accru de cytopénie sous immunosuppresseurs [19–21]. On conseille aux patients d'éviter le tabac, les toxiques environnementaux ou les cytotoxiques médicamenteux.

Autres anomalies génétiques

Les PID familiales de l'adulte peuvent aussi être dues à des mutations des gènes codant pour les protéines du surfactant, dont *SFTPC*, mais aussi *SFTPA1*, *SFTPA2* (risque de cancer associé), *SFTPB*, et *ABCA3*. L'aspect radiologique le plus fréquent associe verre dépoli prédominant, épaississements septaux, kystes, puis plus tardivement lésions en rayon de miel [22]. Ces mutations sont évoquées plutôt chez un patient jeune.

Des fibroses pulmonaires ont été décrites au cours de certains syndromes familiaux rares. Par ailleurs, on a incriminé plusieurs polymorphismes génétiques au cours des FPI.

Enquête génétique chez un patient atteint ou suspect de FPI

La recherche de mutation est proposée en cas de forme familiale de FPI ou non, d'âge inférieur à 50 ans, et/ou d'existence d'un élément d'orientation [18] : présence chez le patient (ou un apparenté au premier degré) d'une macrocytose, thrombocytopénie, anémie d'origine centrale, cirrhose hépatique de cause incertaine ou indéterminée, anomalies de la pigmentation cutanée, anomalies des muqueuses telles qu'une leucoplasie du bord de la langue, ou une canitie/leucotrichie (blanchissement prématuré massif des cheveux, avant l'âge de 30 ans).

L'attitude à adopter chez les sujets apparentés à un patient porteur d'une FPI génétique reste du domaine de la recherche clinique. La réalisation d'un test diagnostique n'est pas anodine, notamment sur le plan psychologique et médicojuridique. Elle est réalisée dans les centres de compétence et de référence ([Annexe 1](#)). Le recueil d'un consentement écrit après information éclairée est obligatoire. Le rendu des résultats doit être réalisé en consultation et accompagné d'une proposition de conseil génétique. Une consultation spécialisée de génétique est proposée.

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.

Validation du diagnostic**Discussion multidisciplinaire**

Le diagnostic de FPI est le résultat d'une synthèse des aspects clinique, radiologique, fonctionnel respiratoire, et éventuellement histopathologique, et il est porté à l'occasion d'une discussion multidisciplinaire. Celle-ci est réalisée idéalement en centre spécialisé, notamment dans les cas difficiles (<http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr>). Elle peut utiliser une fiche de

Tableau 7 Principaux gènes associés aux fibroses pulmonaires (d'après Borie et al. [13]).

Gène	Fonction	Maladies associées	Transmission	Variation
<i>TERT, TR, RTEL1, PARN, NAF1, TINF2/DKC1</i>	Télomérase	Dyskératose congénitale, téloméropathie	Autosomique dominant/récessif liée à l'X	Mutations [139–142]
<i>SFTPC-SFTPA2/SFTPB-ABCA3</i>	Surfactant	Cancer du poumon, syndrome emphysème–fibrose	Autosomique dominant/récessif	Mutations [22]
<i>ELMOD2</i>	Réponse antivirale		Monogénique	Pas de mutation identifiée [143]
<i>NF-1</i>	Suppresseur de tumeur	Neurofibromatose	Autosomique dominant	Mutations [144]
<i>NKX-2 (TTF1)</i>	Facteur de transcription	Neuropathie, hypothyroïdie	Autosomique dominant	Mutations et délétions [145]
<i>HPS-1 à 8/AP-3B1</i>	Lysosomes	Hermansky-Pudlak	Autosomique récessif	Mutations [146]
<i>FAM111B</i>	Inconnu	Myopathie, poïkilodermie	Autosomique dominant	Mutations [147]

synthèse (Annexe 2, et sur http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/08/206015-DIAGNOSTIC_FPI_CR-CC.pdf).

Concept de « Diagnostic provisoire de travail »

Chez d'assez nombreux patients, on ne parvient pas à une certitude diagnostique selon les critères internationaux de 2011, alors même qu'une décision diagnostique et thérapeutique est nécessaire. Dans ce cas, il est proposé de parler de « Diagnostic provisoire de travail » de FPI, s'il n'y a pas de diagnostic différentiel plus probable [23]. Ce choix relève souvent d'une décision en discussion multidisciplinaire. Le diagnostic provisoire de travail peut être révisé selon l'évolution ultérieure de la maladie [24,25].

Recommandation 9

Il est recommandé que le diagnostic définitif de FPI intègre l'ensemble des données disponibles au cours d'une discussion multidisciplinaire qui fait intervenir pneumologues, radiologues et pathologistes expérimentés dans le domaine des pneumopathies interstitielles diffuses.

Recommandation 10

Il est recommandé que les cas difficiles soient adressés, selon leur proximité, au « Centre de référence » ou à un « Centre de compétences ».

- âge, sexe masculin ;
- importance de la dyspnée, DLco < 35–40 % de la valeur théorique, saturation percutanée en oxygène < 88 % au cours du test de marche de six minutes (TM6) en air ambiant, étendue de l'aspect en rayon de miel sur le scanner thoracique, hypertension pulmonaire (HP) pré-capillaire ;
- au cours de l'évolution : aggravation de la dyspnée, diminution de la CVF de plus de 5 % en valeur absolue ou 10 % en valeur absolue de la CVF théorique (ex., diminution de 65 à 55 % de la théorique) ou relative par rapport à la valeur absolue de la CVF (ex., diminution de 2 à 1,8 L) en 6 mois [27], diminution de la DLco de plus de 15 % en valeur absolue ou relative en 6 mois, diminution de la distance parcourue au TM6 de plus de 50 m [28], aggravation de la fibrose sur le scanner thoracique ;
- l'estimation du pronostic vital à 1, 2 et 3 ans peut être réalisée par le calculateur GAP ou le score GAP (<http://www.acponline.org/journals/annals/extras/gap/>) [29,30] ;
- une exacerbation aiguë est associée à une forte mortalité à court et moyen terme.

Lorsque le diagnostic de FPI n'est pas formel (diagnostic provisoire de travail de FPI), une information pronostique importante est ajoutée par l'aggravation progressive irréversible de la maladie au cours du suivi (notion de « comportement clinique de la maladie » ; Tableau 9) [24].

Récapitulatif des examens complémentaires

Ce récapitulatif est indiqué dans le Tableau 8.

Pronostic et suivi

Évaluation initiale du pronostic

Les éléments suivants sont associés à une augmentation de la mortalité [26] :

Explorations fonctionnelles respiratoires

Dans les essais thérapeutiques, comme lors du suivi des patients atteints de FPI, la CVF est fréquemment utilisée car sa mesure est reproductible et sa diminution est liée au pronostic [27,31–33]. L'exploration à l'exercice est utile notamment en cas de dyspnée mal expliquée ou si une réhabilitation respiratoire est envisagée [34,35].

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 anti-nucléaires

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 anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Anticorps anti-SSA, anti-SSB

Anticorps anti-centromères, anti-topoisomérase

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

Selon le contexte

Scanner thoracique (sans ou avec injection selon l'indication)

Échographie cardiaque avec doppler

Capacité pulmonaire totale

Gazométrie artérielle en air

Cathétérisme cardiaque droit (voir texte)

Recommandation 11

Il est recommandé d'évaluer la capacité vitale forcée et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone chez un patient présentant une FPI au diagnostic.

Recommandation 12

Il est proposé d'évaluer également la capacité pulmonaire totale, la gazométrie artérielle en air au repos, la distance parcourue et la saturation percutanée en oxygène lors d'un test de marche de 6 minutes.

Examens de suivi et réévaluation du pronostic

Les examens utiles pour assurer le suivi des patients atteints de FPI sont indiqués dans le [Tableau 8](#).

Recommandation 13

Il est proposé d'évaluer le pronostic d'un patient atteint de FPI :

- au diagnostic, en fonction de l'importance de la dyspnée, de l'exploration fonctionnelle respiratoire (CVF, DLco), de la saturation percutanée en oxygène en fin de test de marche de 6 minutes, de l'étendue de l'aspect en rayon de miel sur le scanner thoracique de haute résolution, de l'existence de signes d'hypertension pulmonaire à l'échocardiographie, et à l'aide d'un score tel que le score GAP ;
- au cours du suivi, en fonction de l'évolution des symptômes, de la CVF, de la DLco, et éventuellement de l'existence de signes d'hypertension pulmonaire à l'échocardiographie, et de la fibrose sur le scanner thoracique.

