

# PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

---

2021

## FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

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

- ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE -

Centre de Référence  
des maladies pulmonaires rares

(OrphaLung)



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies pulmonaires rares – OrphaLung. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Fibrose pulmonaire idiopathique ».

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr) et sur le site de la filière [www.respifil.fr](http://www.respifil.fr)

# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>4</b>
<b>Préambule.....</b>	<b>5</b>
<b>Argumentaire.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Epidémiologie.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Précédentes recommandations et diagnostic de la FPI .....</b>	<b>11</b>
2.1 Reproductibilité radiologique	19
2.2 Aspect de PIC possible	21
2.3 Biopsie pulmonaire	23
2.4 Diagnostic différentiel	24
2.5 Lavage broncho-alvéolaire (LBA)	26
2.6 Les PID familiales	30
2.7 Les mutations de <i>SFTPA1</i> , <i>SFTPA2</i> , <i>SFTPB</i> , et <i>ABCA3</i>	37
2.8 Conseil génétique : mutation télomérase	39
2.9 Mutation de télomérase et transplantation pulmonaire	43
2.10 La discussion multidisciplinaire	46
<b>3 Pronostic .....</b>	<b>48</b>
3.1 Éléments pronostiques	48
3.2 La CVF est liée au pronostic	57
<b>4 Prise en charge .....</b>	<b>63</b>
4.1 Pirfénidone	63
4.2 Nintédanib	78
4.3 Traitement précoce	85
4.4 N-acétylcystéine	88
4.5 Traitement anticoagulant	93
4.6 Interféron-gamma-1b	95
4.7 Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1	97
4.8 Etanercept	101
4.9 Carlumab	103
4.10 Simtuzumab	105
4.11 Transplantation	107
4.12 Réhabilitation respiratoire	110
4.13 Exacerbation aiguë de la FPI	114
4.14 Hypertension pulmonaire	120
4.15 Reflux gastro-oesophagien	124
4.16 Syndrome d'apnées obstructives du sommeil	127
<b>5 Annexes .....</b>	<b>129</b>
5.1 Recherche documentaire et sélection des articles	129
5.1.1 Recherche documentaire	129
5.1.2 Critères de sélection des articles	129
5.2 Liste des participants	130
<b>6 Références bibliographiques .....</b>	<b>133</b>

## Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CPT	Capacité pulmonaire totale
CVF	Capacité vitale forcée
CV	Capacité vitale
DLco	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DMCI	Différence minimale cliniquement importante
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
FP	Fibrose pulmonaire
GDZ	Gaz du sang
HP	Hypertension pulmonaire
HP-PII	Pneumopathie interstitielle idiopathique
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTAPi	Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique
IMC	Indice de masse corporelle
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
NSIP	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PaO <sub>2</sub>	Pression artérielle de l'oxygène
PHS	Pneumopathie d'hypersensibilité
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SaO <sub>2</sub>	Saturation artérielle en oxygène
SpO <sub>2</sub>	Saturation pulsée en oxygène
TM6	Test de marche de 6 minutes
TDM	Tomodensitométrie

## Préambule

Le PNDS sur la fibrose pulmonaire idiopathique a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'essentiel des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Argumentaire

# 1 Epidémiologie

**Tableau 1. Revue systématique de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<p>Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. Eur Respir Rev. 2012; 21(126):355-61(1).</p> <p>PMID : 23204124</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Étude de l'incidence et de la prévalence de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)</p>	<p>Oui</p>	<p>Littérature anglaise, Recherche bibliographique sur Medline et EMBASE.</p> <p>15 études portant sur l'épidémiologie de la FPI ont été retenues entre janvier 1999 et août 2011</p>	<p>15 articles portant sur l'épidémiologie de la FPI</p>		<p><b>1. Prévalence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>12 études ont été identifiées, ayant étudié la prévalence de la FPI dans des populations diverses</li> <li>En générale, la prévalence était définie comme la proportion de la population avec un diagnostic de FPI et était exprimée pour 100000 cas de la population générale</li> <li>Aux USA, la prévalence de la FPI variait en fonction de la population étudiée : entre 14 et 29 cas pour 100000 personnes de la population générale en utilisant une définition limitative ; et entre 42,7 et 63 cas pour 100000 personnes de la population générale avec une définition plus large</li> <li>Les études américaines ont montré que les définitions des cas pouvaient avoir un impact important sur l'estimation de la prévalence de la FPI</li> <li>Au sein des pays européens, la prévalence de la FPI variait entre 1,25 pour 100000 cas de la population Belge et 23,4 pour 100000 cas de la population Norvégienne</li> <li>De manière globale, l'estimation de la prévalence de la FPI était plus basse en Europe que celle retrouvée au sein des populations américaines</li> <li>Au Japon, la prévalence annuelle de la FPI était de 3,44 pour 100000</li> <li>En Angleterre, le taux de prévalence estimé de la FPI pédiatrique (enfants âgés entre 0 et 16 ans) était de 3,6 cas par million</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats soulignent l'importance de la définition de la FPI et des méthodes de diagnostic utilisées pour les estimations de la prévalence au sein de populations différentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 études ont analysé la prévalence de la FPI en fonction du sexe et de l'âge</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aux USA, une étude a révélé que les hommes avaient une prévalence de FPI plus élevée que les femmes ; une autre étude a montré que cette prévalence était également plus élevée chez les personnes plus âgées</li> <li>○ En Europe, une prévalence plus élevée avec un âge avancé a également été retrouvée. Cependant, une prévalence plus élevée chez les femmes était retrouvée</li> </ul> <p><b>2. Incidence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 études ont été identifiées, ayant étudié l'incidence de la FPI au sein de populations diverses</li> <li>• Aux USA, l'incidence annuelle de la FPI chez les adultes était de 6,8 pour 100000 cas de la population en utilisant une définition limitative et de 16,3 pour 100000 cas de la population en avec une définition plus large</li> <li>• En Europe, l'incidence annuelle variait entre 0,22 pour 100000 cas de la population belge et 7,94 pour 100000 cas de la population anglaise</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Comme pour l'estimation de la prévalence, les taux annuels d'incidence de la FPI étaient plus élevés au sein des populations d'Amérique comparativement aux populations d'Europe</b></p> <p><b>&gt;&gt;Cependant, ces résultats ne peuvent être comparés directement entre les pays en raison des utilisations différentes de la définition d'un cas de FPI ainsi que de la méthodologie de diagnostic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aux USA, les hommes avaient une incidence de FPI plus élevée que les femmes. Cette tendance était également retrouvée en Angleterre mais pas en Norvège</li> <li>• En Europe, une incidence de FPI plus élevée était associée à un âge plus avancé et cette tendance était retrouvée en Angleterre ainsi qu'en Norvège</li> <li>• Aux USA, l'incidence de la FPI a diminué avec le temps entre 1997 et 2005 alors qu'elle a augmenté en Angleterre entre 1991 et 2003 et entre 2000 et 2008</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Il était difficile d'estimer l'incidence et la prévalence de la FPI en raison de critères de diagnostic non standards, venant d'être établis récemment</b></p> <p><b>&gt;&gt;Suite à la revue systématique de la littérature, des données sur l'incidence et la prévalence de la FPI ont été retrouvées seulement en Amérique du Nord, en Europe, et au Japon</b></p>
--	--	--	--	--	--

						<p>&gt;&gt;Ces résultats ont montré que les prévalences variaient en fonction de la définition de cas utilisée</p> <p>&gt;&gt;L'incidence et la prévalence de la FPI ont augmenté dans la plupart des sociétés occidentales et ceci n'apparaît pas comme étant lié au vieillissement de la population. En Angleterre, on compte environ 15000 patients atteints de FPI avec approximativement 5000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Aux USA, il y a environ 89000 patients atteints de FPI et approximativement entre 14000 et 34000 nouveaux patients diagnostiqués chaque année</p>
--	--	--	--	--	--	---



**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. Eur Respir J. 2016;48(1):187-95(2). PMID : 27230442 Canada</p>	<p>Etudier la prévalence et l'incidence de la FPI au Canada</p>	<p>Utilisation de données administratives nationales (CIHI-DAD et CIHI-NACRS) de 2007 à 2011 pour identifier les cas de FPI de tous âges en utilisant le code diagnostic J84.1. Exclusion des cas avec une autre maladie pulmonaire interstitielle. Étude de la survie et de la qualité de vie des patients sélectionnés</p>	<p>Tout patient atteint de FPI entre 2007 et 2011 au Canada (14 259 cas prévalents retenus)</p>	<p>15 articles portant sur l'épidémiologie de la FPI</p>		<p><b>1. Cas prévalents et incidents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parmi les 14259 patients, le nombre de cas prévalents en 2011 en se basant sur une définition plus large de la FPI était de 6571 femmes et de 7688 hommes. Avec la même méthodologie, le nombre de cas incidents de FPI était de 2791 femmes et de 3599 hommes en 2011</li> <li>• En utilisant une définition plus limitative, le nombre de cas prévalents de FPI en 2011 était de 3047 femmes et de 3775 hommes ; le nombre de cas incidents était de 1273 femmes et de 1784 hommes</li> <li>• La prévalence de la FPI augmentait avec l'âge à la fois chez les hommes et chez les femmes</li> <li>• Le taux de prévalence pour les hommes et les femmes, était de 25,9 pour 100000 cas de la population âgée entre 50 et 59 ans, et de 507 pour 100000 cas de la population âgée ≥90 ans</li> <li>• Le taux d'incidence était relativement constant entre les différents groupes d'âges concernant les femmes mais pour les hommes, ce taux augmentait avec l'âge</li> </ul> <p><b>2. Mortalité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Au sein de la cohorte d'Ontario (2008) basée sur une définition limitative de cas suivi pendant 4 ans, 21 % des patients sont décédés à l'hôpital pendant la première année de suivi. Au bout de la 4<sup>ème</sup> année, 41 % des patients étaient décédés</li> <li>• Au niveau national, en 2011, 3051 patients atteints de FPI sont décédés, représentant 1,4 % de tous les décès au Canada</li> </ul> <p><b>3. Qualité de vie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Au sein de la cohorte d'Ontario, la qualité de vie a été mesurée avec l'algorithme HUI-2 ; elle était de 0,585 pour la première année de suivi, et de 0,432 pour la 4<sup>ème</sup> et dernière année de suivi (et plus basse chez les femmes que chez les hommes). Ceci met en évidence une qualité de vie moins bonne comparativement à la moyenne nationale calculée avec le questionnaire de santé de la communauté Canadienne pour la même tranche d'âge (0,741)</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Cette étude a estimé un nombre total de 14259 cas prévalents et 6390 cas incidents de FPI en 2011</b></p>

					<p>&gt;&gt;Le taux de prévalence de FPI était d'environ 19 % plus élevé pour les hommes que pour les femmes ; le taux d'incidence quant à lui, était de 31 % plus élevé chez les hommes que chez les femmes</p> <p>&gt;&gt;Les résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir une variation dite pays-dépendante concernant les estimations de prévalence et d'incidence de la FPI. En effet, les taux les plus élevés étaient observés au Québec, un secteur manufacturier industriel majeur au Canada</p> <p>&gt;&gt;Une faible survie de FPI a été retrouvée (41 % des patients décédés au bout de la 4<sup>ème</sup> année de suivi) soulignant l'importance d'un diagnostic rapide. De même, la qualité de vie des patients atteints de FPI a été reportée comme étant moindre et s'aggravant avec le temps</p>
--	--	--	--	--	--

## 2 Précédentes recommandations et diagnostic de la FPI

**Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<p>Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et al. [French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. From the National Reference and the Competence centers for rare diseases and the Societe de Pneumologie de Langue Francaise]. Rev Mal Respir. 2013;30(10):879-902(3).</p> <p>PMID : 24314711</p> <p>France</p>	<p>Etablir des recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la FPI en France</p>	<p>Oui</p>	<p>Oui. Pneumologues appartenant aux CRMR, aux CCMR, à des centres hospitaliers régionaux, à des centres hospitaliers universitaires et libéraux, Radiologues et pathologistes</p>	<p>Non</p>	<p>La fibrose pulmonaire idiopathique chez l'adulte</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Après élimination de formes secondaires de Pneumopathie interstitielle commune (PIC), il est recommandé de considérer qu'un aspect de Tomodensitométrie (TDM) de PIC certaine (avec notamment un aspect en rayon de miel, ou nid d'abeilles), est suffisant pour établir le diagnostic de FPI</li> <li>• Chez les patients suspectés d'avoir une FPI, il est recommandé d'envisager une biopsie pulmonaire en l'absence d'un aspect de PIC sur le scanner thoracique. Le choix de la biopsie pulmonaire se fait à l'issue d'une discussion multidisciplinaire en tenant compte des risques existants. Généralement, la biopsie pulmonaire est réalisée par méthode vidéo chirurgicale ; la place des cryobiopsies est en cours d'évaluation</li> <li>• Chez un patient avec une FPI suspectée, il est recommandé de chercher des arguments en faveur d'une cause déterminée de PIC et plus particulièrement, une exposition à des médicaments, à un antigène inhalé, à des particules minérales, ou une connectivite</li> <li>• Lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, il est recommandé de rechercher des signes biologiques de connectivite</li> <li>• Lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, il est proposé de réaliser des explorations biologiques</li> <li>• En cas de PID, il est proposé de réaliser un LBA</li> <li>• Il est recommandé de chercher la présence d'autres cas de PID dans la famille au cours d'un interrogatoire en cas de suspicion de FPI chez un patient. Il est également recommandé de rechercher la présence d'arguments cliniques et biologiques pour une cause génétique</li> <li>• Il est proposé de réaliser un arbre généalogique et une analyse génétique moléculaire en adressant le patient en consultation spécialisée de génétique si celui-ci présente une FPI dans un contexte familial</li> <li>• Il est recommandé que le diagnostic définitif de FPI soit établi lors d'une discussion multidisciplinaire faisant intervenir des pneumologues, radiologues, et pathologistes expérimentés dans le domaine des PID</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'il y a des cas difficiles, il est recommandé qu'ils soient adressés au centre de référence ou de compétence, en fonction de leur proximité</li> <li>• Chez un patient avec une FPI, il est recommandé d'évaluer la capacité vitale forcée (CVF) et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco). Il est également proposé d'évaluer 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 (TM6)</li> <li>• Chez un patient atteint de FPI, il est proposé d'évaluer le pronostic soit au diagnostic, en fonction de l'importance de la dyspnée, de l'EFR, de la saturation percutanée en oxygène en fin de TM6, de l'étendu de l'aspect en rayon de miel sur le TDM, de l'existence de signes d'hypertension pulmonaire (HP) à l'échocardiographie et à l'aide d'un score tel que le score GAP ; soit 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'HP à l'échocardiographie, et de la fibrose sur le scanner thoracique</li> <li>• Chez les patients avec un diagnostic de FPI confirmé, il est recommandé d'effectuer au minimum un examen clinique et une EFR comportant une mesure de la CVF tous les 3 à 6 mois</li> <li>• Chez les patients ayant un diagnostic de FPI confirmé, il est proposé de réaliser une mesure de DLco tous les 3 à 6 mois</li> <li>• En cas d'évaluation pour transplantation pulmonaire, de suspicion d'exacerbation aiguë de FPI, de modification clinique inexplicée, de suspicion de cancer bronchique, il est recommandé de réaliser un scanner thoracique</li> <li>• Lorsqu'un scanner thoracique est réalisé, il est recommandé d'accorder une attention particulière à la recherche de cancer broncho-pulmonaire</li> <li>• Pour les patients avec un diagnostic confirmé de FPI légère à modérée, il est recommandé d'utiliser la pirféridone comme traitement</li> <li>• Pour les patients avec un diagnostic confirmé de FPI légère à modérée, il est recommandé d'utiliser le nintédanib comme traitement</li> <li>• Dès que le diagnostic est établi, il est proposé de traiter la FPI en tenant compte de l'évaluation individuelle du bénéfice/risque du traitement</li> <li>• Chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de ne pas débiter une trithérapie associant prednisone-azathioprine-N-acétylcystéine</li> <li>• De même, chez les patients atteints d'une FPI confirmée, il est recommandé de ne pas débiter une monothérapie par N-</li> </ul>
--	--	--	--	--	--

					<p>acétylcystéine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'association N-acétylcystéine et pirfénidone n'est pas recommandée</li> <li>• Chez les patients atteints de FPI confirmé, il n'est pas recommandé de prescrire une corticothérapie, en dehors d'une exacerbation aiguë de fibrose</li> <li>• Chez les patients avec un diagnostic de FPI confirmé, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement anticoagulant par la warfarine pour le traitement de la fibrose pulmonaire</li> <li>• Le traitement par ciclosporine A n'est pas recommandé chez les patients atteints de FPI confirmée</li> <li>• Chez les patients avec FPI confirmée, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par l'interféron-gamma-1b</li> <li>• Chez les patients atteints de FPI confirmée, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par le bosentan ou le macitentan</li> <li>• Pour les patients avec un diagnostic confirmé de FPI, il est recommandé de ne pas prescrire un traitement par l'ambrisentan</li> <li>• Pour les patients avec une FPI confirmée, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par l'éтанercept</li> <li>• Pour les patients avec une FPI confirmée, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par le carlumab</li> <li>• Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par le simtuzumab chez les patients avec une FPI confirmée</li> <li>• Chez les patients âgés de moins de 65 ans et atteints de FPI confirmée, il est recommandé d'envisager une transplantation pulmonaire dans les formes graves ou en cas d'aggravation de la maladie</li> <li>• Sauf contre-indication, il est recommandé d'informer précocement le patient de la possibilité de la transplantation pulmonaire</li> <li>• Il est proposé d'évaluer précocement le patient dans un centre de transplantation pulmonaire</li> <li>• Lors du bilan pré-transplantation pulmonaire pour FPI, il est proposé de rechercher des arguments cliniques et biologiques en faveur d'une fibrose pulmonaire (FP)</li> <li>• Chez les patients avec un diagnostic de FPI confirmé, il est recommandé de réaliser la vaccination antigrippale annuelle et la vaccination antipneumococcique</li> <li>• Chez les patients avec une FPI confirmée et présentant une toux sèche invalidante non améliorée par la codéine, il est proposé de prescrire transitoirement une corticothérapie orale à faible posologie, en évaluant son efficacité et sa tolérance</li> </ul>
--	--	--	--	--	---