Recommandation 14

Il est recommandé d'effectuer au minimum un examen clinique et une exploration fonctionnelle respiratoire comportant une mesure de la CVF tous les 3 à 6 mois chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Recommandation 15

Il est proposé de réaliser une mesure de DLco tous les 3 à 6 mois chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Tableau 9 Pneumopathies interstitielles idiopathiques : classification selon la notion de « comportement clinique » de la maladie (d'après Travis et al. [24]).

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

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

Recommandation 16

Il est recommandé de réaliser un scanner thoracique en cas de suspicion d'exacerbation aiguë de FPI, de modification clinique inexplicée, de suspicion de cancer bronchique, et en cas d'évaluation pour transplantation pulmonaire.

Recommandation 17

Il est recommandé d'accorder une attention particulière à la recherche de cancer bronchopulmonaire (CBP) lorsqu'un scanner thoracique est réalisé.

Traitements médicaux de la FPI à visée antifibrosante

Pirféridone

La pirféridone⁶ est une petite molécule dont l'effet antifibrosant a été démontré *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux. Elle agit par l'inhibition de la synthèse du *transforming growth factor beta* (TGF- β) en limitant l'expression, la synthèse et/ou l'accumulation du collagène, et en inhibant le recrutement et/ou l'expression des fibroblastes. Elle présente en outre des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes [36].

Efficacité

Deux études japonaises versus placebo ont testé les effets de la pirféridone à la dose de 1800 mg/j : le premier, un essai

comparatif randomisé (ECR) de phase II (107 patients), a suggéré qu'elle diminue l'incidence des exacerbations aiguës et ralentit la dégradation de la capacité vitale à 36 semaines [37]. Le second, un ECR de phase III (275 patients), a montré sous pirféridone une réduction significative du déclin de la capacité vitale et une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) à la 52^e semaine [38].

L'efficacité de la pirféridone a ensuite été évaluée par deux études pivot de phase III en double insu, CAPACITY-1 et -2 [39]. Les patients éligibles étaient atteints de FPI légère à modérée (définie par une CVF ≥ 50 % et une DLco ≥ 35 % de la valeur théorique) et parcouraient au moins 150 m au TM6. Les résultats étaient discordants sur le critère principal : la différence absolue du pourcentage de la CVF théorique à la 72^e semaine était significative entre pirféridone 2403 mg/j et placebo dans CAPACITY-2 (réduction de la CVF de -8 % vs. -12,4 % ; $p=0,001$) mais non significative dans CAPACITY-1 (-9,0 % vs. -9,6 %).

L'analyse groupée des études CAPACITY-1 et CAPACITY-2 a montré la supériorité statistiquement significative de la pirféridone à 2403 mg/j sur le placebo en termes [39] :

- de déclin de la CVF après 72 semaines de traitement (-8,5 % vs. 11 % ; $p=0,005$) ;
- de pourcentage de patients ayant une dégradation de la CVF ≥ 10 % (21 % vs. 31 % ; $p=0,003$) ;
- de distance moyenne parcourue au TM6 (-52,8 m vs. -76,8 m ; $p<0,001$) ;
- de durée de la SSP (*hazard ratio* [HR] 0,74 ; intervalle de confiance à 95 % [IC 95] : 0,57-0,96 ; $p=0,025$).

Ces différences sont cliniquement pertinentes [27,28,40]. Il n'y avait pas de différence significative du temps jusqu'à l'aggravation de la FPI (délai jusqu'à exacerbation aiguë, décès, transplantation pulmonaire, ou hospitalisation pour cause respiratoire) [39].

Un autre ECR de phase III en double insu contre placebo, l'étude ASCEND, a comparé l'effet de la pirféridone

⁶ Esbriet® : laboratoire Roche, 30, cours de l'île Seguin, 92650 Boulogne-Billancourt.

(2403 mg/j) à celui du placebo, administrés pendant 52 semaines, chez 555 patients [41]. De façon notable, 95 % des patients présentaient un aspect de PIC au scanner et environ 30 % avaient eu une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale. Les résultats à 52 semaines ont montré, sous pirféridone comparativement au placebo, une réduction de 47,9 % de la proportion de patients ayant une diminution ≥ 10 % de la CVF ou qui étaient décédés, et une augmentation relative de 132,5 % de la proportion de patients sans baisse de la CVF ($p < 0,001$). De plus, il existait une réduction du déclin de la distance parcourue au TM6 ($p = 0,04$), et une amélioration significative de la SSP ($p < 0,001$) sous pirféridone. Il n'y avait pas de différence significative en termes de scores de dyspnée, de mortalité de toutes causes, ou de mortalité par FPI [41].

Une analyse groupée des essais CAPACITY et ASCEND a montré que, comparativement au placebo, la pirféridone diminue significativement de 48 % le risque de décès (HR 0,52 ; IC 95 : 0,31 – 0,87 ; $p = 0,01$), tant en termes de décès de toute cause ($p = 0,01$) que de décès par FPI ($p = 0,006$) [41].

Sécurité d'emploi, tolérance

La tolérance de la pirféridone a été évaluée dans les études individuelles et par une analyse groupée des données de quatre ECR où 789 patients ont été exposés à la pirféridone pendant une durée médiane de 2,6 ans (exposition cumulée de 2059 patients-années) [42]. Les effets indésirables (EI) digestifs et cutanés étaient les plus fréquents, presque toujours d'intensité faible à modérée et rarement cause d'arrêt du traitement. L'élévation des transaminases (> 3 fois la limite supérieure de la normale) concernait 2,7 % patients, avec une incidence ajustée de 1,7 pour 100 patients-années d'exposition. Une méta-analyse de 6 ECR (1073 patients) a montré que les arrêts du traitement sont significativement plus fréquents sous pirféridone que sous placebo [43]. L'étude a également confirmé l'incidence accrue des EI digestifs (nausées, dyspepsie, diarrhée, anorexie), neurologiques (fatigue, vertiges) et cutanés (photosensibilité, éruptions) sous pirféridone, comparativement au placebo.

Modalités d'utilisation

La pirféridone bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), à la dose maximale conseillée de 2403 mg/j. Il faut éviter les inhibiteurs du CYP1A2 (fluvoxamine, jus de pamplemousse) ainsi que les inducteurs enzymatiques (tabac, oméprazole). Des conseils pratiques facilitent l'acceptation, la tolérance et l'observance du traitement (Tableau 10) [44].

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.

Nintédanib

Le nintédanib ésilate⁷ est un inhibiteur de plusieurs tyrosine-kinases (ITK) impliquées dans la fibrose pulmonaire, ciblant en particulier les tyrosine-kinases associées aux récepteurs du *platelet-derived growth factor*, du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et du *fibroblast growth factor* [45]. Il modifie le métabolisme des fibroblastes de patients atteints de FPI (prolifération, migration, différenciation en myofibroblastes, sécrétion de la matrice extracellulaire), et interfère avec la voie du TGF- β [46–49].

Efficacité

L'essai randomisé en double insu de phase II TOMORROW a inclus 432 patients atteints de FPI. Le nintédanib était associé, après 12 mois de traitement et comparativement au placebo, à un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire (CVF), à une diminution de l'incidence des exacerbations aiguës et une stabilisation de la qualité de vie évaluée par le score respiratoire de Saint-George [50].

Les études pivot INPULSIS[®]-1 et INPULSIS[®]-2 sont deux ECR similaires de phase III en double insu, ayant inclus 1066 patients au total et comparé le nintédanib (150 mg \times 2/j) au placebo dans le cadre d'un traitement de 52 semaines [51,52]. Les critères d'éligibilité associaient :

- CVF ≥ 50 % de la théorique et DLco comprise entre 30 et 79 % de la théorique ;
- aspect radiologique au minimum compatible avec le diagnostic de la FPI ;
- rapport volume expiratoire maximal par seconde/CVF (VEMS/CVF) $\geq 0,7$.