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les patients avec une FPI confirmée et avec une dyspnée d'effort importante et une désaturation à l'effort, il est proposé de prescrire une oxygénothérapie de déambulation</li> <li>• Chez les patients atteints de FPI et présentant une dyspnée de repos, en l'absence d'hypercapnie, il est proposé de prescrire des dérivés morphiniques en surveillant leur tolérance</li> <li>• Chez les patients avec une FPI confirmée et présentant une insuffisance respiratoire chronique grave (pression artérielle de l'oxygène (PaO<sub>2</sub>) &lt;55 mmHg), il est recommandé d'utiliser l'oxygénothérapie de longue durée</li> <li>• Pour les patients ayant un diagnostic de FPI confirmé présentant une limitation de leur capacité à l'exercice avec un handicap significatif, il est proposé de prescrire un programme de réhabilitation respiratoire</li> <li>• En cas d'aggravation récente de la dyspnée depuis moins d'un mois environ, et non liée à une cause extra parenchymateuse, associés à des nouvelles opacités en verre dépoli et/ou alvéolaires à l'imagerie, il est recommandé de diagnostiquer une exacerbation aiguë de FPI</li> <li>• L'inclusion des malades dans les essais est proposée en cas d'exacerbations aiguës</li> <li>• Afin de traiter les exacerbations aiguës de la FPI, il est proposé d'utiliser les corticoïdes à posologie élevée</li> <li>• L'utilisation du cyclophosphamide intraveineux est proposée pour traiter les formes graves d'exacerbation aiguë de la FPI</li> <li>• L'utilisation de la ventilation invasive ou non invasive est proposée chez une minorité de patients atteints de FPI et en état d'insuffisance respiratoire aiguë et plus particulièrement si le patient répond aux critères de transplantation pulmonaire selon la procédure de super-urgence, 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</li> <li>• L'échographie cardiaque est proposée au diagnostic de FPI</li> <li>• Pour les patients atteints de FPI et présentant à l'échographie cardiaque des signes d'hypertension pulmonaire sévères et/ou de dysfonction ventriculaire droite, un centre spécialisé est recommandé</li> <li>• Le cathétérisme cardiaque droit est proposé chez les patients atteints de FPI confirmée afin de détecter une hypertension pulmonaire, et ce, dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Évaluation pré-transplantation</li> <li>○ Doute sur un autre diagnostique</li> <li>○ Si une évaluation précise du pronostic est jugée essentielle</li> <li>○ Possibilité d'inclusion dans un essai thérapeutique</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--	--	--	---

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 pour les patients atteints de FPI et avec une HP</li> <li>• La prescription d'un traitement spécifique de l'HP n'est pas recommandée chez les patients atteints de FPI avec une HP précapillaire</li> <li>• La prescription de l'ambrisentan ou le riociguat n'est pas recommandée chez les patients atteints de FPI</li> <li>• Chez les patients avec un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de rechercher à l'interrogatoire un antécédent ou des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO). Si une suspicion de RGO existe, il est proposé de l'explorer et de le traiter</li> <li>• Sur le scanner pratiqué pour le diagnostic de FPI, il est recommandé de rechercher des signes d'emphysème pour ne pas sous-estimer la sévérité du syndrome d'emphysème</li> <li>• S'il y a un emphysème, une prise en charge ainsi qu'une recherche d'un déficit en <math>\alpha</math>-1-antitrypsine et la prescription de bronchodilatateurs inhalés sont proposées</li> <li>• Chez les patients avec un diagnostic de FPI confirmé, il est proposé de ne pas prendre en compte la présence de l'emphysème dans les choix des thérapeutiques antifibrosantes</li> <li>• Lorsqu'il existe un syndrome emphysème-fibrose, il est proposé de surveiller plus particulièrement le risque d'HP sévère</li> <li>• La pratique d'une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie est recommandée pour rechercher un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) chez les patients avec une FPI confirmée et s'il existe des signes cliniques évocateurs de syndrome d'apnées du sommeil</li> <li>• Si un SAOS est présent chez les patients avec une FPI confirmée, il est proposé de le traiter selon les recommandations habituelles en vigueur en dehors de la FPI</li> <li>• Chez les patients avec un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé d'informer le médecin en charge du suivi de la fréquence du cancer broncho-pulmonaire</li> <li>• Si le patient est fumeur, il est recommandé de lui conseiller de cesser de fumer et de l'informer sur les moyens d'aide au sevrage tabagique</li> <li>• La réalisation d'une TDM annuelle est proposée, celle-ci permettant également de rechercher un cancer bronchique</li> <li>• La prise en compte de la FPI dans les choix thérapeutiques est recommandée chez les patients avec un diagnostic de FPI confirmé</li> </ul>
--	--	--	--	--	--

						<p>et présentant un cancer broncho-pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients avec un diagnostic de FPI confirmé, il est proposé de rechercher des comorbidités et d'en informer le médecin traitant en charge du suivi</li> </ul>
<p>Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 1 sept 2018;198(5):e44-68(4)</p> <p>PMID : 30168753</p> <p><i>Etats-Unis</i> <i>Europe</i> <i>Japon</i> <i>Amérique Latine</i></p>	<p>Etablir des recommandations de bonnes pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la FPI (révision des recommandations internationales de 2011)</p>	Oui	<p>Oui, des experts reconnus dans le domaine de la FPI, ainsi qu'un défenseur de droits des patients</p>	Non	<p>Les fibroses pulmonaires</p>	<p><b>Mise à jour des critères de diagnostic de la FPI datant de 2011 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les formes de PIC définies précédemment ont été redéfinies selon : les formes de PIC, PIC probable, PIC indéterminée, et autre diagnostic</li> <li>Pour les patients récemment diagnostiqués PID et ayant une tomographie à haute-résolution mettant en évidence une PIC probable, indéterminée ou un diagnostic autre : recommandations conditionnelles pour effectuer un LBA et une biopsie pulmonaire. Il n'y a pas de recommandation pour ou contre la biopsie pulmonaire transbronchiale ni pour la cryobiopsie en raison d'un manque de preuves</li> <li>Pour les patients récemment diagnostiqués avec une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) sans cause apparente, et suspectés cliniquement d'être atteints d'une FPI : il est recommandé de rassembler l'historique sur la prise de médicaments ainsi que sur leur exposition environnementale (domicile, travail, et autres endroits où le patient se rend de façon fréquente)</li> <li>Pour les patients récemment diagnostiqués avec une PID ayant une TDM mettant en évidence une forme de PIC, de fortes recommandations ont été développées contre la réalisation d'une biopsie pulmonaire, d'une biopsie pulmonaire transbronchiale, d'une cryobiopsie pulmonaire, et une recommandation conditionnelle a été développée contre le lavage broncho-alvéolaire (LBA)</li> <li>Pour les patients récemment diagnostiqués avec une PID sans cause apparente, suspectés cliniquement d'avoir une FPI et ayant une TDM mettant en évidence une forme de PIC : il est suggéré de ne pas faire d'analyse de leur LBA ; il est recommandé de ne pas réaliser une biopsie pulmonaire ; il est recommandé de ne pas faire une biopsie pulmonaire transbronchiale ; il est recommandé de ne pas faire de cryobiopsie pulmonaire</li> </ul> <p><b>Pour les patients récemment diagnostiqués PID sans cause apparente et suspectés cliniquement d'avoir une FPI : recommandation conditionnelle pour une discussion multidisciplinaire afin de prendre une décision sur le diagnostic ; forte recommandation contre la mesure de biomarqueurs sériques dont le seul but est la distinction entre une FPI et d'autres formes de PID</b></p>



**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, Slabbynck H, Verschakelen JA, Verbeken EK, Weynand B, De Langhe E, Lenaerts JL, Nemery B, Van Raemdonck D, Verleden GM, Wells AU, Wuyts WA. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. <i>Chest</i>. 2018;153(6):1416-1423.</p> <p>PMID : 29608882.</p> <p><i>Pays bas</i></p>	<p>Evaluer l'impact de la discussion multidisciplinaire (DMD) sur le diagnostic et la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses (PID)</p>	<p>Étude observationnelle rétrospective</p>	<p>938 patients consécutifs dont le dossier a été discuté dans la DMD d'un centre expert en PID</p>		<p>Modification du diagnostic par le médecin adressant le patient au centre expert, par la DMD des PID</p>	<p>Sur 938 patients consécutifs discutés en DMD, 755 (80,5 %) ont reçu un diagnostic spécifique.</p> <p>Sur les 183 patients atteints d'une PID inclassable, 150 patients (16,0 %) ont reçu des suggestions concernant des investigations complémentaires pour établir un diagnostic définitif.</p> <p>Chez 191 patients (41,9 % des patients avec un diagnostic pré-DMD), la DMD a changé le diagnostic.</p> <p>Chez 384 patients (79,5 % des patients sans diagnostic pré-TDM), la DMD a fourni un diagnostic alors que le médecin adressant le patient ne l'a pas fait.</p> <p>Le diagnostic issu de la DMD a montré une tendance à une meilleure discrimination pronostique entre la fibrose pulmonaire idiopathique et d'autres PID par rapport au diagnostic pré-DMD (Harrell C-index, 0,666 vs 0,631 ; P = 0,08), ce qui était particulièrement clair chez les patients avec une discordance entre le diagnostic pré- et post-DMD (hazard ratio, 2,68 contre 0,84 ; P = 0,012 contre 0,768).</p> <p><b>Conclusions : la DMD a fourni un diagnostic certain dans 80,5 % des cas présentés, suggérant des investigations plus poussées dans presque tous les autres. Compte tenu du nombre élevé de patients sans diagnostic pré-DMD, le taux de changement dans les diagnostics pré-DMD (41,9 % des patients avec un diagnostic pré-DMD) est probablement sous-estimé. La meilleure discrimination pronostique parmi les PID en utilisant la DMD représente une valeur ajoutée de la DMD dans les PID.</b></p>
<p>Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Lai S, Mulyadi E, Torzillo PJ, Phillips MJ, Jo HE, Webster SE, Lin QT, Rhodes JE, Salamonsen M, Wrobel JP, Harris B, Don G, Wu PJC, Ng BJ, Oldmeadow C, Raghu G, Lau EMT; Cryobiopsy versus Open Lung biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung</p>	<p>Le but de cette étude était d'établir la précision diagnostique de la cryobiopsie transbronchique (CBTB) par rapport à la biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC), dans le contexte de l'utilisation</p>	<p>Étude prospective, multicentrique de précision diagnostique</p>	<p>Les patients atteints de pneumopathie interstitielle âgés de 18 à 80 ans étaient éligibles pour l'inclusion s'ils nécessitaient une évaluation</p>	<p>CBTB puis BPC chez chaque patient, et comparaison en aveugle de l'aspect histopathologique</p>	<p>Concordance diagnostique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre le 15 mars 2016 et le 15 avril 2019, 65 patients ont été inclus (31 [48 %] hommes, 34 [52 %] femmes ; âge moyen 66,1 ans [ET 9,3] ; capacité vitale forcée 83,7 % [SD 14.2] ; capacité de diffusion du monoxyde de carbone 63,4 % [SD 12,8]).</li> <li>Des échantillons de CBTB (7,1 mm, SD 1,9) et de BPC (46,5 mm, 14,9) ont chacun été prélevés dans deux lobes ipsilatéraux distincts.</li> <li>L'accord histopathologique entre CBTB et BPC était de 70,8 % (pondéré 0,70, IC à 95 % 0,55-0,86) ;</li> <li>La concordance diagnostique en DMD était de 76,9 % (<math>\kappa</math> 0,62, 0,47-0,78). Pour les CBTB avec une confiance diagnostique élevée ou certaine en DMD (39 [60 %] des 65 cas), 37 (95 %) étaient concordants avec les diagnostics de BPC.</li> <li>Dans les 26 (40 %) des 65 cas avec des diagnostics de CBTB à faible</li> </ul>

<p>disease alliance (COLDICE) Investigators. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. Lancet Respir Med. 2020;8(2):171-181.</p> <p>PMID : 31578168</p> <p><i>Australie</i></p>	<p>croissante de la CBTB dans la pratique clinique en tant que technique de biopsie moins invasive.</p>		<p>histopathologique (biopsie) pour le diagnostic, après une évaluation de base détaillée.</p>			<p>confiance ou inclassables, la BPC a reclassé six (23 %) en diagnostics alternatifs à haute confiance ou DMD certains.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des saignements légers à modérés des voies respiratoires sont survenus chez 14 (22 %) patients en raison d'une CBTB.</li> <li>• La mortalité à 90 jours était de 2 % (un patient sur 65), suite à une exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique.</li> <li>• Interprétation : des niveaux élevés de concordance entre CBTB et BPC pour l'interprétation histopathologique et les diagnostics de TDM ont été obtenus. Les diagnostics en DMD après CBTB réalisés avec un niveau de confiance élevé étaient particulièrement fiables, montrant une excellente concordance avec les diagnostics DMD après BPC. Ces données soutiennent l'utilité clinique de la CBTB dans les algorithmes de diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses. D'autres études sur le profil de sécurité de la CBTB sont nécessaires.</li> </ul>
--	---	--	--	--	--	--

## 2.1 Reproductibilité radiologique

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. <i>Radiology</i>. 2013; 266(3):936-44(5).</p> <p>PMID : 23220902</p> <p>Japan</p>	<p>Identifier et quantifier l'accord des observateurs et analyser leurs causes de désaccord dans l'identification de nid d'abeilles à la TDM thoracique</p>	<p>Analyse de 80 images de TDM thoracique par des membres de l'étude de base. Les images ont été notées avec une échelle de cinq points (5= définitivement oui à 1= définitivement non) par 43 observateurs</p>	<p>80 images de TDM thoraciques provenant éventuellement de 80 patients différents ayant des images en nid d'abeilles à la TDM</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>11 images ont été notées avec un score de 5 (identification de nids d'abeilles), 17 images ont reçu un score de 4 (identification probable de nids d'abeilles), 23 images ont été notées avec un score de 3 (identification possible de nids d'abeilles), 21 images ont reçu la note de 2 (probablement pas de nids d'abeilles), et 8 images ont été notées avec un score de 1 (définitivement pas de nids d'abeilles)</li> <li>Sur les 80 images, les membres de l'étude ont été d'accord sur la présence de nids d'abeilles sur 21 images (26 %) ; ils ont été en désaccord sur la présence de nids d'abeilles sur 23 images (29 %) ; 18 images ont été évaluées comme ne montrant pas de nids d'abeilles (22 %), et les 18 images restantes ont été notées dans la catégorie « autre » (22 %)</li> <li>Parmi les 23 images sur lesquelles les membres de l'étude étaient en désaccord sur la présence de nids d'abeilles, 7 ont eu un score de 4, 8 images ont reçu un score de 3, 7 ont eu un score de 2, et 1 image a été notée avec un score de 1</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Accord modéré parmi les radiologues sur l'identification de nids d'abeilles, mais sans différence entre les groupes selon leur spécialité, leur niveau d'expérience, ou leur région géographique</b></p> <p><b>&gt;&gt; Les images ayant conduit au plus grand désaccord entre les membres de l'étude concernant l'identification de nids d'abeilles, montraient une combinaison d'espaces aériens kystiques, une bronchiectasie de traction, des grands kystes à parois minces, des zones focales limitées de kystes en grappes, et des emphysèmes</b></p> <p><b>&gt;&gt;Une autre cause possible de ce désaccord serait une différence de critères d'identification de nids d'abeilles entre les membres de l'étude</b></p> <p><b>&gt;&gt;Il existe donc une intravariabilité sur l'identification des nids d'abeilles, et ce, même entre des radiologues</b></p>

<p>Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM, Consort UIPO. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. Thorax. 2016; 71(1):45-51(6).</p> <p>PMID : 26585524</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Établir le niveau de variation de l'observateur pour les critères ATS / ERS / JRS / ALAT actuels pour un diagnostic radiologique de FPI sur TDM</p>	<p>112 observateurs (dont 96 radiologues thoraciques) ont classé les TDM des 150 patients consécutifs atteints d'une FPI en utilisant les critères radiologiques de l'ATS / ERS / JRS / ALAT pour un modèle de FPI (3 catégories - FPI, éventuellement FPI et incohérent avec FPI). La présence de nid d'abeille, de bronchiectasie de traction et d'emphysème a également été notée à l'aide d'une échelle à trois points (définitivement présente, éventuellement présente, absente). Les données sont exprimées en moyennes avec DS, ou en médianes avec écart interquartiles (EIQ), ou en nombre de patients et pourcentage</p>	<p>150 patients atteints de FPI</p>		<p><b>expérimentés. Ceci est dû principalement à une mauvaise interprétation des images ressemblant fortement à des nids d'abeilles tels que les bronchiectasies de traction ou les emphysèmes.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'accord interobservateur pour les scores de catégories de diagnostics (entre 112 observateurs) était modéré : de 0.48 (EIQ 0.18) pour les radiologues généralistes, à 0.52 (EIQ 0.20) pour les radiologues thoraciques avec 10-20 ans d'expérience.</li> <li>• Un score binaire entre diagnostic de PIC possible et diagnostic incohérent avec PIC a été évalué : l'accord interobservateur pour ce score binaire était modéré</li> <li>• Il n'y a pas eu de différence significative observée quant au niveau de l'accord lorsque les TDM ont été stratifiés selon un diagnostic posé par une équipe multidisciplinaire, ou selon l'âge du patient, ou lorsque les observateurs ont été regroupés en fonction de leur expérience</li> <li>• Le score de l'accord entre les observateurs pour les nids d'abeilles, les bronchiectasies de traction, et les emphysèmes, étaient de <math>0.59 \pm 12</math>, <math>0.42 \pm 0.15</math> et <math>0.43 \pm 0.18</math> respectivement</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;L'étude révèle donc un accord modéré entre les différents observateurs quant au diagnostic radiologique d'une PIC basé sur les critères ATS/ERS/JRS/ALAT actuels, et ceci n'est pas forcément meilleur parmi des radiologues thoraciques ayant plus d'expérience dans le domaine</b></p> <p><b>&gt;&gt;La distinction IPF/IUP avec d'autres formes de pathologies pulmonaires fibrosantes chroniques est importante car IPF/IUP a pour caractéristique, un pronostic très faible</b></p> <p><b>&gt;&gt;Diagnostiquer la FPI est cependant compliqué puisque cela demande une approche multidisciplinaire impliquant des médecins, des radiologues ainsi que des pathologistes</b></p> <p><b>&gt;&gt;En se basant sur ces résultats, une modification des critères actuels seraient nécessaires afin d'améliorer le niveau d'accord entre les observateurs</b></p>
--	--	---	-------------------------------------	--	--

## 2.2 Aspect de PIC possible

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Raghu G, Lynch D, Godwin JD, Webb R, Colby TV, Leslie KO, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2014;2(4):277-84(7).</p> <p>PMID : 24717624</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Évaluer la valeur prédictive de la TDM dans une cohorte de patients (essai randomisé appelé ARTEMIS-IPF) avec une FPI suspectée</p>	<p>Évaluation en aveugle et de manière indépendante des TDM et des échantillons de biopsies pulmonaires de patients atteints de FPI par des radiologues et des pathologistes avec calcul de la valeur prédictive positive et négative de la TDM pour la confirmation des profils histologiques de la FPI</p>	<p>Patients atteints de FPI et ayant passé une TDM lors de leur participation à l'étude ARTEMIS-IPF (arrêtée en 2010 pour manque d'efficacité)</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sur les 1087 patients inclus dans l'étude ARTEMIS-IPF, 315 (29 %) patients ont eu à la fois une TDM et une biopsie pulmonaire</li> <li>• Sur les 315 biopsies pulmonaires, 30 (10 %) ont été interprétées comme non PIC ou PIC possible</li> <li>• 108 patients sur les 111 qui ont tous les critères de TDM confirmant la PIC ont eu une confirmation histologique de PIC (valeur prédictive positive : 97,3 %, [95 % IC : 92,3-99,4])</li> <li>• 79 patients sur les 84 qui ont tous les critères de TDM pour une possible PIC ont eu une confirmation histologique de PIC (valeur prédictive positive : 94 %, [95 % IC : 86,7-98])</li> <li>• 22 patients sur 120 ont eu une TDM inconsistante en faveur d'un diagnostic qui avait été confirmé histologiquement en tant que PIC possible ou définitivement non PIC (valeur prédictive négative : 18,3 %, [95 % CI : 11,9-26,4])</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Pour l'identification de patients avec PID, la présence non ambiguë de nids d'abeilles sur la TDM a une forte valeur prédictive positive pour la PIC</b></p> <p><b>&gt;&gt;Lorsque les nids d'abeilles ne sont pas présents ou minimes, il est très compliqué de poser un diagnostic de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les recommandations actuelles sont telles que pour les patients suspectés de présenter une FPI avec une possible PIC mise en évidence sur TDM, une biopsie pulmonaire est nécessaire afin de confirmer le diagnostic</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les résultats de cette étude suggèrent que, si les deux conditions suivantes sont confirmées, le diagnostic radiologique d'une possible PIC est suffisant pour établir un diagnostic de FPI sans avoir recourt à la biopsie pulmonaire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1ère condition : la présentation clinique est typique d'une FPI et a été vérifiée par un expert des</li> </ul>

						<p>pathologies pulmonaires interstitielles</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2<sup>ème</sup> condition : les TDM, évaluées par des radiologues experts dans le domaine des pathologies pulmonaires, mettent en évidence une anomalie réticulaire sous pleurale basale prédominante et une absence de caractéristiques atypiques pour une PIC</li> </ul> <p><b>Avec ces deux conditions, l'absence de nids d'abeilles sur une TDM ne devrait pas systématiquement s'accompagner d'une biopsie pulmonaire afin d'établir un diagnostic de FPI</b></p>
<p>Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, Jones KD, Urisman A, Aravena C, Johannson KA, Golden JA, King TE Jr, Wolters PJ, Collard HR, Ley B. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. <i>Thorax</i>. 2017;72(5):424-429.</p> <p>PMID : 28082530</p> <p><i>Etats-Unis</i></p>	<p>L'objectif de cette étude était de déterminer les caractéristiques de test des aspects de scanner non certains pour identifier la pneumonie interstitielle commune histopathologique (UIP).</p>	<p>Les patients atteints d'une pulmopathie interstitielle diffuse (PID) prouvée par biopsie et des scanners thoraciques non certains ont été identifiés dans deux centres universitaires spécialisés dans les PID. Les caractéristiques des tests pour les aspects tomographiques en tant que prédicteurs de l'UIP sur la biopsie pulmonaire chirurgicale ont été dérivées et validées dans des cohortes indépendantes.</p>	<p>Étude de validité diagnostique</p>		<p>VPP pour un aspect histopathologique de PIC (UIP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans la cohorte de dérivation, 64/385 (17 %) avaient un aspect de PIC possible sur le scanner ; 321/385 (83 %) n'étaient pas conformes à un aspect de PIC. 113/385 (29 %) patients avaient un profil de PIC histopathologique dans la cohorte de dérivation</li> <li>• L'aspect de PIC possible avait une spécificité de 91,2 % (IC à 95 % 87,2 % à 94,3 %) et une valeur prédictive positive (VPP) de 62,5 % (IC 95 % 49,5 % à 74,3 %) pour l'aspect de PIC sur la biopsie pulmonaire chirurgicale</li> <li>• L'addition de l'âge, du sexe et du score total de bronchectasie de traction améliorait la VPP</li> <li>• L'aspect incompatible avec une PIC a démontré une faible VPP (22,7 %, IC à 95 % 18,3 % à 27,7 %)</li> <li>• La spécificité de l'aspect au scanner était presque identique dans la cohorte de validation (92,7 %, IC à 95 % 82,4 % à 98,0 %)</li> <li>• La prévalence sensiblement plus élevée de l'aspect de PIC dans la cohorte de validation a amélioré la VPP des aspects scanners</li> </ul>	

## 2.3 Biopsie pulmonaire

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(10):1161-7.(8)</p> <p>PMID : 26646481</p> <p>Angleterre</p>	<p>Evaluer la mortalité à l'hôpital après une biopsie pulmonaire pour une PID à partir d'un ensemble de données nationales en provenance des Etats-unis</p>	<p>Les données ont été obtenues à partir de la base de données Nationwide Inpatient 2000-2011. Les cas ont été identifiés à l'aide des codes de la classification internationale pour les maladies PID (ICD-9-CM) et les biopsies pulmonaires chirurgicales. Les résections pulmonaires et les cas de cancer du poumon ont été exclus. Des données pondérées ont été utilisées pour estimer le nombre de biopsies à l'échelle nationale et à l'hôpital, et une régression logistique multivariée a été utilisée pour ajuster le sexe, l'âge, la région géographique, la comorbidité, le type d'opération et le diagnostic provisoire.</p>	<p>Environ 12000 patients atteints de PID</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 32022 dossiers mentionnant une biopsie pulmonaire pour une PID ont été identifiés entre 2000-2011 (ceci représente environ 12000 biopsies pulmonaires pour PID chaque année aux Etats-Unis)</li> <li>• 2051 morts de patients avant la sortie de l'hôpital ont été enregistrées dans cette cohorte</li> <li>• Au niveau national, 9700 morts ont été estimées suite à une biopsie pulmonaire pour PID entre 2000 et 2011, sur une mortalité globale à l'hôpital de 6,4 %</li> <li>• Les facteurs de risques de mortalité étaient le sexe masculin, l'âge avancé, des scores de comorbidités élevés, les opérations « ouvertes » plutôt que thoracoscopiques, et avoir un diagnostic provisoire de FPI ou de PID associée à une connectivite.</li> </ul> <p>&gt;&gt;Les résultats de cette cohorte de biopsies pulmonaires pour PID au sein d'hôpitaux aux Etats-Unis montrent une mortalité hospitalière de moins de 2 % pour les chirurgies électives, mais une augmentation significative de la mortalité pour les procédures non électives (16 %)</p> <p>&gt;&gt;Les cliniciens devraient avertir leurs patients de ce risque élevé lié aux biopsies pulmonaires non électives pour les PID, et adapter leur avis en fonction du profil clinique de chaque individu</p>

## 2.4 Diagnostic différentiel

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Morell F, Villar A, Montero MA, Munoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. <i>Lancet Respir Med.</i> 2013;1(9):685-94.(9)</p> <p>PMID : 24429272</p> <p><i>Espagne Etats-unis Angleterre</i></p>	<p>Etudier et analyser les causes occultes et putatives dans l'environnement des patients ayant une FPI en utilisant des tests autres que ceux conventionnellement utilisés</p>	<p>Suivi de 60 patients atteints de FPI sur une période allant du 01/01/2004 au 31/12/2009. Suivi tous les 4 mois, les patients répondaient à un questionnaire unique pour identifier leur exposition à des antigènes connus pour causer une pneumopathie d'hypersensibilité (PHS). Les patients ont subi un test de détermination spécifique d'IgG, un LBA, un test de provocation bronchique avec des antigènes suspectés et une réexamination des caractéristiques histopathologiques des échantillons de biopsies pulmonaires existants. 46 patients parmi ces 60 avaient une FPI selon les recommandations de 2011. Les analyses de cette étude étaient axées sur ces 46 patients</p>	<p>60 patients atteints de FPI</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sur les 46 patients répondant aux recommandations de 2011 pour la FPI, 16 (34 %) ont été exposés à des plumes de duvet ou de coussins, et 10 (63 %) de ces 16 patients ont été diagnostiqués avec une PHS</li> <li>• Parmi les 30 patients sur les 46 n'ayant pas eu de précédentes expositions aux plumes de duvets ou de coussins, 10 (33 %) ont été diagnostiqués avec une PHS</li> <li>• Sur les 46 patients atteints de FPI parmi les 60, 20 (43 %) ont été diagnostiqués avec une PHS chronique</li> <li>• Parmi ces 20 patients, 9 ont montré un test positif de provocation bronchique avec des antigènes suspectés ; 7 étaient IgG positifs et ont eu une réexamination de leurs caractéristiques histopathologiques sur leurs échantillons de biopsies pulmonaires correspondant à une PHS ; 1 patient était IgG positif et avait plus de 20 % de lymphocytes dans le LBA ; et 3 ont montré des résultats de biopsie pulmonaire concordants avec une PHS subaiguë (ainsi que IgG positif)</li> <li>• Globalement, 29/46 patients diagnostiqués FPI selon les recommandations de 2011 avaient des échantillons pulmonaires disponibles pour l'histopathologie ; 16 patients sur les 20 atteints de PHS ont montré des caractéristiques histopathologiques (via la biopsie pulmonaire) cohérents avec leur diagnostic</li> <li>• 26 patients sur les 46 ont eu la confirmation de leur diagnostic FPI</li> <li>• Les données démographiques ainsi que les caractéristiques cliniques n'étaient pas significativement différentes entre les 26 patients sur les 46 qui sont restés avec leur diagnostic de FPI et entre les 20 patients ayant été diagnostiqués PHS. Il y avait cependant une différence de DLco qui était 12 % plus basse chez les patients atteints de FPI ainsi qu'une différence de nombre de biopsies pulmonaires effectuées qui était également de 30 % plus basse chez les patients avec une FPI contrairement aux patients avec une PHS chronique</li> </ul>



						<p>&gt;&gt;Près de la moitié des patients avec une FPI (selon les recommandations de 2011), ont été diagnostiqués avec une PHS par la suite</p> <p>&gt;&gt;La plupart de ces patients nouvellement diagnostiqués avec une PHS ont été expliqués par une exposition aux « antigènes aviaires » se trouvant de façon courante dans les literies en plumes</p> <p>&gt;&gt;Ces résultats viennent renforcer les recommandations de 2011, excluant les causes environnementales pour les patients suspectés d'avoir une FPI</p>
--	--	--	--	--	--	--

## 2.5 Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<p>Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2012;185(9):1004-14. (10)</p> <p>PMID : 22550210</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Fournir des recommandations de bonnes pratiques pour la performance et le traitement du LBA ainsi que l'interprétation des échantillons de cellules nucléées et d'autres paramètres du LBA chez les patients avec une PID suspectée</p>	<p>Oui</p>	<p>Publications liées au LBA chez les patients atteints de PID entre 1970 et 2006. La recherche des publications a été mise à jour pendant le processus d'élaboration des recommandations pour inclure la littérature publiée jusqu'en mars 2011</p>	<p>Patients atteints de PID avec examen du LBA décrit dans la littérature entre 1970 et 2011</p>		<p><b>1. Les conclusions :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• À la suite d'évaluations cliniques et radiographiques effectuées chez des patients avec une PID suspectée, l'analyse cellulaire du LBA pourrait être utile chez les individus pour qui le diagnostic de PIC n'est pas certain au TDM</li> <li>• La reconnaissance d'un schéma cellulaire inflammatoire dans le LBA est souvent d'une grande aide pour le clinicien qui va pouvoir réduire les possibilités de diagnostic différentiel de PID</li> <li>• Un profil cellulaire différentiel normal de LBA n'exclut pas des anomalies microscopiques au sein du tissu pulmonaire</li> <li>• L'analyse cellulaire du LBA seule n'est pas suffisante pour diagnostiquer un type spécifique de PID, excepté pour des tumeurs malignes et certaines formes rares de PID</li> <li>• L'analyse cellulaire du LBA n'a jamais fermement établi de valeur de pronostic et ne peut prédire les réponses aux thérapies</li> </ul> <p><b>2. Les recommandations :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les patients avec une PID suspectée et pour qui il a été décidé qu'un LBA pouvait être toléré et effectué, il est suggéré que la zone cible du LBA soit choisie en se basant sur une TDM qui aurait été faite précédemment, plutôt que de choisir une zone traditionnelle de LBA</li> <li>• Pour les patients avec une PID suspectée et ayant eu un LBA, il est recommandé qu'une numération cellulaire différentielle soit faite (macrophages, lymphocytes, neutrophiles, éosinophiles)</li> <li>• Pour les patients avec une PID suspectée chez qui un LBA est réalisé, il est suggéré qu'une analyse de sous-ensemble de lymphocytes ne soit pas un élément de routine de l'analyse cellulaire du LBA</li> </ul>

						<p><b>3. Résumé de la procédure et de l'analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le LBA est réalisé avec un bronchoscope à fibre optique en position couchée dans le segment broncho-pulmonaire sélectionné. Le volume total instillé de solution physiologique devrait être au minimum de 100 ml et ne devrait pas dépasser les 300 ml</li> <li>• Pour un échantillonnage optimal des espaces aériens distaux, le volume total récupéré devrait être <math>\geq 30</math> % du volume total instillé</li> <li>• Un volume minimum de 5 ml d'échantillons groupés de LBA est nécessaire pour une analyse cellulaire de LBA. Le volume optimal est de 10 à 20 ml</li> <li>• Une numération cellulaire différentielle de LBA avec plus de 15 % de lymphocytes, plus de 3 % de basophiles, plus de 1 % d'éosinophiles, et plus de 0,5 % de mastocytes, représentent un schéma cellulaire lymphocytaire, un schéma cellulaire neutrophile, un schéma cellulaire éosinophile, et un schéma de mastocytose respectivement</li> <li>• Une prédominance de macrophages avec des inclusions liées au tabagisme avec peu voire pas d'augmentation dans les autres types de cellules, est compatible avec des PID liées aux tabagismes telles que la pneumopathie interstitielle desquamative, la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle, et l'histiocytose Langerhansienne</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	---