N'étaient pas éligibles les patients à haut risque hémorragique (antécédents hémorragiques, double anti-agrégation plaquettaire, traitement anticoagulant), et ceux ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable.

À l'inclusion, les patients avaient en moyenne une CVF de 80 % de la théorique et une DLco de 47 % de la théorique. Environ 30 % de participants avaient un aspect radiologique de PIC possible avec bronchectasies par traction sans confirmation par biopsie pulmonaire. Environ 40 % des sujets avaient un emphysème associé à la FPI.

La pente du taux de déclin annuel de la CVF, critère principal d'évaluation, était significativement moins importante avec le nintédanib qu'avec le placebo dans les deux essais, avec une différence moyenne de 109,9 mL/an (IC 95 : 75,9–144,0 mL/an ; $p < 0,001$) dans l'analyse groupée des deux études [52]. Les deux critères secondaires principaux – délai jusqu'à la première exacerbation aiguë de FPI diagnostiquée par les investigateurs, et score respiratoire de Saint-George – étaient statistiquement significatifs dans l'essai INPULSIS[®]-2, mais pas dans l'essai INPULSIS[®]-1, ni dans l'analyse groupée des deux essais. En revanche, l'analyse groupée des deux essais en ce qui concerne les exacerbations aiguës suspectées ou confirmées par un comité d'adjudication a montré une réduction significative des événements sous nintédanib (HR : 0,32 ; IC 95 : 0,16–0,65 ; $p = 0,001$). En termes de mortalité, l'analyse a

⁷ Ofev[®] : laboratoire Boehringer-Ingelheim France, 14, rue Jean-Antoine-De-Baïf, 75644 Paris cedex 13.

Tableau 10 Conseils pour la prévention et la prise en charge des effets indésirables associés au traitement par la pirfénidone (d'après Costabel et al.) [44].

Administration et adaptations posologiques

Absorber les gélules (267 mg) avec des aliments, en adaptant les prises aux habitudes alimentaires ; en cas de nausées associées, la prise du matin peut être diminuée ou retardée

Le repas principal de la journée peut être associé à la prise de 3 gélules au maximum (801 mg), les autres prises (1 à 2 gélules [267–534 mg]) étant associées à des collations secondaires (la prise sera si possible de 6 gélules par jour au minimum)

La mise en route du traitement comprend une phase d'augmentation progressive des doses par paliers successifs (jusqu'à la dose d'entretien quotidienne recommandée de 9 gélules) sur 14 jours, voire 4 semaines si nécessaire

Envisager un arrêt temporaire du traitement si les symptômes ne s'amendent pas après la réduction des doses

La ré-augmentation des doses après un arrêt temporaire peut être plus progressive qu'au départ

Toutes les décisions relatives au traitement doivent être prises en concertation avec le patient et dans l'optique d'un équilibre entre les objectifs d'efficacité et de qualité de vie

Mesures complémentaires visant à prendre en charge les EI digestifs

Les agents prokinétiques et peut-être les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utiles

Mesures complémentaires visant à prévenir et à prendre en charge les EI cutanés

Prévention des photosensibilisations

Éviter/limiter l'exposition solaire autant que possible, notamment en milieu de journée, fin d'après-midi et durant les périodes très ensoleillées ; ne pas oublier que les UVA peuvent traverser la couche nuageuse et le vitrage des voitures

Éviter l'exposition solaire pendant quelques heures après le repas au cours duquel la 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

Prise en charge des éruptions cutanées

En cas d'éruption cutanée, diminuer la dose 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

EI : effet indésirable ; UV : ultraviolets.

suggéré une tendance non significative en faveur du nintédanib (HR : 0,70 ; IC 95 : 0,43–1,12 ; $p=0,14$), mais l'essai n'était pas doté d'une puissance suffisante pour évaluer ce critère.

L'analyse groupée des données des essais TOMORROW et INPULSIS® a montré une tendance non significative à la réduction de la mortalité de toute cause (HR : 0,70 ; IC 95 : 0,46–1,08 ; $p=0,095$) et de la mortalité d'origine respiratoire (HR : 0,62 ; IC 95 : 0,37–1,06 ; $p=0,078$) [53].

Sécurité d'emploi, tolérance

Les principaux EI du nintédanib sont de nature digestive et dose-dépendants : diarrhée (> 60 %), nausées (> 20 %) et vomissements, élévation des transaminases [50,52]. La plupart de ces EI étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont conduit à un arrêt définitif du traitement que dans moins de 5 % des cas.

Modalités d'utilisation

Le nintédanib bénéficie actuellement d'une AMM dans le traitement de la FPI en Europe et aux États-Unis. La dose recommandée est de 150 mg deux fois par jour, en deux prises espacées de 12 h, associées à l'alimentation.

Le problème des EI digestifs, notamment des diarrhées, est gérable en pratique par une stratégie associant

réduction des doses, voire arrêt temporaire du nintédanib, et traitement symptomatique (réhydratation, traitement anti-diarrhéique, antiémétique). 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 enzymes hépatiques doivent être dosées avant le début du traitement, puis périodiquement. Le nintédanib doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque accru d'hémorragie (antécédents hémorragiques, double anti-agrégation plaquettaire, traitement anticoagulant) ou de perforation gastro-intestinale. Il ne doit pas être utilisé en cas d'allergie à l'arachide ou au soja. L'administration conjointe de kétoconazole augmente sensiblement l'exposition au nintédanib, alors que celle de la rifampicine la diminue.

En pratique

La comparaison des principales caractéristiques pratiques de la pirfénidone et du nintédanib apparaît dans le [Tableau 11](#). En l'absence de données suffisantes, l'association pirfénidone–nintédanib n'est pas recommandée.

Tableau 11 Pirfénidone et nintédanib : synthèse pour la pratique.

	Pirfénidone ^a	Nintédanib ^a
Indication	FPI confirmée avec CVF ≥ 50 % et DLco ≥ 30 %	FPI confirmée avec CVF ≥ 50 % et DLco ≥ 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 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.

La plupart des équipes arrêtent temporairement le traitement antifibrosant environ trois semaines avant une intervention chirurgicale majeure programmée ; dans une étude, les traitements étaient maintenus jusqu'à la transplantation sans complication particulière [54].

Quand débiter le traitement ?

Il n'existe actuellement pas de recommandation sur le moment où il faut commencer le traitement antifibrosant. La plupart des experts le débiter dès que le diagnostic de FPI est confirmé. Chez les patients dont la fonction respiratoire est préservée, un temps d'observation initial avant le démarrage du traitement est parfois proposé car, à ce stade, les EI des traitements peuvent dépasser leurs bénéfices cliniques. Le choix du traitement de première intention (pirfénidone ou nintédanib) tient compte des éléments figurant dans le [Tableau 11](#).

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.

Traitements à visée antifibrosante non recommandés

Trithérapie associant prednisone—azathioprine - N-acétylcystéine

L'essai PANTHER [55] a montré une augmentation significative de la mortalité globale ($p=0,01$) et des hospitalisations non programmées ($p<0,001$) avec la trithérapie azathioprine - prednisone—N-acétylcystéine (NAC) comparativement au placebo.

Recommandation 21

Il est recommandé de ne pas débiter une trithérapie associant prednisone—azathioprine-N-acétylcystéine chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

N-acétylcystéine

L'essai PANTHER (cf. ci-dessus) n'a pas montré de différence significative entre NAC et placebo en termes d'évolution de la CVF à la 60^e semaine de traitement (critère principal) [55]. L'association de la NAC à la pirféridone pourrait avoir un effet délétère sur les effets de la pirféridone [56].

Recommandation 22

Il n'est pas recommandé de débiter une monothérapie par N-acétylcystéine chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Recommandation 23

Il n'est pas recommandé d'associer N-acétylcystéine et pirféridone.

Corticothérapie

Les études non contrôlées n'ont pas montré d'amélioration de la survie des patients traités par corticothérapie [57,58], dont la morbidité est importante [59]. Les corticoïdes utilisés seuls pourraient favoriser la survenue d'exacerbations [60].