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2009;179(11):1043-7.(11)</p> <p>PMID : 19246718</p> <p><i>Allemagne</i></p>	<p>Evaluer l'utilité supplémentaire du LBA dans le diagnostic des FPI</p>	<p>Étude de cas de 101 patients avec diagnostic de FPI à la TDM. Seuls 74 patients ont été retenus car ils répondaient à tous les critères recommandés dans la classification des consensus de l'ATS/ERS de 2002. Le diagnostic final a été fait grâce à d'autres examens complémentaires notamment des analyses histopathologies chez les patients ayant montré des incohérences pour le diagnostic de la FPI sur le LBA</p>	<p>74 patients ayant une FPI qui répond à tous les critères de recommandation selon le consensus de l'ATS/ERS de 2002 (retenus parmi 101 patients au départ)</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parmi les 74 patients éligibles et avec une FP (conformément à la classification ATS/ERS de 2002), il y avait 60 hommes et 14 femmes avec un âge moyen de 69 ans ± 8 ans</li> <li>• Pas de différence significative entre les groupes FPI et non-FPI concernant le genre, l'âge, le tabagisme, et la durée des symptômes avant le diagnostic</li> <li>• Pas de différence significative entre ces 2 groupes concernant les tests fonctionnels pulmonaires ainsi que les traitements aux corticostéroïdes, aux immunosuppresseurs et/ou sous oxygène</li> <li>• Parmi les 74 patients, 68 ont été diagnostiqués avec une FPI, 3 patients avec une pneumopathie interstitielle non spécifique, et 3 patients avec une pneumopathie d'hypersensibilité.</li> <li>• Résultats des LBA :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le nombre absolu et le pourcentage de lymphocytes entre les groupes FPI et non FPI étaient significativement différents</li> <li>○ Le pourcentage de macrophages était significativement plus bas au sein du groupe non-FPI qu'au sein du groupe FPI</li> <li>○ Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes concernant le nombre de granulocytes, de neutrophiles, et d'éosinophiles</li> </ul> </li> <li>• Utilité du LBA pour le diagnostic :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Avec un cut-off de 30 % pour la lymphocytose et 3 % pour la granulocytose, 68 (92 %) patients n'avaient pas de lymphocytoses présents au LBA</li> <li>○ 63 (85 %) patients avaient une granulocytose au LBA</li> <li>○ Ces 68 patients ont été diagnostiqués avec une FPI malgré la présence ou l'absence de granulocytose au LBA</li> <li>○ Parmi les 6 patients restants (8 %) avec une lymphocytose présente au LBA, 4 patients (5 %) avaient également une granulocytose au LBA</li> <li>○ Les 2 patients (3 %) avec une lymphocytose mais</li> </ul> </li> </ul>

					<p>sans granulocytose, ont été diagnostiqués avec une pneumopathie d'hypersensibilité</p> <p><b>&gt;&gt;Dans cette étude, et selon la classification ATS/ERS de 2002, 74 patients ont été diagnostiqués avec une FPI. Parmi eux, 6 patients (8 %) ont révélé une lymphocytose de 30 % ou plus au LBA</b></p> <p><b>&gt;&gt;Un diagnostic final de pneumopathie interstitielle non spécifique a été retrouvé chez 3 patients, et une pneumopathie d'hypersensibilité chez 3 autres</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les patients avec un diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité ont témoigné d'une exposition aux oiseaux et aux moisissures, à de l'humidificateur d'eau, ainsi qu'à des bottes de foin avec de la moisissure. Ceci a été découvert grâce aux résultats du LBA et grâce à un questionnaire comprenant des questions bien précises sur les expositions environnementales</b></p> <p><b>&gt;&gt;La lymphocytose au LBA a donc changé le diagnostic chez 6 patients sur les 74, et ce changement a été validé et confirmé par une biopsie chez 2 patients, et par des résultats qui en découlent chez 4 autres patients</b></p> <p><b>&gt;&gt;L'utilisation du LBA en plus des procédures de diagnostic est utile pour les patients dont une FPI est suspectée et ayant un diagnostic confiant au TDM avec des caractéristiques cliniques cohérentes en l'absence d'une biopsie pulmonaire</b></p>
--	--	--	--	--	---

## 2.6 Les PID familiales

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Lee HY, Seo JB, Steele MP, Schwarz MI, Brown KK, Loyd JE, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. <i>Chest</i>. 2012;142(6):1577-83.(12)</p> <p>PMID : 23364926</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Etudier les signes radiologiques à la TDM qui caractérisent les PID familiales</p>	<p>Selection d'un nombre de patients ayant potentiellement une PID familiale et ayant passé une TDM thoracique. La TDM thoracique de chaque patient a été interprétée par deux radiologues thoraciques (notation sur une échelle de l'extension et de la distribution des signes radiologiques des PID)</p>	<p>371 patients (provenant de 289 familles) ayant potentiellement une PID familiale. 31 patients ont été exclus dû à une mauvaise qualité des images à la TDM. Il y avait donc un total de 340 patients dans l'étude</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'accord « interobservateur » concernant la présence ou non d'anomalie interstitielle à la TDM était excellent (K=0,95)</li> <li>• Parmi les 340 patients, 40 (12 %) n'ont pas montré de signes de pneumonie interstitielle et 11 (3 %) étaient équivoques</li> <li>• Chez 289 patients (85 %), une pathologie pulmonaire infiltrative a été identifiée.</li> <li>• La pathologie pulmonaire infiltrative était définie comme définitivement présente chez 278 patients (96 %) et comme probable chez 11 patients (4 %). Parmi ces derniers, les résultats les plus fréquents étaient la réticulation ainsi que des opacités en verre dépoli associées à la réticulation (retrouvés chez plus de 80 % des cas)</li> <li>• Des nids d'abeilles ont été identifiés chez 92 % des patients (32 %)</li> <li>• L'accord « interobservateur » concernant les PID résultants des images de TDM était très bon, alors que l'accord « interobservateur » concernant la réticulation, les nids d'abeilles, les micronodules, ainsi que l'atténuation en mosaïque, était seulement bon.</li> <li>• 186 patients (64 %) ont montré une distribution diffuse dans l'axe cranio-caudal, et les zones pulmonaires inférieures étaient impliquées de façon prédominantes dans seulement 31 % des cas</li> <li>• Concernant l'axe transversal, une prédominance sous pleurale était présente dans 67 % des cas</li> <li>• Les 2 premiers « réviseurs » n'étaient pas d'accord sur 10 cas, la présence d'un 3<sup>ème</sup> réviseur était donc nécessaire</li> <li>• Le diagnostic d'une PIC définitive ou probable a été établi chez seulement 22 % des patients ; le diagnostic d'une pneumopathie interstitielle non spécifique définitive ou probable a été établi chez 12 % des patients</li> <li>• Chez 160 patients (55 %), les résultats de l'imagerie n'ont</li> </ul>

						<p>pas confirmé les critères précédemment décrit de la PIC ou de la pneumopathie interstitielle non spécifique</p> <p>&gt;&gt;Ces résultats mettent en évidence une différence entre les caractéristiques observées à la TDM pour une FPI et les descriptions antérieures de la FPI sporadique avec les lésions sous-jacentes de la PIC</p> <p>&gt;&gt;La prédominance du lobe inférieur a été identifiée chez seulement 31 % patients de l'étude contre 70 % chez des cas sporadiques de FPI</p> <p>&gt;&gt;La prédominance sous pleurale a été retrouvée chez 67 % des patients de l'étude contre 80 % à 95 % chez des cas sporadiques de FPI</p> <p>&gt;&gt;Les nids d'abeilles étaient présents chez 32 % des cas familiaux contre 71 % chez des cas de FPI sporadiques précédemment identifiés</p> <p>&gt;&gt;Il a été impossible d'établir un diagnostic radiologique de PIC ou de pneumopathie interstitielle non spécifique en se basant sur le scan à haute résolution et ce, chez 192 patients sur les 289 de l'étude (66 %)</p> <p>&gt;&gt;La réticulation et des caractéristiques d'opacités en verre dépoli sont les résultats les plus fréquents d'un scan à haute résolution (TDM). Bien que les caractéristiques radiologiques de l'IUP ne soient pas rares, la plupart des cas ne reflètent pas les formes typiques de la PIC et de la pneumopathie interstitielle non spécifique</p>
Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. Chest. 2005;127(6):2034-41.(13)	Etablir les caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques de la FPI et étudier la survie d'un groupe de patients atteints de FPI familiale	Les données cliniques, les résultats de la TDM thoracique, les résultats des EFR ainsi que les résultats de la biopsie pulmonaire et les données sur la survie des patients atteints de FPI ont été extraites des dossiers cliniques puis analysées	47 patients et apparentés issus de 15 familles (identifiées entre 1992 et 2002). Un sous-groupe de 27 patients ayant une FPI familiale (toujours issus de 15 familles			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parmi les 27 patients du sous-groupe atteints d'une FPI familiale, l'âge moyen au début des symptômes et au premier diagnostic était de 58,3 ans et de 59,4 ans respectivement. Le ratio hommes/femmes était de 2 :1. Plus de la moitié de ces patients étaient des fumeurs ou ex-fumeurs. Dans 71 % des familles de l'étude, 2 ou 3 patients avec une FPI familiale étaient détectés. Dans 53 % des cas, le diagnostic de la FPI était établi via des critères cliniques et radiologiques ; dans 34 % des cas, il était établi selon de critères cliniques et pathologiques, et dans 13 % des cas, le diagnostic de la FPI était établi grâce à des critères cliniques, radiologiques et</li> </ul>

<p>PMID : 15947317</p> <p><i>Etats-unis</i></p>			<p>différentes) a eu un suivi clinique complet</p>		<p>pathologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parmi ces 27 patients atteints de FPI familiale, le symptôme le plus fréquent était la dyspnée à l'effort (85 %)</li> <li>• Chez 93 % de ces patients, le signe physique le plus fréquent au cours de l'auscultation était la présence des râles crépitants à la fin de l'inspiration</li> <li>• Au moment du diagnostic, la DLco était diminuée chez 96 % des patients et les volumes pulmonaires étaient diminués chez 83 % des patients</li> <li>• À l'exercice, la saturation artérielle en oxygène (SaO2) diminuait chez 71 % des patients</li> <li>• Une TDM a été pratiquée chez 66 % des patients. Pour tous les patients, les résultats retrouvés étaient cohérents avec ceux d'une FPI comprenant majoritairement des « images réticulaires et en nid d'abeille » distribuées préférentiellement dans les zones périphériques et basales des poumons</li> <li>• Parmi les 27 patients, 17 ont eu une TDM effectuée au centre médical « Mayo » ayant été révisée aveuglement par un radiologue pulmonaire expérimenté : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chez tous les patients, des opacités bilatérales linéaires irrégulières ont été retrouvées</li> <li>○ Une dominance sous-pleurale des opacités linéaires était observée chez 94 % des patients et chez 82 % des patients, des bronchiectasies sous-pleurales « en traction » étaient observées</li> <li>○ Des nids d'abeilles (29 % des patients) et des adénopathies (29 % des patients) étaient également observés</li> </ul> </li> <li>• Des échantillons histologiques étaient disponibles chez 8 patients et ont été revues par un pathologiste pulmonaire expérimenté</li> <li>• Parmi ces 8 échantillons, 7 ont révélé des PIC et un une PIC probable. Etonnement, chez 3 patients, des atteintes alvéolaires diffuses superposées avec les caractéristiques d'une PIC ont été observés</li> <li>• Parmi les 27 patients pris en charge à la clinique de « Rochester Mayo », la durée moyenne du suivi était de 28,5 mois. Pendant cette période, 21 patients sont décédés et 6 ont survécus</li> <li>• Parmi les 6 patients survivants, 2 avaient une aggravation</li> </ul>
---	--	--	--	--	--



						<p>progressive et les 4 autres étaient relativement stables</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendant la période de suivi, un traitement a été proposé aux patients afin de ralentir la progression de la maladie. Cependant, aucun bénéfice n'a été observé avec ces traitements</li> <li>• Des analyses ont essayé d'identifier des facteurs significativement associés à la survie ; cependant aucun paramètre n'a révélé une association significative (tabagisme, sexe, âge moyen au diagnostic, présence positive d'ANA et de RF, traitement, etc.). Seul le nombre de patients affectés dans une famille a montré une association significative avec un faible pronostic de survie</li> <li>• La durée moyenne de survie chez les patients atteints de FPI était de 2,78 ans depuis le diagnostic ; la durée moyenne de survie des patients atteints de FPI familiale était de 2,41 ans. Cette différence légère n'était pas significative</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats montrent que les caractéristiques cliniques, radiologiques et pathologiques ainsi que la survie des patients atteints de FPI familiale, sont similaires à celles des patients atteints de FPI non familiale</b></p> <p><b>&gt;&gt;Le nombre total de membres de la famille affectés par une FPI familiale était un facteur de risque significatif associé à une mortalité précoce</b></p> <p><b>&gt;&gt;Globalement, les patients atteints de FPI familiale avaient statistiquement les mêmes risques/résultats que les patients atteints de FPI non familiale</b></p>
<p>Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. <i>Eur Respir J</i>. 2016;48(6):1710-20.(14)</p>	<p>Répondre à l'hypothèse suivante : Les patients atteints de FPI due à des mutations hétérozygotes dans les gènes <i>TERT</i>, <i>TERC</i>, <i>RTEL1</i> ou <i>PARN</i> partagent un phénotype clinique commun et une</p>	<p>Les données cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et génétiques ainsi que l'origine ethnique et les EFR, ont été recueillis et analysés pour un groupe de patients atteints de FPI en comparaison à un groupe d'individus contrôles</p>	<p>115 patients atteints de FPI et ayant des mutations dans les gènes <i>TERT</i> (n=75) ou <i>TERC</i> (n=7) ou <i>RTEL1</i> (n=14) ou <i>PARN</i> (n=19)</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractéristiques des patients : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 115 patients avec une FP, venants de 64 familles, et ayant des mutations dans l'un des 4 gènes liés au raccourcissement des télomères (<i>TERT</i>, <i>TERC</i>, <i>RTEL1</i>, et <i>PARN</i>) ont été identifiés</li> <li>○ Chez 38 familles (60 %), seulement 1 individu affecté était inclu</li> <li>○ Les individus les plus affectés étaient d'origine Caucasienne</li> <li>○ L'âge moyen au diagnostic pour les individus porteurs de mutations était de 58 ans</li> <li>○ Le tabagisme n'était pas un facteur significatif pour</li> </ul> </li> </ul>

<p>PMID : 27540018</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>évolution clinique identique</p>					<p>l'âge du diagnostic</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La longueur (ajustée) des télomères chez les individus avec la mutation <i>PARN</i> était plus importante que chez les sujets avec la mutation du gène <i>TERT</i></li> <li>○ Les anomalies hématologiques les plus fréquentes étaient l'anémie et la macrocytose retrouvées chez 28 % et 24 % des patients de la cohorte respectivement</li> <li>○ L'incidence globale de cancer était de 9,7 %</li> <li>• Diagnostic clinique de la PID : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Parmi les 77 patients pour qui les données étaient suffisantes afin de conduire une analyse multidisciplinaire, 35 (46 %) ont été diagnostiqués avec une FPI</li> <li>○ Il n'y avait pas de différence significative quant à la distribution des diagnostics de PID entre les différents groupes de gènes</li> <li>○ Les sujets affectés et membres de la même famille montraient souvent des diagnostics discordants, malgré l'héritage de la même lignée génétique de mutation</li> </ul> </li> <li>• TDM thoracique et corrélation histopathologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 73 patients avaient une TDM disponible pour révision. Ces TDM ont été classifiées en 3 catégories : PIC définitive, PIC possible, et inconsistant avec une PIC</li> <li>○ 47 % des TDM représentait une PIC définitive</li> <li>○ Une association significative a été retrouvée entre emphysème et groupe de gènes : comparativement aux autres groupes de gènes, une proportion plus importante de porteurs de mutation du gène <i>RTEL1</i> (40 %) ainsi que les porteurs du gène <i>TERT</i> (40 %), avaient une preuve radiographique d'emphysème (<math>p=0,026</math> et <math>p=0,028</math> respectivement). Une association significative a également été retrouvée entre l'emphysème et le tabagisme (<math>p=0,015</math>)</li> <li>○ 42 échantillons pulmonaires étaient disponibles pour révision. Un diagnostic histopathologique de PIC a été retrouvé chez 21 patients (50 %). Des nids d'abeilles microscopiques ont été retrouvés chez 33 sujets (78 %) et des foyers fibroblastiques chez 34 sujets (80,9 %)</li> <li>○ Pas de différence significative concernant les caractéristiques histopathologiques entre les individus avec des mutations génétiques différentes</li> </ul> </li> </ul>
---	---	--	--	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les TDM thoraciques et les échantillons pulmonaires étaient disponibles chez 34 sujets. Chez ces derniers, la corrélation entre le diagnostic radiographique et histopathologique a été évaluée : un diagnostic pathologique de PIC a été établi chez 61 % et 38 % des cas avec un diagnostic radiographique de PIC définitive, et PIC possible, respectivement</li> <li>• Anticipation génétique : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dans cette cohorte, il y avait 9 familles avec des sujets de plus d'une génération. « Preuve » pour une anticipation génétique chez les sujets porteurs de mutations du gène <i>TERT</i> et <i>RTEL1</i>, mais pas pour ceux porteurs de mutations <i>PARN</i></li> </ul> </li> <li>• Progression et survie de la pathologie : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pas de différence significative concernant le taux de CVF ou de DLco entre les gènes ou entre les diagnostics</li> <li>○ Durant la période de suivi, 59 patients (51 %) sont décédés et 34 (30 %) ont eu une transplantation des poumons</li> <li>○ La durée moyenne jusqu'au décès ou à la transplantation n'était pas significativement différente entre les différents groupes de gènes ou entre les sujets avec un diagnostic de FPI ou de non-FPI</li> <li>○ Après ajustement, le pourcentage de CVF prédit était toujours un facteur indépendant prédicteur du temps de survie sans greffe, mais la longueur des télomères ne l'était plus</li> </ul> </li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Les mutations des gènes <i>TERT</i>, <i>TERC</i>, <i>RTEL1</i>, et <i>PARN</i> sont associées au développement du syndrome de raccourcissement du télomère, ou « téloméropathie » pouvant être caractérisé par des anomalies systémiques comprenant la FP, le dysfonctionnement de la moelle osseuse, la cirrhose du foie et la canitie</b></p> <p><b>&gt;&gt;Parmi les 77 individus de la cohorte pour qui un diagnostic multidisciplinaire a été établi, l'étude a révélé que 46 % des patients répondaient aux critères de la FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;Plus de la moitié des individus affectés avaient un diagnostic autre que la FPI</b></p>
--	--	--	--	--	--	--

						<p>&gt;&gt; Les mutations des gènes <i>TERT</i>, <i>TERC</i>, <i>RTEL1</i>, et <i>PARN</i> sont responsables de phénotypes et de diagnostics variables de PID</p> <p>&gt;&gt; Cette étude suggère que l'effet des mutations au sein de 4 gènes télomériques prédit un mécanisme pathogénique similaire qui se manifeste par une FP progressive et une survie réduite</p> <p>&gt;&gt;Des études supplémentaires seraient utiles pour déterminer l'utilité de la longueur des télomères et des mutations génétiques en tant que biomarqueurs afin de prédire des traitements thérapeutiques et autres résultats chez des patients atteints de FP familiale</p>
--	--	--	--	--	--	--

## 2.7 Les mutations de *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPB*, et *ABCA3*

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Van Moorsel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, de Jong PA, van der Vis JJ, Ruven HJ, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2010;182(11):1419-25.(15)</p> <p>PMID : 20656946</p> <p>Norvège</p>	<p>Etudier l'effet des mutations du gène <i>SFTPC</i> chez des patients atteints de FPI familiale ainsi que l'effet modificateur de la maladie chez les patients atteints de FPI familiale avec une mutation du gène <i>ABCA3</i></p>	<p>Séquençage du gène <i>SFTPC</i> chez 20 patients atteints de FPI familiale et 20 patients avec une FPI sporadique. Chez les patients ayant une mutation dans le gène <i>SFTPC</i>, le séquençage du gène <i>ABCA3</i> a été effectué. Les variants découverts ont été typés chez plus de 100 sujets témoins et 121 patients supplémentaires avec une FPI sporadique</p>	<p>Patients atteints de FP familiale (n=20), FPI sporadique (n=20 + 121) et des sujets témoins (n=+100)</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 23 patients avec une FPI familiale ont été identifiés au sein d'une cohorte de 229 patients avec une PID idiopathique, incluant une fratrie</li> <li>• Les données démographiques et les caractéristiques de la pathologie dans le groupe de FP familiale étaient similaires à celles du groupe de FPI sporadique, à l'exception d'un âge au diagnostic significativement plus bas</li> <li>• Les schémas radiologiques variaient entre PIC/PIC possible, pneumopathie interstitielle non spécifique/pneumopathie interstitielle non spécifique possible, et non classifiable</li> <li>• L'analyse du séquençage <i>SFTPC</i> a identifié des mutations chez 5 sur 20 patients avec une FP familiale.</li> <li>• La mutation I73T a été détectée chez 3 patients : FPF9, FPF18, et FPF20 ; cependant les haplotypes des porteurs de l'allèle I73T étaient différents dans chaque famille</li> <li>• Aucune mutation présente pour le reste des patients avec une PID sporadique ou pour les sujets contrôles sains</li> <li>• Le séquençage des exons du gène <i>ABCA3</i> chez les patients avec une FP familiale et avec une mutation <i>SFTPC</i> a montré 2 substitutions aminoacides : S1262G et R288K. Tous les variants <i>ABCA3</i> étaient aussi présents chez les sujets contrôle avec une fréquence d'allèle de moins de 0,02</li> <li>• Chez les patients avec FP familiale et les membres de la famille avec une mutation <i>SFTPC</i>, l'âge à laquelle la pathologie a fait son apparition variait de 1 à 72 ans</li> <li>• Les porteurs de mutation FPF7, FPF9, FPF10, et FPF18 ont montré des caractéristiques de PIC sur les échantillons de biopsie</li> <li>• Tous les porteurs de mutation ont montré une TDM haute résolution qui n'était pas classifiable et non caractéristique d'une FPI. Cependant, il y avait des similarités remarquables avec la présence d'un épaississement septal nodulaire, des kystes multiples entre 5 et 30 mm ainsi qu'en verre dépoli et/ou une atteinte pulmonaire diffuse</li> </ul>

					<p>&gt;&gt;La présence de pathologies pulmonaires pédiatriques chez des familles avec des adultes atteints de FP familiale pourrait désormais être une caractéristique de familles porteuses de mutations <i>SFTPC</i></p> <p>&gt;&gt;L'une des premières études à révéler une contribution possible des mutations <i>SFTPC</i> au développement de la pathologie au sein d'une cohorte de patients adultes atteints de FP familiale et a trouvé 5 patients sur 20 porteurs d'une mutation</p> <p>&gt;&gt;Le rôle des variations <i>ABCA3</i> ne peut être clairement défini via cette étude. Cependant, l'absence de cette variation chez les enfants affectés montre que ce n'est pas le seul modificateur de l'expression de la pathologie</p> <p>&gt;&gt;Les adultes porteurs de mutation <i>SFTPC</i> présentaient des caractéristiques histopathologiques de PIC, et non classifiables, mais avec des images au TDM montrant des changements cystiques pulmonaires. Ceci pourrait aider à identifier ce groupe de patients en particulier pour des analyses de mutation <i>SFTPC</i></p>
--	--	--	--	--	--

## 2.8 Conseil génétique : mutation télomérase

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (<i>TERT</i>) mutations. PLoS One. 2010;5(5):e10680.(16)</p> <p>PMID : 20502709</p> <p>Etats-unis</p>	<p>Étudier la relation entre la longueur des télomères et le phénotype de la FPI chez plusieurs familles avec des mutations hétérozygotes <i>TERT</i></p>	<p>Évaluation en rétrospectif des dossiers médicaux des patients (données cliniques, radiologiques et histologiques). L'ADN génomique isolée des leucocytes circulants a été utilisée pour mesurer la longueur des télomères avec un test de PCR quantitative</p>	<p>134 individus atteints de FPI et ayant une mutation hétérozygote du gène <i>TERT</i>. Les patients sont issus de 21 familles non apparentées</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 21 familles ont été identifiées avec des mutations hétérozygotes pour le gène <i>TERT</i></li> <li>• Parmi les 106 sujets non apparentés avec une FP familiale, 19 (18 %) avaient une mutation <i>TERT</i> hétérozygote</li> <li>• Toutes les nouvelles mutations (R631Q, R671W, V867M, H925Q, R951W et G1063S) n'ont pas été identifiées précédemment et ont démontré une réduction de l'activité télomérase <i>in vitro</i></li> <li>• 90 % des sujets porteurs de mutations se sont décrits comme appartenant à une ethnicité de « blancs »</li> <li>• Chaque sujet a complété un questionnaire médical : 40 % des porteurs de mutation sont atteints de FP et presque la moitié a reporté une des pathologies pulmonaires suivantes : FP, apnées obstructives du sommeil, maladie pulmonaire obstructive chronique, asthme, ou antécédent de pneumothorax</li> <li>• Les sujets porteurs de mutation du gène <i>TERT</i> avaient des télomères significativement plus courts que les sujets sains non apparentés</li> <li>• Pas de différence entre la longueur des télomères de la population référente et les conjoints non apparentés. Cependant, la longueur moyenne des télomères des membres de la famille apparentés sans mutation du gène <i>TERT</i> était significativement plus courte que celle de la population référente</li> <li>• La longueur des télomères des enfants ayant hérité de la mutation du gène <i>TERT</i> était plus courte si l'allèle mutant était transmis par le père plutôt que par la mère, et ce, même après ajustement du sexe de l'enfant (<math>p=0,01</math>)</li> <li>• Aucun sujet porteur de mutation du gène <i>TERT</i> n'a été diagnostiqué avec une FP avant l'âge de 40 ans</li> <li>• Pour la plupart des porteurs de la mutation du gène <i>TERT</i>, la cause du décès était en lien avec une insuffisance respiratoire. En moyenne, l'espérance de vie des sujets porteurs de la mutation du gène <i>TERT</i> avec</li> </ul>

						<p>une FPI était de 3 ans à partir du moment où le diagnostic est posé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le statut hétérozygote de la mutation du gène <i>TERT</i> prédit des signes cliniques de FP progressive reflétant l'évolution clinique de la FPI</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Les mutations du gène <i>TERT</i> sont les défauts moléculaires les plus fréquents retrouvés chez les patients avec une forme autosomique dominante de la FP</b></p> <p><b>&gt;&gt;Cette pathologie peut être considérée comme étant une téloméropathie, caractérisée par des longueurs courtes de télomères</b></p> <p><b>&gt;&gt;Dans cette étude, 40 % des 134 individus porteurs de mutation du gène <i>TERT</i> et avec un âge moyen de 51 ans, avaient un diagnostic de FP. Tous appartenaient à l'ethnicité blanche ou hispanique</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les membres d'une même famille qui n'héritent pas de la mutation du gène <i>TERT</i> ont des longueurs de télomère plus courtes que les sujets contrôles, ce qui démontre un héritage épigénétique d'une longueur de télomère parental réduite</b></p>
<p>Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Yilmaz C, Brewington C, Wang R, Xing C, et al. Subclinical lung disease, macrocytosis, and premature graying in kindreds with telomerase (<i>TERT</i>) mutations. <i>Chest</i>. 2011;140(3):753-63.(17)</p> <p>PMID : 21349926</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Identifier les phénotypes associés aux mutations du gène <i>TERT</i></p>	<p>Analyse et comparaison de paramètres pulmonaires, sanguins, cutanés et osseux chez un groupe de patients porteurs d'une mutation hétérozygote du gène <i>TERT</i> avec un groupe de membres de leurs familles n'ayant pas hérité de la mutation de ce gène</p>	<p>20 patients porteurs de mutations hétérozygotes du gène <i>TERT</i> et 20 membres de leurs familles, non porteurs de mutations pour ce gène</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>La longueur des télomères était significativement plus courte chez les sujets porteurs de la mutation que chez les sujets non porteurs : la longueur des télomères des sujets porteurs était <math>\leq 50^{\text{ème}}</math> percentile ; 80 % des porteurs avaient une longueur de <math>\leq 10^{\text{ème}}</math> percentile</li> <li>La longueur des télomères des sujets non porteurs de la mutation était significativement plus courte que chez les contrôles mais pas au même degré que pour les porteurs de la mutation</li> <li>Les 3 sujets porteurs de la mutation du gène <i>TERT</i> avec une FPI, avaient des volumes pulmonaires plus bas ainsi qu'une DLco considérablement réduite au repos comparativement aux sujets non porteurs</li> <li>65 % des sujets non porteurs ont été classés comme n'ayant pas de réticulation (groupe 1), contre 21 % pour les porteurs asymptomatiques</li> <li>4 sujets porteurs de mutation ont présenté des résultats compatibles avec une PIC (groupe 4), comprenant 3 avec une FPI connue et un homme âgé de 55 ans porteur sain.</li> </ul>



						<p>Aucun sujet non porteur n'a montré de caractéristique d'une PIC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les sujets porteurs de mutation du gène <i>TERT</i> avaient un taux d'hématies significativement plus bas ; le volume moyen corpusculaire et la concentration moyenne corpusculaire en hémoglobine étaient significativement plus élevées chez les sujets porteurs que chez les non porteurs (pas de passé avec consommation d'alcool abusif ou déficit en folate ou vitamine B12, ou un dysfonctionnement de la thyroïde chez les porteurs qui pourrait expliquer cette moyenne élevée de volume corpusculaire)</li> <li>• Les sujets porteurs ont témoigné d'une canitie à un âge plus avancé que les non porteurs</li> <li>• Une association inverse a été retrouvée entre la longueur de télomère et le volume corpusculaire et le volume total pulmonaire pathologique.</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Les porteurs de mutation du gène <i>TERT</i> ont montré un nombre de « RBC » et de plaquette bas, un volume corpusculaire et une concentration moyenne corpusculaire en hémoglobine élevée, et une canitie précoce</b></p> <p><b>&gt;&gt;Il y a un overlap entre les porteurs sains et les non porteurs concernant la DLco et les réticulations radiographiques</b></p> <p><b>&gt;&gt;Aucun de ces 2 paramètres cliniques ne peut prédire de façon certaine les mutations du gène <i>TERT</i> ; des études longitudinales sont donc nécessaires afin de déterminer si ce sont des endophénotypes utiles</b></p> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats suggèrent que la macrocytose sans anémie ou réticulocyte serait un résultat préclinique précoce et la longueur réduite des télomères serait le prédicteur le plus puissant de la mutation du gène <i>TERT</i></b></p> <p><b>&gt;&gt;Complexité du conseil en génétique dans l'ère d'aujourd'hui en termes de médecine génomique personnalisée et de tests génétiques disponibles</b></p> <p><b>&gt;&gt;Chez les porteurs de mutation du gène <i>TERT</i>, la</b></p>
--	--	--	--	--	--	--

						<p>connaissance d'un risque génétique hérité peut entraîner une modification de leur environnement et l'éviction d'expositions fibrogéniques</p> <p>&gt;&gt;À ce jour, il est impossible de savoir si le diagnostic génétique ou la détection de phénotypes précliniques peuvent prédire le pronostic ou la réponse à des interventions pharmaceutiques</p>
--	--	--	--	--	--	---

## 2.9 Mutation de télomérase et transplantation pulmonaire

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Newton CA, Kozlitina J, Lines JR, Kaza V, Torres F, Garcia CK. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post-lung transplantation survival. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2017;36(8):845-853</p> <p>PMID : 28262440; PMCID : PMC5515686</p> <p><i>Etats-Unis</i></p>	<p>Étudier l'évolution de la transplantation pulmonaire chez les patients présentant une fibrose pulmonaire associée à une mutation d'un gène associé aux télomères</p>	<p>Étude observationnelle rétrospective</p>	<p>Patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire entre janvier 2007 et décembre 2014</p>		<p>Survie globale post-transplantation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Environ 32 % des sujets avaient une longueur de télomères inférieure au 10e centile. La longueur des télomères &lt; 10e percentile était indépendamment associée à une plus mauvaise survie (hazard ratio 10,9, intervalle de confiance à 95 % 2,7-44,8, p = 0,001).</li> <li>• La longueur des télomères &lt; 10e percentile était également associée de manière indépendante à un délai plus court avant l'apparition d'un dysfonctionnement chronique de l'allogreffe pulmonaire (hazard ratio 6,3, intervalle de confiance à 95 % 2,0-20,0, p = 0,002).</li> <li>• Un dysfonctionnement primaire du greffon de grade 3 est survenu plus fréquemment dans le groupe &lt; 10e centile par rapport au groupe ≥ 10e centile (28 % contre 7 % ; p = 0,034). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes d'incidence de rejet cellulaire aigu, de cytopénies, d'infection ou de dysfonctionnement rénal.</li> </ul> <p><b>Conclusions : la longueur des télomères &lt; 10e centile était associée à une plus mauvaise survie et à un délai plus court avant l'apparition d'un dysfonctionnement chronique de l'allogreffe pulmonaire et représente donc un biomarqueur qui peut aider à la stratification du risque des patients atteints de fibrose pulmonaire</b></p>
<p>Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. <i>Lancet Respir Med.</i></p>	<p>Rechercher l'impact de la longueur des télomères sur la survie globale chez les patients atteints de FPI</p>	<p>Étude de cohortes observationnelles de patients atteints de FPI (3 cohortes : Dallas, Chicago, San Francisco). Des échantillons d'ADN génomique provenant de contrôles sains non apparentés ont été recueillis (les conjoints des patients ont également été inscrits en tant que témoins). Les longueurs des télomères ont</p>	<p>Patients atteints de FPI, des contrôles non apparentés ainsi que les conjoints des patients (contrôles)</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 370 patients dans la cohorte de Dallas (149 avec une FPI) ; 139 patients atteints de FPI dans la cohorte de Chicago, et 54 patients atteints de FPI de San Francisco</li> <li>• 25 % de la cohorte FPI de Dallas avait une longueur moyenne de télomère de ≤10<sup>ème</sup> percentile par rapport aux contrôles. Parmi ces 25 %, les régions codantes des gènes <i>TERT</i> et <i>TERC</i> ont été séquencées : 4 individus avaient des variants rares du gène <i>TERT</i> (sur 40 individus) ce qui représente 2,6 % des patients atteints de FPI de la cohorte de Dallas</li> <li>• Après ajustement pour l'âge, le sexe masculin, la CVF</li> </ul>

<p>2014;2(7):557-65.(19)</p> <p>PMID : 24948432</p> <p><i>Etats-unis</i></p>		<p>été mesurées lors de l'évaluation initiale à l'inscription. Le critère d'évaluation principal était la survie sans greffe</p>			<p>% et la DLco %, la longueur des télomères était toujours un prédicteur du temps de survie des patients atteints de FPI et non transplantés</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une analyse de sensibilité a été réalisée afin d'éviter les biais quant au fait de considérer la transplantation pulmonaire comme un événement équivalent au décès : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Une forte incidence de transplantation pulmonaire a été retrouvée au sein de la cohorte de Dallas (25 %)</li> <li>○ La longueur des télomères restait un prédicteur significatif de survie pour les cohortes FPI de Chicago et de San Francisco</li> <li>○ L'incidence de la transplantation était de 8 % au sein de la cohorte de Chicago et de 13 % pour la cohorte de San Francisco</li> </ul> </li> <li>• Afin de déterminer la contribution de la longueur des télomères dans la prédiction du risque de mortalité chez les sujets atteints de FPI, le « c-index » a été calculé pour des modèles de prédiction incluant et excluant la longueur des télomères : pour les deux modèles de prédiction de risque clinique, le « c-index » était significativement plus élevé avec l'inclusion de la longueur des télomères pour les cohortes FPI de Chicago et de San Francisco. De même, le « c-index » était significativement plus élevé avec l'inclusion de la longueur des télomères pour les cohortes FPI combinées</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Cette étude met en évidence une association indépendante entre la longueur des télomères et la survie des patients atteints de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;La longueur moyenne des télomères des sujets atteints de FPI et des patients non atteints de FPI était significativement plus courte que celle des sujets contrôles</b></p> <p><b>&gt;&gt;La longueur des télomères serait donc un prédicteur de survie mais seulement pour les patients atteints de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les données obtenues des patients avec une FP familiale due à des mutations de la télomérase,</b></p>
--	--	--	--	--	--