Une corticothérapie orale ne dépassant pas 10 mg par jour de prednisone est parfois proposée pour la toux lorsqu'elle est invalidante (cf. ci-dessous) [61]. La corticothérapie à posologie élevée est proposée en cas d'exacerbation aiguë (cf. ci-dessous) [1].

Recommandation 24

Il n'est pas recommandé de prescrire une corticothérapie (avec ou sans immunosuppresseur) chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI en dehors d'une exacerbation aiguë de fibrose.

Traitement anticoagulant

Un essai a montré un excès de mortalité ($p=0,005$) dans le groupe warfarine par rapport au placebo [62], sans augmentation des événements hémorragiques.

Recommandation 25

Il est recommandé de ne pas prescrire un traitement anticoagulant par la warfarine pour le traitement de la fibrose chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI. Les anti-vitaminiques K oraux ne sont pas contre-indiqués au cours de la FPI lorsqu'ils sont indiqués par ailleurs (indication cardiovasculaire notamment), mais ils pourraient avoir un effet délétère. Il n'y a pas de donnée disponible concernant les anticoagulants oraux directs au cours de la FPI.

Autres traitements

Recommandation 26

Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par colchicine chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Recommandation 27

Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par ciclosporine A chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Recommandation 28

Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par l'interféron-gamma-1b chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Recommandation 29

Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par le bosentan ou le macitentan chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Recommandation 30

Il est recommandé de ne pas prescrire un traitement par l'ambrisentan chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Recommandation 31

Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par l'étanercept chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Recommandation 32

Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par le carlumab chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Recommandation 33

Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par le simtuzumab chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire améliore la survie des patients atteints de FPI à un stade avancé [63–65]. Le consensus invite à réaliser l'évaluation en centre spécialisé de façon précoce, et à inscrire le patient sur liste en cas d'aggravation objective de la maladie (Tableau 12). Le choix entre transplantation monopulmonaire ou bipulmonaire n'est pas tranché [66]. Une étude récente conclut à l'absence de différence de survie actuarielle entre les deux techniques [67].

Il existe en France une procédure de transplantation en superurgence qui ouvre pendant 15 jours un accès prioritaire à un greffon en cas d'intubation ou d'hypoxémie mal corrigée sous oxygénothérapie à 12 L/min. Elle s'adresse à des patients déjà inscrits sur liste d'attente ou ayant finalisé un bilan prétransplantation éliminant des contre-indications à la greffe. Une oxygénation extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation* [ECMO]) peut être utilisée dans cette attente.

Recommandation 34

Il est recommandé d'envisager une transplantation pulmonaire dans les formes graves ou en cas d'aggravation de la maladie chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et âgés de moins de 65 ans. Au-delà de 65 ans, ce traitement peut être envisagé exceptionnellement.

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.

Transplantation pulmonaire et FPI génétique

Une mutation du complexe télomérase augmente significativement le risque de mortalité après transplantation pulmonaire, qui n'est pas contre-indiquée dans cette situation, mais dont le surcroît de risque doit être communiqué au patient. 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.

Autres traitements médicaux

Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique

Malgré l'absence de preuve, la vaccination anti-pneumococcique peut être réalisée à l'aide du vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent (Prévenar 13™) complété deux mois plus tard du vaccin pneumococcique polysidique 23-valent (Pneumo 23™).

Recommandation 38

Il est recommandé de réaliser la vaccination antigrippale annuelle et la vaccination anti-pneumococcique chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Traitements symptomatiques (toux, dyspnée) Toux

Des données limitées suggèrent que les corticoïdes oraux et la thalidomide peuvent atténuer la toux chronique associée à la FPI [61]. L'utilisation des corticoïdes oraux à posologie élevée, et de la thalidomide, est déconseillée du fait de leur mauvaise tolérance.

Recommandation 39

Il est proposé de prescrire transitoirement une corticothérapie orale à faible posologie chez les patients atteints de FPI et présentant une toux sèche invalidante non améliorée par la codéine, en évaluant son efficacité et sa tolérance.

Tableau 12 Fibrose pulmonaire idiopathique/pneumopathies interstitielles diffuses : indications de la transplantation pulmonaire (d'après Weill et al. [148]).

Quand adresser en centre de transplantation	Quand inscrire sur liste d'attente
<p>Histologie de PIC ou PINS fibreuse, quelle que soit l'EFR</p> <p>CVF < 80 % ou DLco < 40 %</p> <p>Dyspnée ou limitation fonctionnelle attribuable à la maladie</p> <p>Nécessité d'une oxygénothérapie même à l'exercice</p> <p>Pour les PID inflammatoires, absence d'amélioration de la dyspnée, des besoins en oxygène et/ou de la fonction pulmonaire sous traitement médical</p>	<p>Déclin de la CVF ≥ 10 % en 6 mois (un déclin ≥ 5 % est associé à un mauvais pronostic et pourrait justifier une inscription)</p> <p>Déclin de la DLco ≥ 15 % en 6 mois</p> <p>Désaturation < 88 % ou distance < 250 m en 6 minutes, ou diminution > 50 m au TM6 en 6 mois</p> <p>HP au cathétérisme cardiaque droit ou à l'échocardiographie</p> <p>Hospitalisation pour aggravation respiratoire, pneumothorax ou exacerbation aiguë</p>
<p>CVF : capacité vitale forcée ; DLco : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; HP : hypertension artérielle pulmonaire ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; TM6 : test de marche de six minutes.</p>	

Dyspnée

La réhabilitation respiratoire est le traitement non médicamenteux le plus efficace pour améliorer la dyspnée d'effort [68–71]. Son efficacité est le plus souvent maintenue à six mois. L'oxygénothérapie ambulatoire pourrait améliorer les performances au TM6 et la dyspnée [72,73], mais les résultats sont discordants [74]. Les dérivés morphiniques à faible dose (10 à 30 mg/j) [75,76] peuvent être utilisés en cas de dyspnée importante en surveillant attentivement leurs EI [77].

Recommandation 40

Il est proposé de prescrire une oxygénothérapie de déambulation chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une dyspnée d'effort importante et une désaturation à l'effort (saturation percutanée en oxygène < 88 % lors des activités quotidiennes ou d'un exercice standardisé comme un test de marche de 6 minutes).

Recommandation 41

Il est proposé de prescrire des dérivés morphiniques à faible dose chez les patients atteints de FPI et présentant une dyspnée de repos, en l'absence d'hypercapnie, en évaluant leur efficacité, et en surveillant leur tolérance.

Oxygénothérapie

Les indications optimales de l'oxygénothérapie de longue durée au cours de la FPI restent à préciser. L'oxygénothérapie de déambulation dans la FPI semble améliorer la capacité à l'exercice, mais le bénéfice sur la dyspnée est incertain, variable d'un patient à l'autre [74].

Recommandation 42

Il est recommandé d'utiliser l'oxygénothérapie de longue durée chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une insuffisance respiratoire chronique grave, définie par une PaO₂ < 55 mmHg.

Réhabilitation respiratoire

Deux ECR ont montré une amélioration de la distance de marche, des symptômes ou de la qualité de vie chez des patients atteints de FPI suivant un programme de réhabilitation respiratoire [78,79]. Le bénéfice de la réhabilitation semble persister à six mois si le maintien de l'activité physique est supervisé [80]. Dans une cohorte de 402 patients atteints de PID (dont la FPI), la réhabilitation respiratoire a été suivie d'une amélioration moyenne du périmètre de marche de 6 minutes de 46 ± 3 m, et d'une amélioration d'un score de santé physique et mentale (SF-36), sans modification du score de dyspnée [81].

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.

Soins palliatifs

Il est souhaitable que la prise en charge palliative des patients atteints de FPI se développe et se structure en France [82]. Il est souhaitable de recueillir les directives anticipées des patients atteints de FPI.

Tableau 13 Exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire idiopathique : critères diagnostiques en 2016.

Diagnostic préalable ou concomitant de FPI^a
 Aggravation aiguë ou apparition d'une dyspnée depuis moins d'un mois
 Scanner thoracique montrant de nouvelles opacités en verre dépoli et/ou condensation superposées à un aspect sous-jacent compatible avec un aspect de PIC^b
 Aggravation non totalement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrosodée

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune. Les événements qui sont considérés cliniquement comme des exacerbations aiguës de FPI mais qui ne remplissent pas les 4 critères diagnostiques du fait de données manquantes (absence de scanner thoracique) doivent être appelés « suspicion d'exacerbation aiguë ».