					<p>suggèrent que la longueur réduite des télomères précède le développement de pathologies pulmonaires</p> <p>&gt;&gt;Le degré de réduction des télomères chez les patients atteints de FPI dans la cohorte de Dallas est similaire à celui retrouvé chez les patients non atteints de FPI et ce, même après ajustement pour l'âge, le sexe masculin, et l'ethnicité. Cependant, le manque d'association entre la longueur des télomères et la survie chez les patients non-FPI et atteints de PID, suggère que d'autres facteurs comme la durée d'une exposition environnementale fibrogénique ou la sévérité d'une maladie du tissu conjonctif sous-jacente, pourrait jouer un rôle majeur dans la progression de la pathologie et la survie chez les patients non-FPI atteints de PID</p> <p>&gt;&gt;La longueur réduite des télomères est associée à la pathogenèse de la FPI, à sa progression et à une survie réduite.</p> <p>&gt;&gt;La longueur des télomères pourrait être utilisée en complément d'autres biomarqueurs pour permettre une meilleure stratification du risque</p>
--	--	--	--	--	--

## 2.10 La discussion multidisciplinaire (DMD)

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Walsh SL, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. <i>Lancet Respir Med.</i> 2016;4(7):557-65.(20)</p> <p>PMID : 27180021</p> <p>Royaume-unis Italie France Portugal Pays-bas Danemark Japan Etats-unis</p>	<p>Évaluer l'accord inter-multidisciplinaire pour le diagnostic de la PID</p>	<p>Étude multicentrique portant sur l'évaluation des dossiers médicaux des patients vus par l'équipe en charge des PID et pour lesquels une RCP a eu lieu. Les dossiers ont été évalués par des pneumologues, radiologues et pathologistes de sept pays sur différentes périodes</p>	<p>70 patients atteints de PID</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 patients sur 70 (19 %) avaient un diagnostic de maladie du tissu conjonctif</li> <li>• 22 patients (31 %) ont eu une biopsie pulmonaire</li> <li>• Les cliniciens, radiologistes, pathologistes, et l'équipe multidisciplinaire, ont posé les diagnostics entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 15 octobre 2015</li> <li>• L'accord inter-multidisciplinaire global pour le diagnostic de 1<sup>er</sup> choix était modéré</li> <li>• L'accord inter-multidisciplinaire concernant un diagnostic de FPI de 1<sup>er</sup> choix ou de maladie du tissu conjonctif liée à une PID, était bon. Pour un premier choix de diagnostic de pneumopathie interstitielle idiopathique non spécifique, cet accord était juste</li> <li>• Au sein du sous-groupe de patients chez qui une biopsie pulmonaire a été faite, l'accord inter-multidisciplinaire global pour le diagnostic était modéré. Pour ces patients, l'accord inter-multidisciplinaire pour le diagnostic de 1<sup>er</sup> choix de la FPI, des maladies du tissu conjonctif en lien avec les PID, et des pneumopathies d'hypersensibilité, était meilleur que les 1<sup>ers</sup> choix de diagnostic pour tous les patients</li> <li>• L'accord inter-multidisciplinaire sur la probabilité de diagnostic de FPI et des maladies du tissu conjonctif en lien avec les PID était bon, mais modéré pour les pneumopathies interstitielles idiopathiques non spécifiques</li> <li>• Au sein du sous-groupe, l'analyse de l'accord inter-multidisciplinaire sur l'estimation de la probabilité de diagnostic de FPI chez les patients sans biopsie pulmonaire était bonne</li> <li>• L'accord inter-multidisciplinaire global entre les cliniciens pour les diagnostics de 1<sup>er</sup> choix était modéré ; cet accord était juste entre les radiologistes et pathologistes</li> <li>• L'accord entre les cliniciens sur la probabilité d'un diagnostic de FPI ou d'une maladie du tissu conjonctif</li> </ul>

					<p>en lien avec une PID était plus fort que l'accord sur la probabilité d'un diagnostic de pneumopathie interstitielle idiopathique non spécifique ou de pneumopathie d'hypersensibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'accord entre les radiologistes et les pathologistes était plus fort pour la probabilité d'un diagnostic de FPI comparativement à l'accord sur la probabilité d'un diagnostic de maladie du tissu conjonctif en lien avec une PID, d'une pneumopathie interstitielle idiopathique non spécifique, ou d'une PHS</li> <li>• Des diagnostics de FPI avec un niveau de confiance élevé ont été retrouvés chez 68 cas sur 88 (77 %) par l'équipe multidisciplinaire ; 62 cas sur 96 (65 %) par les cliniciens, et 57 cas sur 86 (66 %) par les radiologistes</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;L'accord entre les membres de l'équipe multidisciplinaire concernant le diagnostic de PID est acceptable et bon pour un diagnostic de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les membres de l'équipe multidisciplinaire ont posé des diagnostics de FPI avec un niveau de confiance plus élevé et de manière plus fréquente que l'ont fait les cliniciens et radiologistes</b></p> <p><b>&gt;&gt;L'accord de l'équipe multidisciplinaire concernant le diagnostic de la pneumopathie d'hypersensibilité est faible, ce qui met en évidence le besoin urgent d'établir des recommandations standards pour le diagnostic de cette pathologie</b></p>
--	--	--	--	--	---

## 3 Pronostic

### 3.1 Éléments pronostiques

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<p>Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(4):431-40.(21)</p> <p>PMID : 20935110</p> <p>Etats-unis</p>	<p>Examiner et résumer les données actuelles sur l'évolution clinique, les procédures individuelles et la survie ainsi que les modèles de prédiction clinique proposés dans la FPI</p>	<p>Non</p>		<p>Patients atteints de FPI</p>		<p><b>1. Evolution clinique de la FPI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La progression de la FPI peut prendre des formes cliniques différentes telles que : la détérioration physiologique lente avec aggravation de la sévérité de dyspnée ; la détérioration rapide et progression jusqu'au décès ; des périodes de stabilité intercalées avec des périodes de déclin respiratoires aigus se manifestant parfois par des hospitalisations pour des arrêts respiratoires</li> </ul> <p><b>2. Causes du décès</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le taux de mortalité augmente avec l'âge et est significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Il présente des variations saisonnières avec les taux de mortalité les plus élevés survenant en hiver et ce, même en excluant les infections</li> <li>Dans des études ayant utilisées les nouveaux critères de diagnostic de la FPI, seulement 20 à 30 % des sujets étaient vivants 5 ans après le diagnostic</li> <li>La plupart des décès ont eu lieu en conséquence de la progression de la FP plutôt qu'aux conditions de comorbidités</li> <li>Les hospitalisations fréquentes pour des problèmes respiratoires sont des événements communs et souvent associés au décès</li> <li>Parmi les patients dont le décès était en lien avec la FPI, la plupart ont eu des détériorations subaiguës précédentes leur décès</li> <li>Les cardiopathies ischémiques, les insuffisances cardiaques, les carcinomes bronchogéniques, les infections, et les embolies pulmonaires sont souvent des causes importantes de mortalité chez les patients atteints de FPI</li> </ul> <p><b>3. Prédicteurs individuels de survie dans la FPI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De nombreuses variables cliniques individuelles ont un rôle de prédicteur de survie chez les patients atteints de FPI : les prédicteurs cliniques, les prédicteurs radiographiques, les prédicteurs physiologiques, les prédicteurs pathologiques, et les prédicteurs biomarqueurs</li> <li>De façon générale, les facteurs associés à une durée survie réduite sont :</li> </ul>



					<p>l'âge, le tabagisme, un IMC bas, des altérations physiologiques sévères, une extension radiologique importante de la pathologie, l'hypertension pulmonaire, l'emphysème, et le cancer bronchogénique</p> <p><b>4. Les modèles de prédiction clinique de la FPI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le score « CRP » est un modèle de prédiction clinique développé pour la FPI. Ce score comprend l'âge, l'usage du tabac, les sorties, la profusion de fibrose et d'hypertension pulmonaire aux radiographies thoraciques, la capacité pulmonaire totale, et la pression partielle de l'oxygène artériel à l'effort</li> <li>• Ce score de « CRP » a déjà été démontré comme étant un prédicteur important de survie dans certaines cohortes mais n'est pas encore utilisé mondialement dans les pratiques cliniques car il manque de validation formelle extérieure et utilise des variables qui ne sont pas mesurées de façon courante dans les pratiques cliniques actuelles</li> <li>• Un modèle clinique composé de 4 prédicteurs (âge, précédentes hospitalisations respiratoires, CVF %, et la CVF sur 24 semaines) a été développé et prédit le risque global d'une mortalité de 1 an</li> </ul> <p><b>5. Challenges et directions futures</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La FPI est une pathologie aggravée avec l'âge et une revue systématique de la littérature a trouvé que l'état de santé général, le niveau d'énergie, et le niveau d'indépendance sont altérés chez les patients atteints de FPI</li> <li>• Les médecins devraient donc faire particulièrement attention aux comorbidités gériatriques et se concentrer sur les techniques de management des symptômes en complément aux thérapies émergentes</li> <li>• Malgré tous les prédicteurs individuels de survie identifiés chez les sujets atteints de FPI, leur utilisation collective pour prédire l'évolution clinique de la pathologie n'est pas encore claire. La CVF serait sûrement le paramètre individuel de pronostic le plus approprié étant donné sa facilité de mesure, sa reproductibilité, et sa capacité à prédire le pronostic de référence et au cours du temps</li> <li>• Un modèle de prédiction serait utile pour la FPI mais est difficile à développer étant donné la faible prévalence de la FPI (besoin de grandes cohortes afin d'assurer la généralisabilité)</li> <li>• Le développement d'un modèle de prédiction clinique pour la FPI nécessiterait une collaboration et coordination continue entre de multiples institutions</li> <li>• Le pronostic individuel de patients pourrait donc être déterminé au mieux par une approche multidisciplinaire en incorporant des informations de plusieurs unités de soins cliniques, en utilisant un modèle de prédiction clinique</li> </ul>
--	--	--	--	--	---

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2011;184(12):1382-9.(22)</p> <p>PMID:21940789</p> <p>Royaume-unis</p>	<p>Évaluer la fiabilité, la validité et la réactivité de la CVF et estimer la différence minimale cliniquement importante (DMCI) chez les patients atteints de FPI</p>	<p>Mesure de la fonction respiratoire lors du dépistage ou de l'inclusion puis à des intervalles de 24 semaines. La fiabilité a été évaluée sur la base de deux corrélations entre la CVF et d'autres mesures de la fonction respiratoire. La réactivité a été évaluée sur la base des variations de la CVF</p>	<p>1156 sujets randomisés, soit placebo soit IFN-<math>\gamma</math>1b dans deux essais cliniques (Protocoles GIPF-001 [n = 330] et GIPF-007 [n= 826]) indépendamment du traitement (placebo [n = 443] ou IFN-<math>\gamma</math>1b [n = 713])</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'âge moyen des participants était de 65 ans et il y avait 70 % d'hommes</li> <li>• La valeur moyenne de référence de la CVF prévue en % était de 70,1 %</li> <li>• Il y avait une variation importante entre les sujets de l'étude concernant les mesures de la fonction physiologique, le statu fonctionnel, la dyspnée et la qualité de vie liée à la santé</li> <li>• La CVF prévue en % paraît avoir une bonne fiabilité chez les patients atteints de FPI</li> <li>• Le coefficient de corrélation intraclasse entre les valeurs de CVF prévue en % lors des visites de dépistage et de référence était de 0,93. Pas de différence de coefficient de corrélation pour les valeurs prévues de CVF en % en fonction de l'âge, ou du sexe</li> <li>• Les corrélations entre la CVF prévue en % et les mesures d'échange de gaz, de statu fonctionnel, de dyspnée, et de qualité de vie liée à la santé étaient généralement faibles</li> <li>• Le déclin de la CVF prévue en % était beaucoup plus important pour les patients avec des déclinés des niveaux de la fonction physiologique, du statu fonctionnel, et de la qualité de vie liée à la santé</li> <li>• La variation de la CVF prévue en % sur les 24 semaines était un élément prédictif de décès</li> <li>• Le risque de décès était de près de 5 fois plus élevé (hasard ratio : 4,78, 95 % IC = 3,12-7,33) chez les patients avec des déclinés absolus de CVF prévue en % de <math>\geq 10</math> % comparativement aux patients ayant des déclinés de la CVF prévue en % de moins de 5 %</li> <li>• L'attribution d'un traitement et le terme d'interaction pour l'attribution d'un traitement et la variation de la CVF prévue en % n'étaient pas des prédicteurs importants de décès</li> <li>• L'estimation de l'erreur standard à la moyenne pour la CVF prévue en %, et pour la différence minimale cliniquement importante (DMCI), était de 3,4</li> <li>• Les patients ayant témoigné d'un statut de leur santé</li> </ul>

					<p>générale « bien meilleur » à la semaine 48 versus au départ, avaient une augmentation de la CVF prévue en % de 2,3 % en moyenne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients ayant décrit leur statut de santé générale comme étant « quelque peu mieux », « inchangé », « quelque peu pire », ou « bien pire » avaient une diminution de la CVF prévue en % (2,1 %, 2,8 % ; 6,5 %, et 6,1 % respectivement)</li> </ul> <p>&gt;&gt;La CVF est une mesure de la fonction pulmonaire et du statut de la pathologie utilisée mondialement chez les patients atteints de FPI. Cependant, les caractéristiques du test de performance de la CVF chez les patients atteints de FPI n'ont pas encore été évaluées de façon formelle. De plus, la DMCI pour la CVF prévue en % chez ces patients est actuellement inconnue</p> <p>&gt;&gt;Les résultats de cette étude suggèrent que la CVF prévue en % est une mesure robuste du statut clinique des patients atteints de FPI</p> <p>&gt;&gt;Une bonne fiabilité a été retrouvée : coefficient de corrélation interclasse de 0,93. La réactivité était un peu mieux avec un coefficient allant de 0,16 à 0,37</p> <p>&gt;&gt;La variation de la CVF prévue en % paraît être un bon prédicteur de mortalité</p> <p>&gt;&gt; Les résultats suggèrent que la DMCI pour la CVF prévue en % se trouve entre 2 % et 6 %</p> <p>&gt;&gt;La DMCI pourrait être un facteur que le clinicien pourrait utiliser pour l'évaluation de la progression de la pathologie et serait utile pour les chercheurs. Les résultats démontrent que la CVF prévue en % est une mesure fiable, valide, et réactive du statut clinique chez les patients atteints de FPI, et qu'un déclin de 2 à 6 % de cette CVF prévue en % représente une légère différence clinique mais importante quand même</p>
Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al.	Evaluer la fiabilité, la validité et la réactivité du TM-6 et estimer la DMCI chez les patients	Les participants de l'étude sont tous les patients ayant complété un TM6 au cours d'un essai clinique évaluant l'interferon	822 patients		<p><b>1. Caractéristiques des patients de l'étude</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'âge moyen à l'inclusion était de 66 ans et 71 % des patients de l'étude étaient des hommes</li> <li>La moyenne de départ de la distance de marche en 6</li> </ul>

<p>Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(9):1231-7.(23)</p> <p>PMID : 21131468</p> <p>Royaume-unis</p>	<p>atteints de FPI</p>	<p>gamma-1b. La distance de marche en 6 minutes et d'autres paramètres ont été mesurés au départ et à des intervalles de 24 semaines en utilisant un protocole standardisé TM-6. Des coefficients de corrélation paramétriques et indépendants de la distribution ont été utilisés pour évaluer la force des relations entre le TM-6 et les mesures de la fonction respiratoire, de la dyspnée et de la qualité de vie liée à l'état de santé</p>			<p>minutes était de 392m</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il y avait des variations importantes entre les patients de l'étude concernant les mesures physiologiques, la dyspnée, et la qualité de vie liée à l'état de santé</li> </ul> <p><b>2. Fiabilité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le TM-6 a montré une bonne fiabilité chez les patients atteints de FPI. Le coefficient de corrélation intraclasse pour la distance de marche de 6 minutes entre la visite de départ et les visites toutes les 24 semaines était de 0,83 pour les personnes n'ayant pas reçu d'oxygène supplémentaire et de 0,82 pour tous les sujets. Le coefficient de corrélation était légèrement plus bas, 0,72, pour les sujets ayant eu besoin d'oxygène supplémentaire</li> <li>Etant donné que la fiabilité est basée sur la présomption de maladie stable entre les mesures proximales, ces patients ne représentent pas des candidats optimaux pour évaluer la fiabilité du test</li> </ul> <p><b>3. Validité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La corrélation entre la distance de marche en 6 minutes et les mesures des fonctions physiologiques, de la dyspnée, et de la qualité de vie liée à l'état de santé, était globalement faible (valeurs absolues de tous les coefficients &lt;0,30, p&lt;0,001)</li> <li>Les patients dans le 5<sup>ème</sup> quintile de la fonction physiologique, de la dyspnée, et de la qualité de vie liée à l'état de santé, avaient globalement de meilleures valeurs de TM-6 comparativement aux autres sujets dans les autres quintiles</li> </ul> <p><b>4. Réactivité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les corrélations entre les variations de la distance de marche en 6 minutes celles des mesures de la fonction physiologique, de la dyspnée et de la qualité de vie liée à l'état de santé étaient globalement faibles (valeurs absolues de tous les coefficients ≤ 0,27, p&lt; 0,001)</li> <li>Le déclin de la distance de marche en 6 min était généralement plus important pour les patients dans le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>nd</sup> quintile de la variation de la fonction physiologique, de la dyspnée, et de la qualité de vie liée à l'état de santé comparativement aux sujets dans le 5<sup>ème</sup> quintile</li> <li>Les valeurs de départ de la distance de marche en 6 min et celles durant la variation des 24 semaines étaient très prédictives de décès pendant la période suivante sur 1 année. Le risque de décès était de plus de 4 fois plus</li> </ul>
--	------------------------	---	--	--	---

					<p>important pour les patients dont le déclin de la distance de marche de 6 minutes était de plus de 50m, et plus de 3 fois plus important pour les patients avec un déclin compris entre 26 et 50m, comparativement aux patients pour qui le déclin était <math>\leq 25m</math></p> <p><b>5. DMCI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'estimation de l'erreur standard à la moyenne pour le TM-6 et la DMCI correspondante était de 45m</li> <li>• L'estimation de la taille de l'effet pour la distance de marche en 6 min était de 0,28, basé sur une variation moyenne de 31m entre la valeur de départ et celle à la visite de la semaine 48</li> <li>• Les valeurs de départ du TM-6 étaient significativement différentes pour les patients hospitalisés ou décédés comparativement aux autres ; la DMCI correspondante était de 24m</li> <li>• Les différences de DMCI entre les patients hospitalisés et ceux non hospitalisés, et les patients décédés et non décédés, étaient de 18m et de 27m respectivement</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Le TM-6 est une mesure de tolérance à l'exercice très utilisée chez les patients atteints de pathologies cardiaques et pulmonaires</b></p> <p><b>&gt;&gt;Sur le point clinique, ce test à des avantages compte tenu de sa sécurité et de son côté pratique. De plus, le test TM-6 étant auto-rythmé, il est mieux toléré et reflète mieux les activités quotidiennes que d'autres tests d'exercice</b></p> <p><b>&gt;&gt;Grâce à ces caractéristiques, le TM-6 représente un outil clinique significatif qui pourrait être bien adapté pour l'évaluation du statut fonctionnel des patients atteints de FPI. Cependant, à ce jour, les études ayant évalué la performance des caractéristiques du TM-6 chez les patients atteints de FPI étaient limitées par une trop petite taille de l'échantillon et ont généralement conduites à des résultats incohérents</b></p> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats montrent que le TM-6 est une mesure fiable, valide, et réactive de la tolérance à l'exercice chez les patients atteints de FPI, et qu'un déclin de 24-45m de la distance marchée en 6 minutes représente une légère différence mais cliniquement importante</b></p>
--	--	--	--	--	---

						<p>&gt;&gt;De plus, cette étude montre que le TM-6 est une mesure cliniquement utile du statut de la maladie et du risque de mortalité, et représente un critère intéressant pour les essais cliniques chez les patients atteints de FPI</p> <p>&gt;&gt;D'autres études basées sur des analyses multivariées sont nécessaires afin d'évaluer la contribution des variations du TM-6 à la précision globale du pronostic chez les patients atteints de FPI</p>
<p>Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(4):459-66.(24)</p> <p>PMID : 21616999</p> <p>Royaume-unis</p>	<p>Développer un système pratique de notation du risque de mortalité pour les patients atteints de FPI</p>	<p>Utilisation du modèle de risques proportionnels de COX et les données des deux essais cliniques afin d'identifier les prédicteurs indépendants de la mortalité à un an chez les patients atteints de FPI. À partir du modèle complet, un modèle clinique abrégé composé uniquement des prédicteurs qui sont facilement et sûrement vérifiés par les cliniciens a été dérivé. Les coefficients bêta pour chaque prédicteur ont ensuite été utilisés pour développer un système pratique de notation du risque de mortalité.</p>	<p>1099 patients provenant de deux essais cliniques</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'âge moyen des participants de l'étude était de 65 ans, 70 % étaient des hommes et 75 % étaient des résidents des Etats-Unis</li> <li>• La valeur moyenne en % de la CVF prédite de départ était de 68, et la valeur prédite en % de la DLco était de 42</li> <li>• Parmi les 1099 patients, 830 ont participé à la visite de la semaine 72 ; la base de données de l'étude comprenait donc un total de 1929 visites de patients</li> <li>• Un total de 152 décès a été reporté dont 98 survenus entre la semaine 24 et la semaine 72 des visites de l'étude. Les autres décès ont eu lieu pendant la période de la semaine 48 après la semaine 72 de la visite de l'étude</li> <li>• Le risque brut de mortalité sur 1 an était 9,7 %</li> <li>• Dans l'analyse multivariées, les prédicteurs statistiquement indépendants de toutes causes de mortalité comprenaient l'âge, des antécédents d'hospitalisation respiratoire, la valeur de la CVF prédite en %, la variation sur 24 semaines de la CVF prédite en %, la valeur de la DLco prédite en %, la variation sur 24 semaines de la valeur de la DLco prédite en % et celle de la qualité de vie liée à l'état de santé</li> <li>• Un modèle clinique restreint incluant 4 facteurs (l'âge, antécédent d'hospitalisation respiratoire, ma CVF prédite en %, et la variation sur 24 semaines de la CVF prédite en %) à été réalisé. Le prédicteur de mortalité le plus significatif était la variation sur 24 semaines de la CVF prédite en %</li> <li>• Le risque de mortalité attendu sur 1 an pour un patient peut être établi en faisant la somme des scores des 4 prédicteurs et en comparant le score total avec le risque attendu de mortalité sur 1 an correspondant</li> </ul> <p>&gt;&gt;Cette étude a permis d'identifier des prédicteurs significatifs de mortalité parmi des patients atteints de FPI</p>

					<p>au sein d'une cohorte, et de développer un système de notation qui pourrait être utilisé facilement dans les pratiques cliniques pour évaluer les risques de mortalité d'un patient sur 1 an</p> <p>&gt;&gt;4 prédicteurs ont été inclus dans le système de notation, chacun d'entre eux pouvant être déterminés facilement et de manière fiable dans un milieu clinique</p> <p>&gt;&gt;Un déclin de la CVF prédite en % de 5 % à 6 mois est associé à deux fois plus de risque de décès dans les 12 mois suivants</p> <p>&gt;&gt;D'autres études utilisant des données de grandes populations de patients atteints de FPI sont nécessaires afin de valider l'applicabilité et la précision de ce système de notation</p>
<p>Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Ann Intern Med.</i> 2012;156(10):684-91.(25)</p> <p>PMID : 22586007</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Développer un système multidimensionnel de classification de pronostic pour les patients atteints de FPI en utilisant des variables cliniques et physiologiques couramment mesurées.</p>	<p>Quatre variables ont été incluses dans le modèle final: sexe, âge et 2 variables de la fonction pulmonaire (CVF et DLco). Un modèle utilisant des prédicteurs continus (calculateur GAP) et un système de pointage simple (indice GAP) a été effectué de manière similaire en dérivation (indice-c de 70,8 et 69,3, respectivement) et en validation (c-index de 69,1 et 68,7, respectivement). Trois étapes (stades I, II et III) ont été identifiées sur la base de l'indice GAP avec une mortalité à 1 an de 6 %, 16 % et 39 %, respectivement. Les modèles GAP étaient similaires dans les visites de suivi groupées (indice-c <math>\geq</math>71,9)</p>	<p>Patients atteints de FPI : 228 patients de l'université de Californie (cohorte de dérivation) et 330 patients de la clinique Mayo et de l'hôpital Morgagni-Pierantoni (cohorte de validation)</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au sein de la cohorte de dérivation, 89 décès et 15 transplantations pulmonaires ont eu lieu. Au sein de la cohorte de validation, il y a eu 186 décès et 20 transplantations pulmonaires</li> <li>• Le temps moyen de suivi dans les études de dérivation et de validation était de 1,7 et 2,4 respectivement</li> <li>• 4 prédicteurs ont été sélectionnés pour le modèle continu (calculateur GAP) : genre, âge, CVF et DLco</li> <li>• L'indice c pour le calculateur GAP était de 70,8 dans la cohorte de dérivation, de 69,1 dans la cohorte de validation, et de 69,5 dans la cohorte combinée</li> <li>• La performance du modèle a également été évalué quelque temps après au cours de l'évolution de la maladie. 974 visites de suivi ont été identifiées chez 325 patients. Au sein de cette cohorte, l'indice c était de 71,9 pour le calculateur de GAP et de 72,3 pour l'indice GAP</li> </ul> <p>&gt;&gt;Le système de classification, l'index GAP multidimensionnel, et le calculateur GAP ont été développés et validés pour prédire la mortalité dans la FPI</p> <p>&gt;&gt;Proposition d'utiliser l'index GAP et le système de classification en tant que méthode simple de « dépistage » de risque pour les patients atteints de FPI, et d'utiliser le calculateur GAP pour certains patients chez qui une estimation plus précise du risque pourrait changer la prise</p>

						<p><b>en charge</b></p> <p>&gt;&gt;L'index GA, le système de classification et le calculateur GAP sont complémentaires et auraient une incidence pour la recherche et la pratique clinique</p> <p>&gt;&gt;D'autres modèles comprenant des variables plus complexes (ex : aspects radiologiques et biomarqueurs) et des mesures longitudinales (ex : variations de la CVF et de la DLco) devraient être évalués en comparaison à ce modèle simple avant d'être incorporés dans les pratiques cliniques</p>
<p>Jouneau S, Crestani B, Thibault R, Lederlin M, Vernhet L, Valenzuela C, Wijsenbeek M, Kreuter M, Stansen W, Quaresma M, Cottin V. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respir Res.</i> 2020 25;21(1):312.</p> <p>PMID: 33239000</p> <p>France</p>	<p>Déterminer si l'index de masse corporelle (IMC) initial ou la perte de poids sur 52 semaines était associée à une baisse de la CVF, ou influençait l'effet du nintédanib, chez les patients atteints de FPI.</p>	<p>Analyse post-hoc des données agrégées de deux essais thérapeutiques de phase III.</p>	<p>Patients atteints de FPI inclus dans les deux essais thérapeutiques de phase III par nintédanib versus placebo.</p>		<p>Déclin annualisé de la CVF</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le groupe placebo, le taux moyen de déclin de la CVF sur 52 semaines était numériquement plus élevé chez les patients avec un IMC de base inférieur (- 283,3 [SE 22,4], - 207,9 [20,9] et - 104,5 [21,4] chez les patients avec un IMC &lt; 25 kg/ m<sup>2</sup>, ≥25 à &lt; 30 kg/m<sup>2</sup> et ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, respectivement).</li> <li>• Le nintédanib a réduit le taux de déclin de la CVF par rapport au placebo dans tous les sous-groupes en fonction de l'IMC, avec un effet de traitement cohérent dans tous les sous-groupes (interaction p = 0,31).</li> <li>• Dans le groupe placebo, le taux moyen de déclin de la CVF était numériquement plus élevé chez les patients avec une perte de poids &gt; 5 % à 5 % sur 52 semaines (- 312,7 [SE 32,2] versus - 199,5 [SE 14,4] mL/an).</li> <li>• Le nintédanib a réduit le taux de déclin de la CVF par rapport au placebo dans les deux sous-groupes en fonction de la perte de poids, avec un effet thérapeutique plus important chez les patients ayant une perte de poids &gt; 5 % (interaction p = 0,0008).</li> <li>• Le profil des événements indésirables du nintédanib était similaire dans tous les sous-groupes.</li> </ul> <p><b>Conclusions : chez les patients atteints de FPI, un IMC inférieur et une perte de poids peuvent être associés à une baisse plus rapide de la CVF. Le nintédanib réduit le taux de déclin de la CVF à la fois chez les patients qui perdent du poids sous traitement et chez ceux qui ne le font pas.</b></p>



## 3.2 La CVF est liée au pronostic

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<p>Wells AU. Forced vital capacity as a primary end point in idiopathic pulmonary fibrosis treatment trials: making a silk purse from a sow's ear. Thorax. 2013;68(4):309-10.(26)</p> <p>PMID : 23019257</p> <p>Royaume-unis</p>	<p>Identifier selon la littérature la CVF en tant que critère d'évaluation principal dans les essais thérapeutiques de la FPI</p>	<p>Non</p>		<p>Articles traitants des valeurs de la CVF chez les patients atteints de FPI et les PID</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les essais thérapeutiques de la FPI, il y a un besoin urgent d'un critère d'évaluation principal. Un consensus européen a établi que la mortalité n'était pas un critère d'évaluation principal pratique afin de montrer les effets bénéfiques des traitements dans la FPI. La CVF a démontré dans plusieurs études sa capacité à prédire la mortalité dans la FPI et peut donc être présentée comme le meilleur marqueur de progression de maladie chronique. La CVF est désormais le critère d'évaluation principal préféré pour le traitement de la FPI, bien que n'étant pas un substitut prouvé pour la mortalité</li> <li>• Dans les études pharmaceutiques, la variation de la CVF est analysée en tant que variable continue, ou par un seuil de variation désigné en tant que « significatif » et quantifiant le temps du déclin de la FCV. Les analyses de variation continue sont plus sensibles. Cependant, la variation des seuils de la CVF présente de nombreux avantages théoriques. Chez certains patients, la progressions de la FPI survient pas à pas et n'est pas forcément enregistrée par une évaluation de la variation de la CVF en tant que variable continue</li> <li>• L'absence de consensus sur la variation optimale du seuil de la CVF dans la FPI a fait naître des études pour comparer la valeur de pronostic de seuils candidats. En 2000, une variation significative de la CVF dans la FPI était désignée comme étant de 10 % par rapport au départ, mais ce n'était pas clair s'il s'agissait d'une variation relative ou absolue. En 2011, dans les recommandations de ATS /ERS/JRS/ALAT pour la FPI, il a été conclu qu'un déclin relatif de 10 % comparé aux valeurs absolues de départ était une preuve de progression de la maladie. Le désavantage de la variation absolue du seuil est que, par exemple, une variation absolue de 10 % est un déclin relativement faible dans les maladies bénignes, ou quand un emphysème coexiste avec une FPI, mais représente une progression dévastatrice dans des maladies plus graves. Les résultats de ces études concluent que les recommandations actuelles concernant la variation de la CVF devraient être prisent en compte dans l'évaluation des thérapies FPI</li> <li>• Un déclin relatif de la CVF de 10 % n'est pas un indicateur d'une variation clinique significative mais montre seulement la vraie progression de la maladie contrairement au facteur confondant par la mesure de la variation. L'utilisation de ce seuil pour évaluer la signification clinique des effets de traitements au sein d'une cohorte n'est donc pas logique et fait preuve de non-sens</li> <li>• En réalité, la différence clinique minimale de CVF au sein d'une cohorte se</li> </ul>

						<p>trouverait entre 3 % et 6 %</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pour 10 patients avec un déclin de 5 %-10 %, seulement 2 ou 3 sont peut-être correctement catégorisés ayant une maladie stable, mais pour 7 ou 8 patients, une déclaration type « faux négative » de déclin est établie</li><li>• Besoin d'une deuxième variable afin de savoir si une diminution de la CVF entre 5 %-10 % chez un patient représente un vrai déclin cliniquement parlant</li></ul>
--	--	--	--	--	--	--

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2010;35(4):830-6.(27)</p> <p>PMID : 19840957</p> <p>Royaume-unis</p>	<p>Répondre à l'hypothèse : une modification marginale des paramètres de la fonction respiratoire permettrait de prédire la survie et d'utiliser un signal plus sensible dans la prise de décision clinique et des essais thérapeutiques.</p> <p>Déterminer la signification pronostique de la variation marginale relative de la CVF et de la DLco à 6 mois chez les patients atteints de FPI et de pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP)</p>	<p>Patients atteints de FPI ou de NSIP selon les critères histologiques et diagnostiques d'ATS/ERS. Les patients sans tests pulmonaires fonctionnels étaient exclus. Plusieurs analyses ont été conduites telles que des analyses de survie, de mortalité, de survie sans progression puis comparées entre les différents groupes.</p>	<p>Patients atteints de FPI et de NSIP</p>			<p><b>1. Caractéristiques démographiques et facteurs déterminants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients atteints de FPI étaient plus âgés, plus souvent des hommes et des fumeurs ou ex-fumeurs</li> <li>La mortalité était plus importante chez les sujets atteints de FPI que chez les sujets atteints de pneumopathies interstitielles fibrotiques non spécifiques</li> </ul> <p><b>2. Prévalence des déclin de la DLco et de la CVF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les déclin de DLco et de CVF à 6 mois étaient plus prévalents chez les sujets atteints de FPI que chez les sujets atteints de pneumopathies interstitielles fibrotiques non spécifiques</li> <li>Une partie importante de patients atteints de FPI avait soit un déclin significatif soit marginal (DLco 55 % ; CVF 49 %)</li> <li>Pour les patients atteints de pneumopathies interstitielles fibrotiques non spécifiques, seulement quelques-uns avaient un déclin marginal : 24 % avec un déclin de DLco significatif ou marginal, et 28 % pour la CVF</li> </ul> <p><b>3. Mortalité liée aux évolutions des tests pulmonaires fonctionnels</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La mortalité a été comparée entre les sous-groupes de patients avec un déclin significatif, un déclin marginal, et une stabilisation de la maladie</li> <li>La survie moyenne était de : <ul style="list-style-type: none"> <li>29 mois chez les patients avec une stabilisation de la maladie ou avec une amélioration de l'évolution de la CVF à 6 mois</li> <li>14 mois chez les patients avec un déclin marginal de la CVF à 6 mois</li> <li>7 mois chez les patients avec un déclin significatif de la CVF à 6 mois</li> </ul> </li> <li>Chez les patients atteints de FPI, la mortalité était plus importante avec un déclin marginal de la CVF et un déclin significatif de la CVF comparativement aux patients avec une stabilisation de la maladie</li> <li>Pas de différence de mortalité entre les patients avec un déclin marginal de la CVF et les patients avec un déclin significatif de la CVF</li> <li>Un déclin marginal de DLco n'était pas associé avec une augmentation de la mortalité chez les patients de FPI. De même,</li> </ul>