^a Si le diagnostic de FPI n'est pas établi au préalable, ce critère peut être rempli en cas de présence d'un aspect de PIC au scanner et/ou à la biopsie sur l'évaluation actuelle.

^b S'il n'y a pas de scanner thoracique antérieur, le qualificatif « nouvelles » peut être omis.

Complications et comorbidités

Exacerbations aiguës

Diagnostic

La nouvelle définition [83] identifie une détérioration respiratoire aiguë cliniquement manifeste durant moins de 1 mois qui, si elle correspond à une cause parenchymateuse avec à l'imagerie un aspect en verre dépoli bilatéral ou des opacités alvéolaires bilatérales, est appelée exacerbation aiguë de FPI (Tableau 13), idiopathique ou déclenchée. Le taux de mortalité à 3 ou 4 mois est de 50 % environ [83]. Une maladie respiratoire avancée est un facteur de risque établi [84]. Le risque d'exacerbation est augmenté aux pics de pollution d'ozone et de dioxyde d'azote [85].

Un scanner de haute résolution est indispensable, montrant des opacités en verre dépoli surajoutées aux anomalies antérieures. L'angioscanner permet d'éliminer une embolie pulmonaire.

Les investigations complémentaires à la recherche d'une cause d'aggravation respiratoire peuvent comporter une gazométrie artérielle au repos, une échographie cardiaque, un examen cyto bactériologique des expectorations, un dosage de *pro-brain natriuretic peptide*, de protéine C-réactive, de D-dimères, éventuellement de procalcitonine, des recherches de virus respiratoires sur sécrétions nasopharyngées, des antigènes urinaires pneumococcique et de légionelle, des anticorps anti-nucléaires et, si l'état clinique du patient l'autorise, un prélèvement endobronchique (analyse microbiologique ; éventuelle formule cytologique), et éventuellement une spirométrie. Il n'est habituellement pas réalisé de biopsie pulmonaire, dont le risque est très élevé [86].

Traitement

Les corticoïdes à posologie élevée sont couramment prescrits [87]. Des observations isolées ont suggéré un bénéfice des immunosuppresseurs. Le cyclophosphamide

Recommandation 44

Il est recommandé de diagnostiquer une exacerbation aiguë de FPI en cas d'aggravation récente de la dyspnée depuis moins d'un mois, associée à de nouvelles opacités pulmonaires à l'imagerie, non totalement expliquée par une insuffisance cardiaque, une surcharge hydrosodée, ou une embolie pulmonaire. Un facteur déclenchant doit être recherché (infection, procédure diagnostique, cause médicamenteuse, inhalation).

intraveineux [88] (ajouté à la corticothérapie) est actuellement évalué par un ECR [89].

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la pirfédone et du nintédanib dans le traitement curatif des exacerbations aiguës. Le nintédanib administré en traitement de fond diminue l'incidence des exacerbations dans les essais INPULSIS® (analyse groupée) [52,90].

Une ECMO permet parfois de passer le cap de l'insuffisance respiratoire aiguë jusqu'à la transplantation pulmonaire [91].

Recommandation 45

Il est proposé d'inclure les malades dans les essais en cas d'exacerbations aiguës.

Recommandation 46

Il est proposé d'utiliser les corticoïdes à posologie élevée pour traiter les exacerbations aiguës de la FPI.

Recommandation 47

Il est proposé d'utiliser le cyclophosphamide intraveineux pour traiter les formes graves d'exacerbation aiguë de la FPI.

Ventilation invasive et non invasive, oxygénothérapie à haut débit

Une revue systématique de la ventilation mécanique chez 135 patients atteints de FPI et présentant une insuffisance respiratoire aiguë (liée ou non à une exacerbation aiguë de FPI) a décrit un taux de mortalité hospitalière de 87 % [92]. Néanmoins, le pronostic semble un peu moins sombre dans les publications plus récentes [93,94]. Une étude rétrospective ayant inclus quelques patients présentant une exacerbation aiguë de FPI a suggéré que, dans ce contexte, la ventilation non invasive peut être préférée à la ventilation invasive sans accroître la mortalité [95].

Recommandation 48

Il est proposé de n'utiliser la ventilation invasive ou non invasive que chez une minorité de patients atteints de FPI et en état d'insuffisance respiratoire aiguë, notamment si le patient répond aux critères de transplantation pulmonaire selon la procédure de superurgence, s'il s'agit d'une exacerbation inaugurale de FPI, ou s'il existe une cause potentiellement réversible, ou que le diagnostic étiologique n'a pas encore été réalisé.

Hypertension pulmonaire**Épidémiologie, diagnostic**

Une HP précapillaire est présente chez 10 % environ des patients atteints de FPI au diagnostic, et chez 30–45 % lors du bilan prétransplantation pulmonaire [96]. L'HP est sévère (pression artérielle pulmonaire moyenne ≥ 40 mmHg) chez 2–9 % des patients atteints de FPI [97,98]. Lorsqu'elle est présente, l'HP est associée à une augmentation de la mortalité [98], de la dyspnée, de l'incapacité à l'exercice, à une altération de la DLco, une hypoxémie plus marquée et à un risque d'exacerbation aiguë de la FPI [99].

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

Recommandation 49

Il est proposé de pratiquer une échographie cardiaque au diagnostic de FPI.

Recommandation 50

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

Recommandation 51

Il est proposé de réaliser un cathétérisme cardiaque droit pour diagnostiquer une hypertension pulmonaire chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI dans les situations suivantes :

- évaluation prétransplantation ;
- doute sur un autre diagnostic (hypertension artérielle pulmonaire du groupe 1, hypertension pulmonaire thromboembolique chronique, cardiopathie gauche à fonction systolique préservée) ;
- si une évaluation précise du pronostic est jugée essentielle ;
- possibilité d'inclusion dans un essai thérapeutique.

Traitement

Il est nécessaire de corriger une éventuelle hypoxémie de repos en cas d'HP. La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire doit être envisagée selon l'âge et les comorbidités.

Le traitement spécifique de l'HP au cours de la FPI n'est pas recommandé [100,101]. Plusieurs séries de cas et essais thérapeutiques ont été publiés qui testaient divers médicaments (ambrisentan, bosentan, époprosténol, iloprost, sildénafil, trépostinil) avec des résultats globalement décevants [102,103], voire délétères pour l'ambrisentan et le riociguat.

Le sildénafil a été évalué contre placebo par un ECR ayant inclus 180 patients atteints de FPI avec DLco ≤ 40 % (la proportion de ceux ayant une HP n'étant pas clairement indiquée). Cet essai n'a pas montré de différence significative à 12 semaines en faveur du sildénafil en termes d'amélioration du TM6 (critère principal) [104]. Le sildénafil a toutefois amélioré significativement l'oxygénation artérielle, la DLco, la dyspnée, et la qualité de vie. Les données du registre international COMPERA suggèrent une amélioration fonctionnelle à court terme chez certains patients traités par vasodilatateurs pulmonaires, essentiellement des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 [105].

Recommandation 52

Chez les patients atteints de FPI et présentant une hypertension pulmonaire, il est recommandé de rechercher et de corriger une hypoxémie de repos, une maladie veineuse thromboembolique, une insuffisance cardiaque gauche, et d'évaluer la possibilité d'une transplantation pulmonaire.

Recommandation 53

Chez les patients atteints de FPI et présentant une hypertension pulmonaire précapillaire, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire.

Recommandation 54

Chez les patients atteints de FPI, il est recommandé de ne pas prescrire l'ambrisentan ou le riociguat.

Reflux gastro-œsophagien

La fréquence et l'importance du reflux gastro-œsophagien (RGO) acide et non acide sont augmentées au cours de la FPI [106], notamment en raison d'une forte prévalence des hernies hiatales dans cette population [107,108]. Asymptomatique dans la moitié des cas [109–111], le RGO est particulièrement fréquent lorsque la fibrose est radiologiquement asymétrique [112]. Le RGO est un facteur de

risque d'inhalation, qui pourrait contribuer à l'inflammation chronique des voies respiratoires et à la fibrose [113].

Des études rétrospectives ont suggéré une stabilisation de la fonction pulmonaire, des besoins en oxygène, et de la survie, associés au traitement médical ou chirurgical du RGO [114–116]. L'analyse rétrospective du groupe placebo d'essais thérapeutiques a toutefois montré des résultats contradictoires quant à l'effet des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [117,118]. Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge différente du RGO chez les patients atteints de FPI par rapport à la population générale [119]. Il convient de tenir compte du risque accru de pneumonie et d'ostéoporose lié à la suppression de l'acidité gastrique par les IPP [119].

L'association pirféridone–oméprazole doit être évitée en raison du risque d'interaction médicamenteuse, mais d'autres IPP peuvent être utilisés si nécessaire (Tableau 11). Les anti-sécrétoires gastriques amélioreraient la tolérance digestive de la pirféridone [120].

Recommandation 55

Il est proposé de rechercher à l'interrogatoire un antécédent ou des symptômes de reflux gastro-œsophagien chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI. Lorsqu'existe une suspicion de reflux gastro-œsophagien, il est proposé de l'explorer et de le traiter.

Emphysème

L'existence d'un emphysème associé à la FPI modifie la présentation clinique (aggravation de la dyspnée) et les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR ; volumes pulmonaires préservés, DLco plus basse contrastant avec le respect des volumes, besoins en oxygène majorés). Cette présentation constitue une entité radioclinique maintenant bien individualisée : le syndrome d'emphysème et fibrose (SEF) pulmonaires combinés. Un seuil d'emphysème représentant plus de 15 % des poumons au scanner influence l'évolution fonctionnelle de la FPI et serait considéré comme un critère diagnostique du SEF. Ce syndrome a été associé à la plupart des anomalies génétiques décrites au cours de la FPI. L'existence d'un emphysème complique le diagnostic scannographique de PIC, car il rend difficile la distinction entre rayon de miel, emphysème avec réticulation, et fibrose avec élargissement des espaces aériens dans la périphérie des pyramides basales.

Il n'y a actuellement pas de données permettant de recommander une prise en charge particulière de l'emphysème au cours de la FPI, ni de la fibrose au cours du SEF. La composante de fibrose du SEF peut être traitée par antifibrosants si les critères sont remplis pour le diagnostic de FPI (avec emphysème), et notamment si la fibrose semble prédominante sur l'emphysème au plan radiologique, fonctionnel respiratoire, et/ou évolutif. Une analyse des sous-groupes de patients inclus dans les essais INPULSIS® a suggéré une efficacité comparable du nintédanib avec ou sans emphysème à l'inclusion [121]. Le traitement médical éventuel (pirféridone, nintédanib) doit être évalué

individuellement en tenant compte des EI, de l'absence de donnée spécifique concernant le bénéfice potentiel du traitement dans cette indication, et de la difficulté de juger de l'évolution de la maladie (peu de variation de la CVF).

Recommandation 56

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

Recommandation 57

Lorsqu'existe un emphysème, il est proposé de le prendre en charge comme au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive, y compris la recherche d'un déficit en α -1-antitrypsine et la prescription de bronchodilatateurs inhalés s'ils améliorent la dyspnée.

Recommandation 58

Il est proposé de ne pas prendre en compte la présence de l'emphysème dans les choix des thérapeutiques antifibrosantes chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.

Recommandation 59

Il est proposé de surveiller plus particulièrement le risque d'hypertension pulmonaire sévère lorsqu'il existe un syndrome emphysème–fibrose.

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Plusieurs petites séries ont montré une fréquence élevée du SAOS chez les patients atteints de FPI [122–124]. L'interrogatoire s'est révélé beaucoup moins sensible que la polysomnographie pour détecter ce diagnostic. Une obésité n'est pas toujours présente. Néanmoins, l'importance clinique de la recherche et du traitement d'un SAOS n'est pas démontrée dans ce contexte, en particulier chez les patients ne présentant pas de symptômes de SAOS.

Cancer bronchopulmonaire

Plusieurs études ont montré la fréquence élevée et le mauvais pronostic du CBP au cours de la FPI : comparativement à la population générale, le risque relatif de CBP au cours de la FPI a été estimé à 7,31 (IC 95 : 4,47–11,93) [125]. La prévalence du CBP au cours de la FPI serait située entre 4,4 et 9,8 % [125–127]. Dans une étude rétrospective de cohorte (103 patients atteints de FPI), le risque cumulé de développer un CBP a atteint 55 à 10 ans [128]. Dans

Recommandation 60

Il est recommandé de pratiquer une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie pour rechercher un SAOS chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI s'il existe des signes cliniques évocateurs de syndrome d'apnées du sommeil. Il n'y a pas de données spécifiques concernant la prise en charge du syndrome d'apnées du sommeil au cours de la FPI par rapport aux patients sans FPI.

Recommandation 61

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

une récente étude rétrospective, la prévalence du CBP histologiquement prouvé chez les patients atteints de FPI était de 13 % et l'incidence cumulée a atteint 41 % à un an et 82 % à trois ans ; la survenue du cancer était de mauvais pronostic [129]. Les données disponibles ne permettent pas de proposer un dépistage du CBP au cours de la FPI, mais le médecin en charge du suivi doit être informé de sa fréquence afin d'en tenir compte en cas de modification clinique ou radiologique évocatrice. Le CBP est fortement associé à une augmentation du risque de décès au cours de la FPI (HR 2,9 [1,6–5,2], $p < 0,0001$) [130].

Le diagnostic de CBP sur FPI ou SEF est souvent problématique car ces patients fragiles sont difficiles à explorer en raison de l'insuffisance respiratoire sous-jacente [131]. Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge spécifique du CBNPC au cours de la FPI. La prise en charge est rendue plus difficile par le risque d'insuffisance respiratoire aiguë et/ou d'exacerbation aiguë de FPI lors des traitements du cancer (exérèse chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie) [132].

Recommandation 62

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

Recommandation 63

Il est recommandé de conseiller au patient de cesser de fumer s'il est fumeur et de l'informer sur les moyens d'aide au sevrage tabagique.

Recommandation 64

Il est proposé de réaliser une TDM annuelle qui permet aussi de rechercher un cancer bronchique, en particulier chez les malades chez lesquels les données fonctionnelles respiratoires permettraient une exérèse chirurgicale en cas de cancer bronchopulmonaire localisé.

Recommandation 65

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

Autres comorbidités

Les comorbidités associées à la FPI sont fréquentes [133], notamment les maladies cardiovasculaires [134–136], et le diabète [135]. Le risque thromboembolique est significativement augmenté [137]. Selon une étude observationnelle ayant comparé près de 9300 patients atteints de FPI à des témoins appariés pour l'âge et le sexe, le risque relatif est de 15,5 en ce qui concerne l'HP, 7 environ pour l'embolie pulmonaire et l'emphysème, 5,2 pour la bronchopneumopathie chronique, 3,8 pour l'insuffisance cardiaque, 3,6 pour le SAOS, 2,4 pour le RGO, 2,1 pour l'infarctus du myocarde, et 1,7 pour la thrombose veineuse profonde [138].

Les données disponibles ne permettent pas de recommander de dépistage systématique de ces comorbidités, mais il est important d'en informer le médecin en charge du suivi. Le scanner thoracique réalisé pour le suivi de la FPI peut détecter certaines des comorbidités (athérome, calcifications coronariennes, séquelle d'infarctus du myocarde).

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

Recommandation 66

Il est proposé de rechercher des comorbidités (pathologies cardiovasculaires, maladie veineuse thromboembolique, diabète, dépression) chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI, et d'en informer le médecin traitant en charge du suivi.

Remerciements

Les auteurs remercient M. Benoit Bouquillon (Opened Mind Health, Lille) pour son aide à la coordination et l'établissement des recommandations ; M. le Pr Philippe Delaval, Rennes ; l'association pour l'amélioration de la prise en charge des maladies pulmonaires rares.

Déclaration de liens d'intérêts

Vincent Cottin : au cours des 5 dernières années, V. Cottin a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, actions de formation, groupes d'experts, de la part des laboratoires Actélon, Bayer, Biogen Idec, Boehringer-Ingelheim, Gilead, GSK, Novartis, Pfizer, Promédiar, Roche et Sanofi. Son ex-épouse est employée par Sanofi.

Bruno Crestani : au cours des 5 dernières années, B. Crestani a perçu des honoraires ou financements pour des communications, des participations à des congrès, à des groupes d'experts, des travaux de recherche, des actions de formation de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim, MedImmune, Intermune, Roche et Sanofi.

Jacques Cadranel : au cours des 5 dernières années, J. Cadranel a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires Roche, Boehringer-Ingelheim et Intermune ; il a perçu des honoraires pour des actions de formation des laboratoires Roche et Intermune.

Jean-François Cordier : au cours des 5 dernières années, J.F. Cordier a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, actions de formation, communications, conseil, travaux de recherche, participation à des groupes d'experts, rôle d'investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques de la part des laboratoires Actélon, Boehringer-Ingelheim et Roche.

Sylvain Marchand-Adam : au cours des 5 dernières années, S. Marchand-Adam a perçu des honoraires ou financements pour des communications, du conseil, des participations à des congrès, groupes d'experts de la part des laboratoires Roche et Boehringer-Ingelheim ; S. Marchand-Adam a été investigateur principal ou coordonnateur d'études cliniques promues par les laboratoires Roche et Boehringer-Ingelheim.

Grégoire Prévot : au cours des 5 dernières années, G. Prévot a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, communications, actions de formation, groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim, Roche, Actélon et GSK.

Benoit Wallaert : B. Wallaert déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt potentiel au cours des 5 dernières années en lien avec le thème de l'article publié.

Emmanuel Bergot : au cours des 5 dernières années, E. Bergot a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, missions de conseil, actions de formation, participation à des groupes d'experts, rôle d'investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim et Roche.

Philippe Camus : au cours des 5 dernières années, P. Camus a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, groupes d'experts, rôle d'investigateur principal d'études cliniques de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim ; P. Camus possède des actions de Roche.

Jean-Charles Dalphin : au cours des 5 dernières années, J.C. Dalphin a perçu des honoraires ou financements pour des

participations à des congrès, actions de formation, conseil et participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim et Roche.

Claire Dromer : au cours des 5 dernières années, C. Dromer a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès et actions de formation de la part des laboratoires Roche et Boehringer-Ingelheim.

Emmanuel Gomez : au cours des 5 dernières années, E. Gomez a perçu des financements pour des participations à des congrès de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim.

Dominique Israel-Biet : au cours des 5 dernières années, D. Israel-Biet a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, communications, actions de formation, des groupes d'experts, rôle d'investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim, Intermune et Roche.

Stéphane Jouneau : au cours des 5 dernières années, S. Jouneau a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, communications, actions de formation, groupes d'experts, travaux de recherche de la part des laboratoires Actélon, AIRB, Astra Zeneca, BMS, Boehringer, Chiesi, Gilead, GSK, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche et Savara-Serendex.

Romain Kessler : au cours des 5 dernières années, R. Kessler a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, communications, actions de formation, travaux de recherche, rôle d'investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques de la part des laboratoires Intermune et Boehringer-Ingelheim.

Charles-Hugo Marquette : au cours des 5 dernières années, C.H. Marquette a perçu des financements ou des honoraires pour des participations à des congrès, actions de formation, groupes d'experts de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim.

Martine Reynaud-Gaubert : au cours des 5 dernières années, M. Reynaud-Gaubert a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, communications, actions de formation, groupes d'experts, rôle d'investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim et Roche.

Bernard Aguilani : au cours des 5 dernières années, B. Aguilani a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, communications, actions de formation, conseil, groupes d'experts, travaux de recherche de la part des laboratoires Intermune, Roche et Boehringer-Ingelheim.

Daniel Bonnet : au cours des 5 dernières années, D. Bonnet a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, actions de formation, groupes d'experts de la part des laboratoires Roche et Boehringer-Ingelheim.

Philippe Carré : au cours des 5 dernières années, P. Carré a perçu des honoraires pour des actions de formation de la part des laboratoires Roche.

Claire Danel : au cours des 5 dernières années, C. Danel a participé à des sessions de formation pour les internes organisées avec les laboratoires Boehringer-Ingelheim.

Jean Baptiste Faivre : au cours des 5 dernières années, J.-B. Faivre a perçu des honoraires ou financements pour des participations à un groupe d'experts de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim.

Gilbert Ferretti : au cours des 5 dernières années, G. Ferretti a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, actions de formation, conseil, groupes d'experts de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim et Roche.

Nicolas Just : au cours des 5 dernières années, N. Just a perçu des financements pour des participations à des congrès de la part des laboratoires Roche.

François Lebagry : au cours des 5 dernières années, F. Lebagry a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, actions de formation, travaux de recherche, participation à des essais thérapeutiques en tant qu'investigateur principal, de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim et Roche.

Bruno Philippe : B. Philippe déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt potentiel au cours des 5 dernières années en lien avec le thème de l'article publié.

Philippe Terrioux : au cours des 5 dernières années, P. Terrioux a perçu des financements pour participation à des congrès de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim.

Françoise Thivolet-Béjui : au cours des 5 dernières années, F. Thivolet a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des actions de formation et à des groupes d'experts de la part des laboratoires Boehringer-Ingelheim, /agence Relmagine.

B. Trumbic déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt potentiel au cours des 5 dernières années en lien avec le thème de l'article publié.

Dominique Valeyre au cours des 5 dernières années, D. Valeyre a perçu des honoraires ou financements pour des communications, participations à des congrès, actions de formation, conseil, travaux de recherche, groupes d'experts, rôle d'investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques de la part des laboratoires Intermune, Boehringer-Ingelheim, Roche et Astra.

Annexe. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (Annexes 1 et 2) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur : <http://www.sciencedirect.com> et <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2017.07.020>.

References

- [1] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
- [2] Cottin V, Crestani B, Valeyre D, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir* 2013;30:879–902.

- [3] Haute Autorité de santé. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Saint-Denis: HAS; 2010.
- [4] Cottin V, Capron F, Grenier P, et al. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Classification de consensus international multidisciplinaire de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society, principales entités anatomo-cliniques, et conduite du diagnostic. *Rev Mal Respir* 2004;21:299–318.
- [5] Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, et al. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1161–7.
- [6] Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, et al. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997–2008. *Eur Respir J* 2016;48:1453–61, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00378-2016> [Epub 2016 Sep 22].
- [7] Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009;78:203–8.
- [8] Poletti V, Benzaquen S. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease. A new star in the horizon. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:178–81.
- [9] Gershman E, Fruchter O, Benjamin F, et al. Safety of cryo-transbronchial biopsy in diffuse lung diseases: analysis of three hundred cases. *Respiration* 2015;90:40–6.
- [10] Poletti V, Casoni GL, Gurioli C, et al. Lung cryobiopsies: a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? *Respirology* 2014;19:645–54.
- [11] Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745–52, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201504-0711OC>.
- [12] American Thoracic Society, European Respiratory Society, American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
- [13] Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, et al. Fibroses pulmonaires familiales. *Rev Mal Respir* 2015;32:413–34.
- [14] Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1146–52.
- [15] Lee HY, Seo JB, Steele MP, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2012;142:1577–83.
- [16] Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest* 2005;127:2034–41.
- [17] Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016;48:1710–20.
- [18] Borie R, Tabeze L, Thabut G, et al. Prevalence and characteristics of *TERT* and *TERC* mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:1721–31.
- [19] Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:538–46.
- [20] Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med* 2014;2:557–65.

- [21] Garcia CK. Running short on time: lung transplant evaluation for telomere-related pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;147:1450–2.
- [22] van Moersel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1419–25.
- [23] Wells AU. "Any fool can make a rule and any fool will mind it". *BMC Med* 2016;14:23.
- [24] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733–48.
- [25] Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: a review. *Respirology* 2016;21:51–6.
- [26] Ley B, Collard HR, King Jr TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431–40.
- [27] du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1382–9.
- [28] du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1231–7.
- [29] du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:459–66.
- [30] Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;156:684–91.
- [31] Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:830–6.
- [32] Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2012;67:407–11.
- [33] Wells AU. Forced vital capacity as a primary endpoint in idiopathic pulmonary fibrosis treatment trials: making a silk purse from a sow's ear. *Thorax* 2012.
- [34] Aguilaniu B. EFX et pneumopathies interstitielles diffuses : qu'en attendre et quelle place dans la prise en charge ? *Lettre Pneumologue* 2016;19:17–20.
- [35] Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease – mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis* 2010;7:101–11.
- [36] Carter NJ. Pirfenidone: in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs* 2011;71:1721–32.
- [37] Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–7.
- [38] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–9.
- [39] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760–9.
- [40] Vancheri C, du Bois RM. A progression-free endpoint for idiopathic pulmonary fibrosis trials: lessons from cancer. *Eur Respir J* 2013;41:262–9.
- [41] King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083–92.
- [42] Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2014;19:740–7.
- [43] Jiang C, Huang H, Liu J, et al. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7:e47024.
- [44] Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther* 2014;31:375–91.
- [45] Grimminger F, Gunther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1426–33.
- [46] Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, et al. Anti-fibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;349:209–20.
- [47] Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1434–45.
- [48] Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E, et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2014;15:157.
- [49] Rangarajan S, Kurundkar A, Kurundkar D, et al. Novel mechanisms for the anti-fibrotic action of nintedanib. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:51–9.
- [50] Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079–87.
- [51] Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014;108:1023–30.
- [52] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–82.
- [53] Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med* 2016;113:74–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.001> [Epub 2016 Feb 3].
- [54] Delanote I, Wuyts WA, Yserbyt J, et al. Safety and efficacy of bridging to lung transplantation with anti-fibrotic drugs in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *BMC Pulm Med* 2016;16:156.
- [55] Raghu G, Anstrom KJ, King Jr TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968–77.
- [56] Behr J, Bendstrup E, Crestani B, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:445–53.
- [57] Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1172–8.
- [58] Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, et al. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:209–14.
- [59] Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063–72.
- [60] Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:178–85.
- [61] Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, et al. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:995–1002.

- [62] Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88–95.
- [63] Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1121–8.
- [64] Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc* 2009;41:289–91.
- [65] Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:469–75.
- [66] Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009;151:767–74.
- [67] Chauhan D, Karanam AB, Merlo A, et al. Post-transplant survival in idiopathic pulmonary fibrosis patients concurrently listed for single and double lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:657–60.
- [68] Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, et al. Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2015;193:345–54.
- [69] Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2014;88:378–88.
- [70] Kenn K, Gloeckl R, Behr J. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis – a review. *Respiration* 2013;86:89–99.
- [71] Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006322.
- [72] Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2011;38:987–90.
- [73] Frank RC, Hicks S, Duck AM, et al. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J* 2012;40:269–70.
- [74] Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y, et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med* 2013;107:1241–6.
- [75] Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939–44.
- [76] Kohberg C, Andersen CU, Bendstrup E. Opioids: an unexplored option for treatment of dyspnea in IPF. *Eur Clin Respir J* 2016;3:30629.
- [77] Allen S, Raut S, Woollard J, et al. Low-dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med* 2005;19:128–30.
- [78] Holland AE, Hill CJ, Conron M, et al. Short-term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008;63:549–54.
- [79] Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394–9.
- [80] Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med* 2014;108:203–10.
- [81] Huppmann P, Szczepanski B, Boensch M, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:444–53.
- [82] Taillé C. Où meurent les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique? *Info Respir* 2015;127:26.
- [83] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265–75.
- [84] Luppi F, Cerri S, Taddei S, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review. *Intern Emerg Med* 2015;10:401–11.
- [85] Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* 2014;43:1124–31.
- [86] Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636–43.
- [87] Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: increased survival with “gastroesophageal reflux therapy”: fact or fallacy? *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1330–2.
- [88] Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V, et al. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses. *Eur Respir J* 2011;38:1487–9.
- [89] Assistance publique—Hôpitaux de Paris. Cyclophosphamide for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP); 2016 [26 mai 2016; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02460588?term=exafip&rank=1>].
- [90] Richeldi L. Time for prevention of idiopathic pulmonary fibrosis exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:S181–5.
- [91] Trudzinski FC, Kaestner F, Schafers HJ, et al. Outcome of patients with interstitial lung disease treated with extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:527–33.
- [92] Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med* 2008;102:1355–9.
- [93] Rush B, Wiskar K, Berger L, et al. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: A nationwide retrospective cohort analysis. *Respir Med* 2016;111:72–6.
- [94] Gaudry S, Vincent F, Rabbat A, et al. Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:47–53.
- [95] Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010;49:1509–14.
- [96] Nathan SD, Cottin V. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Mon* 2012;57:148–60.
- [97] Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715–21.
- [98] Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–52.
- [99] Judge EP, Fabre A, Adamali HI, et al. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;40:93–100.
- [100] Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D109–16.
- [101] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–75.
- [102] Nathan SD, King CS. Treatment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: shortfall in efficacy or trial design? *Drug Des Devel Ther* 2014;8:875–85.
- [103] Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:208–17.

- [104] Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–8.
- [105] Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One* 2015;10:e0141911.
- [106] Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastroesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42:1322–31.
- [107] Noth I, Zangan SM, Soares RV, et al. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;39:344–51.
- [108] Tossier C, Dupin C, Plantier L, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:833–42.
- [109] Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–42.
- [110] Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804–8.
- [111] Sweet MP, Patti MG, Leard LE, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1078–84.
- [112] Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011;66:226–31.
- [113] Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010;123:304–11.
- [114] Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:220–5.
- [115] Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:438–46.
- [116] Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390–4.
- [117] Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369–76.
- [118] Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:381–9.
- [119] DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190–200.
- [120] Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, et al. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2014;52:136–43.
- [121] Cottin V, Taniguchi H, Richeldi L, et al. Effect of baseline emphysema on reduction in FVC decline with nintedanib in the INPULSIS™ trials. In: 18th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis; September 20–24, 2014; Mont Tremblant, Quebec, Canada. 2014.
- [122] Clark M, Cooper B, Singh S, et al. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001;56:482–6.
- [123] Aydogdu M, Ciftci B, Firat Guven S, et al. [Assessment of sleep with polysomnography in patients with interstitial lung disease]. *Tuberk Toraks* 2006;54:213–21.
- [124] Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2007;185:173–8.
- [125] Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med [Comparative Study Research Support, Non-US Gov't]* 2000;161:5–8.
- [126] Turner-Warwick ME, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171–80.
- [127] Harris JM, Johnston ID, Rudd R, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer: the BTS study. *Thorax* 2010;65:70–6.
- [128] Ozawa Y, Suda T, Naito T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009;14:723–8.
- [129] Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;147:157–64.
- [130] Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016;11:e0151425.
- [131] Girard N, Marchand-Adam S, Naccache JM, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: a series of 47 Western patients. *J Thorac Oncol* 2014;9:1162–70.
- [132] Fell CD. Idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbidities. *Clin Chest Med* 2012;33:51–7.
- [133] Raghu G, Amatto VC, Behr J, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113–30.
- [134] Vancheri C, Cottin V, Kreuter M, et al. IPF, comorbidities and management implications. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015;32:17–23.
- [135] Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2014;108:647–53.
- [136] Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015;46:186–96.
- [137] Navaratnam V, Fogarty AW, McKeever T, et al. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *Thorax* 2014;69:207–15.
- [138] Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ* 2012;15:829–35.
- [139] Armanios M, Price C. Telomeres and disease: an overview. *Mutat Res* 2012;730:1–2.
- [140] Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, et al. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor NAF1 predispose to pulmonary fibrosis-emphysema. *Sci Transl Med* 2016;8:351ra107.
- [141] Stuart BD, Choi J, Zaidi S, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet* 2015;47:512–7.
- [142] Kannengiesser C, Borie R, Menard C, et al. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;46:474–85.
- [143] Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006;79:149–54.
- [144] Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, et al. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J* 2007;29:210–4.
- [145] Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest* 2013;144:794–804.

- [146] Dell'Angelica EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, et al. Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta 3A subunit of the AP-3 adaptor. *Mol Cell* 1999;3:11–21.
- [147] Mercier S, Kury S, Shaboodien G, et al. Mutations in FAM111B cause hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contracture, myopathy, and pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2013;93:1100–7.
- [148] Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1–15.