					<p>un déclin marginal des tests fonctionnels pulmonaires (à la fois pour la CVF et pour la DLco) n'était pas associé avec une augmentation de la mortalité chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles fibrotiques non spécifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un déclin significatif de la DLco et de la CVF était prédictif d'une augmentation de la mortalité dans les 2 cohortes</li> <li>• Au sein de la cohorte combinée (n=156), un déclin marginal de la CVF était associé avec de faibles résultats, à la fois chez les 71 patients avec une stabilisation de la maladie et chez les 85 patients avec une maladie moins sévère</li> </ul> <p><b>4. Survie sans progression chez les patients atteints de FPI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La survie sans progression était plus importante chez les patients avec une stabilisation de la maladie et chez les patients avec un déclin de la CVF de 5-10 % comparativement aux patients avec un déclin significatif de la CVF</li> <li>• En comparant avec les patients ayant une stabilisation de la maladie, les patients avec un déclin de CVF de 5-10 % avaient une réduction marginale de survie sans progression, et ceci est devenu statistiquement significatif après ajustement pour la DLco de départ et pour l'indice physiologique composite</li> <li>• Des analyses parallèles de l'évolution de la DLco chez les patients atteints de FPI n'ont révélées aucune différence de survie sans progression entre les patients avec une stabilisation de la maladie et ceux avec un déclin marginal de la DLco</li> </ul> <p><b>5. Valeurs seuil</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des seuils de 3 % et 7 % de variation marginale ont été évalués pour le déclin de la CVF chez les patients atteints de FPI : la signification du pronostic avec les seuils de 4, 5 et 6 % était similaire. Un seuil de 3 ou 7 % n'était pas discriminatoire</li> <li>• La variation marginale a montré des avantages pour prédire la mortalité sur 2 ans contrairement à la variation significative (mais sensibilité de 37 à 65 % et spécificité de 85 à 72 %)</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Les déclin marginaux (5-10 %) de la CVF à 6 mois sont associés avec une augmentation de la mortalité chez les patients atteints de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;La faible prévalence de la variation marginale de la CVF chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles fibrotiques non spécifiques ne permet pas de mettre en évidence un lien entre la variation marginale et le résultat pour cette pathologie</b></p>
--	--	--	--	--	---

					<p>&gt;&gt;Un déclin de la CVF de 5-10 % peut représenter soit une variation dans la technique de mesure soit la progression de la maladie</p> <p>&gt;&gt;Les réductions marginales de la CVF offrent un support important pour la progression vraie de la maladie dans un contexte de détérioration symptomatique ou de changement équivoque à la radiographie thoracique</p> <p>&gt;&gt;Les variations marginales à courts termes de la CVF prédisent un résultat faible chez les patients atteints de FPI</p> <p>&gt;&gt;Ces résultats sont importants pour les prises de décisions cliniques et le recrutement dans les essais cliniques thérapeutiques</p>
<p>Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Thorax</i>. 2012;67(5):407-11.(28)</p> <p>PMID : 22426899</p> <p><i>Italie</i></p>	<p>Confirmer ou infirmer si la méthode de calcul du déclin de la CVF (variation relative vs variation absolue) influe sur sa fréquence ou sa capacité à prédire la mortalité</p>	<p>Des patients atteints de FPI venant de 2 cohortes prospectives et ayant une CVF de référence et un suivi de 12 mois ont été inclus. Une baisse de <math>\geq 10</math> % de la CVF par rapport aux valeurs de référence a été calculée de deux façons : une baisse relative de 10 % (de 60 % prévue à 54 % prévue) et une baisse absolue de 10 % (de 60 % prévue à 50 % prédit). La fréquence d'une baisse de la CVF <math>\geq 10</math> % et sa capacité à prédire la survie sans greffe pendant 2 ans ont été comparées entre ces deux méthodes. Des baisses de la CVF <math>\geq 5</math> % et <math>\geq 15</math> % ont été comparées de la même manière. Les analyses ont été effectuées de façon non ajustées puis ajustées en fonction de l'âge, du sexe, de l'utilisation de l'oxygène,</p>	<p>Patients atteints de FPI</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 142 patients inclus dans la première analyse</li> <li>• L'âge moyen au diagnostic était de 67 ans ; la plupart des patients était des hommes avec des antécédents de tabagisme, et plus de la moitié ont eu une biopsie pulmonaire</li> <li>• La valeur moyenne de la CVF de départ était de 2,7 litres et celle de la DLco était de 12,4ml/min/mmHg</li> <li>• La fréquence d'un déclin de la CVF de <math>\geq 10</math> % sur 12 mois était presque 2 fois plus importante en utilisant la variation relative de la CVF qu'en utilisant la variation absolue de la CVF (30 % vs 18 %, <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Les caractéristiques de départ des patients n'étaient pas différentes en comparant les patients sans un déclin de la CVF de <math>\geq 10</math> % par n'importe quelle méthode (<math>n=99</math>) ; les patients avec un déclin de la CVF de <math>\geq 10</math> % seulement par la méthode relative (<math>n=17</math>) ; et les patients avec un déclin par les deux méthodes (<math>n=26</math>)</li> <li>• La valeur moyenne de la survie sans transplantation était de 4,7 ans pour les patients sans un déclin de la CVF de <math>\geq 10</math> % par n'importe quelle méthode ; 2,6 ans pour les patients avec un déclin de la CVF de <math>\geq 10</math> % seulement par la méthode relative ; et 2 ans pour les patients avec un déclin de <math>\geq 10</math> % par les deux méthodes</li> <li>• Les deux méthodes pour calculer un déclin de la CVF de <math>\geq 10</math> % ont prédit une survie sans transplantation de 2 ans, en utilisant toutes deux des analyses ajustées et non ajustées</li> </ul>

		de la CVF initiale et de la DLco de référence			<p>&gt;&gt; La fréquence de n'importe quel déclin de CVF était significativement plus importante en utilisant la méthode de variation relative de la CVF</p> <p>&gt;&gt; Pour un déclin de <math>\geq 10\%</math>, les deux méthodes ont prédit une survie de 2 ans sans transplantation avec la même précision</p> <p>&gt;&gt; La méthode de variation absolue était plus prédictive pour un déclin de <math>\geq 5\%</math></p> <p>&gt;&gt; La méthode utilisée pour calculer la variation de la CVF chez les patients atteints de FPI est importante puisque cela affecte la fréquence de n'importe quel déclin de la CVF, la mesure la plus utilisée de progression de la maladie dans les pratiques cliniques et les essais cliniques</p> <p>&gt;&gt; Les cliniciens et les chercheurs en recherche clinique, devraient penser à utiliser la variation relative de la CVF lorsqu'ils calculent un déclin de la CVF de <math>\geq 10\%</math>. Cette méthode maximise les chances d'identifier les variations significatives cliniques sans sacrifier la précision pronostique</p>
--	--	---	--	--	--

## 4 Prise en charge

### 4.1 Pirfénidone

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<p>Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(9):CD003134.(29)</p> <p>PMID : 20824834</p> <p>Italie</p>	<p>Evaluer l'efficacité des médicaments non-stéroïdiens chez les adultes atteints de FPI</p>	<p>Oui</p>		<p>Essais cliniques randomisés comparant les médicaments non-stéroïdiens avec un placebo ou des stéroïdes dans le traitement de la FPI chez l'adulte</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 essais comprenant 10 médicaments différents ont été inclus</li> <li>• 2 études comprenant 1156 patients ont comparé l'interféron gamma-1beta versus le placebo : l'interféron gamma-1beta n'a pas significativement amélioré la survie</li> <li>• 4 études comprenant 1155 patients ont comparé la pirfénidone versus le placebo</li> <li>• 3 études, conduites chez 1046 patients, ont fourni des données sur la survie sans progression : la pirfénidone a significativement diminué le risque de la progression de la maladie par 30 %</li> <li>• Les données de l'effet du pirfénidone sur la fonction pulmonaire n'ont pu être évaluées seulement dans 2 études analysant 314 patients</li> <li>• La CVF ou la capacité vitale était significativement améliorée par la pirfénidone</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;En se basant sur les données disponibles, le pirfénidone améliorerait la survie sans progression et, dans une moindre mesure, la fonction pulmonaire chez les patients atteints de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;Des données supplémentaires sur la survie globale et la qualité de vie avec traitement sont nécessaires</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les données de cette revue ont montré que l'interféron gamma-1beta n'affectait pas la survie.</b></p> <p><b>&gt;&gt;D'autres agents de traitement évalués dans des études n'ont pas pu mettre en évidence un bénéfice apporté et/ou devraient être évalués dans de plus grands essais randomisés contrôlés</b></p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(4 Pt 1):1061-9.(30)</p> <p>PMID : 10194146</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Évaluer l'efficacité et la tolérance de la pirféridone dans une population de patients atteints de FPI</p>	<p>Des patients atteints de FPI confirmée par biopsie pulmonaire ont été suivis pour la mortalité, le changement de la fonction pulmonaire et les effets indésirables</p>	<p>Patients âgés de plus de 65 ans avec un diagnostic définitif de FPI progressive, répondant aux critères d'inclusion</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 54 patients inclus dont 42 avec une confirmation de FPI par biopsie pulmonaire, 8 avec un diagnostic de FPI par caractéristiques typiques, et 4 par critères cliniques typiques incluant des résultats typiques au TDM de PIC</li> <li>• L'âge moyen était de 62 ans ; la durée moyenne des symptômes était de 4,6 ans et le temps écoulé depuis le diagnostic était de 3,2 ans</li> <li>• La plupart des patients avait une combinaison de prednisone et d'immunosuppresseurs et avait besoin d'un supplément en oxygène</li> <li>• La CVF était en moyenne de 58,8 % et la DLco de 34,3 %</li> <li>• 41 patients sur 54 ont complété les tests pulmonaires fonctionnels à 6 mois et 31 patients l'ont complété à 12 mois (les autres patients étaient soit décédés soit ne pouvant pas les remplir en raison d'une dyspnée trop importante)</li> <li>• 21 patients sont décédés pendant 25 mois de suivi. La survie de 1 an était de 78 % et celle de 2 ans était de 63 %</li> <li>• Le traitement conventionnel a été arrêté chez 38 des 46 patients, 2 mois après leur inclusion dans l'étude ; les huit autres ont été capables de diminuer leur dose journalière de prednisone</li> <li>• La révision des données disponibles a révélé une disparité des tests pulmonaires fonctionnels au diagnostic pour tous les patients</li> <li>• Les moyennes de CVF et de CPT se sont stabilisées après l'entrée dans l'étude. Les patients avec des données disponibles de CVF aux visites de suivi ultérieures, avaient généralement des valeurs de CVF plus importantes à leur entrée dans l'étude</li> <li>• La saturation d'oxygène pendant l'effort ainsi que le besoin d'oxygène supplémentaire sont restés stables pendant les 12 premiers mois du suivi</li> <li>• À 6 mois, 29 patients avaient une CVF stabilisée ou améliorée et 12 avaient une CVF détériorée. 17 patients avaient une CPT stabilisée ou améliorée alors que 7 avaient une CPT détériorée</li> <li>• 6 patients sont morts avant les 6 mois de suivi et les tests pulmonaires fonctionnels n'étaient pas disponibles pour un</li> </ul>



					<p>certain nombre de patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Au bout d'un an de suivi, 22 patients avaient une CVF stabilisée ou améliorée et pour 9, la CVF était détériorée ; 15 patients avaient une CPT stabilisée ou améliorée et pour 8, la CPT était détériorée ; 20 patients avaient une DLco stabilisée ou améliorée et 7 avaient une DLco détériorée. À ce même moment, 12 patients sont décédés et 1 a eu une transplantation pulmonaire</li> <li>• Les patients avec un pourcentage de DLco prédit inférieur à 30 % et avec un âge &gt; 65 ans avaient une survie diminuée. Le genre masculin était également associé de façon modérée avec une diminution de la survie dans les modèles de régression de Cox comprenant la DLco et les covariables par âge</li> <li>• Pas d'amélioration à la radiographie thoracique pendant la période de suivi</li> <li>• Chez 24 % des patients, des éruptions cutanées photosensibles ont eu lieu et 8 % d'entre eux ont donc dû arrêter la pirfénidone à cause de cette éruption</li> <li>• 42 % des patients ont ressenti de la fatigue</li> <li>• Il n'y a pas eu d'effets secondaires au niveau de l'hématologie</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Chez les patients atteints de FPI, le traitement à la pirfénidone a amélioré l'oxygénation chez quelques patients</b></p> <p><b>&gt;&gt;La pirfénidone était bien tolérée avec peu d'effets secondaires et aucune séquelle permanente due aux effets secondaires. De plus, le traitement à la pirfénidone pouvait être dégressif ainsi que la thérapie immunosuppressive n'entraînant aucune perte de la fonction pulmonaire</b></p> <p><b>&gt;&gt;La pirfénidone apparaît donc comme un nouveau antifibrotique prometteur pour le traitement de la FPI. Un essai clinique contrôlé et randomisé est nécessaire afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de ce nouvel agent</b></p> <p><b>&gt;&gt;Dans cette étude, les patients avec une DLco plus élevée à l'inclusion avaient une survie plus importante. D'autres études sur la pirfénidone et d'autres antifibrotiques devraient donc se concentrer sur les périodes de traitements précoces avant que le niveau de la DLco augmente de façon importante</b></p>
Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe	Déterminer l'effet de la pirfénidone	Essai clinique prospectif,	107 patients atteints de FPI		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 91 patients sur 107 avaient un diagnostic de PIC confirmé à la</li> </ul>

<p>S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(9):1040-7.(31)</p> <p>PMID : 15665326</p> <p>Japan</p>	<p>sur la saturation pulsée en oxygène (SpO2) à l'exercice et sa corrélation avec la capacité pulmonaire totale au repos</p>	<p>multicentrique, randomisé (2 :1), en double aveugle, avec « placebo-controlled » comprenant 25 sites au japon. Les résultats en matière d'efficacité et de sécurité ont été examinés par un comité indépendant « Data and Safety Monitoring Board (DSMB) » tous les six mois</p>				<p>TDM et les 16 autres avec une PIC probable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans 92 % des cas, les radiologues étaient d'accord sur l'évaluation des images. Pour les autres cas, les désaccords étaient dus à l'évaluation des opacités en verre dépoli et des nids d'abeilles versus les kystes</li> <li>• 27 patients n'ont pas pu compléter le TM-6 dans son intégralité en tant que base de départ définie. Les analyses ont donc été conduites pour le groupe ayant complété entièrement le TM-6 (n=80)</li> <li>• Parmi les 107 patients, 80 (pirféridone : 55 ; placebo : 25) ont pu compléter le TM-6 dans sa durée totale à la première visite, leur SpO2 étant restée à plus de 80 % ; les autres 27 patients ont dû arrêter le test avant la fin lorsque leur SpO2 est descendue en dessous de 80 %</li> <li>• La majorité des patients étaient âgés de plus de 50 ans (seulement 4 patients de moins de 50 ans)</li> <li>• 35 patients ayant des caractéristiques atypiques à la TDM ont eu une biopsie pulmonaire</li> <li>• Parmi les 107 patients évalués pour l'efficacité de la pirféridone, 92 n'avaient pas eu de traitements antérieurs aux corticostéroïdes</li> <li>• À 6 mois de suivi, le groupe pirféridone a une augmentation moyenne de 0,64 % de la SpO2 pendant le TM-6 comparativement à une diminution moyenne de 0,55 % dans le groupe placebo</li> <li>• À 9 mois de suivi, le groupe pirféridone a montré une augmentation moyenne de 0,45 % de la SpO2 pendant le TM-6 comparativement à une diminution moyenne de 0,94 % dans le groupe placebo</li> <li>• Un déclin marginal de la CV à eu lieu à 6 mois au sein du groupe placebo (-0,08L). A 9 mois, la différence de déclin de la CV entre le groupe placebo (-0,13L) et le groupe pirféridone (-0,03L) était statistiquement significative (p=0,0366)</li> <li>• La diminution des opacités réticulaires et en verre dépoli était considérée comme une amélioration aux images de la TDM. La proportion des patients ayant eu une amélioration de ce type à 6 mois était de 15 % pour le groupe pirféridone et de 7 % pour le groupe placebo. Pas de différence observée concernant la sévérité des caractéristiques de nids d'abeilles</li> <li>• Une exacerbation aiguë de FPI était présente chez 14 % des patients du groupe placebo mais pour aucun patient dans le groupe pirféridone pendant les 9 mois de suivi</li> </ul>
---	--	---	--	--	--	---

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• À 9 mois, ni la dyspnée, ni la qualité de vie n'étaient affectées par le traitement de l'étude</li> <li>• Les effets secondaires ayant causé un arrêt du traitement dans le groupe pirfénidone étaient la photosensibilité, les nausées, la fièvre, une anomalie de la fonction hépatique, des vertiges, des paralysies faciales, et un hépatome ; alors que dans le groupe placebo, les effets secondaires ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient des maux de tête et de la bradycardie</li> <li>• Pas de différence significative dans l'arrêt du traitement entre les deux groupes à 9 mois, à l'exception des épisodes d'exacerbation aiguë dans le groupe placebo</li> <li>• La photosensibilité de la peau était l'effet secondaire majeur ayant conduit à l'arrêt ou à la diminution des doses de pirfénidone</li> <li>• La plupart des effets secondaires ont disparu avec la diminution de la dose de pirfénidone</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Résultats prometteurs quant à l'utilisation du traitement à la pirfénidone chez les patients atteints de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;Pendant la période de suivi de 9 mois, les résultats les plus importants cliniquement étaient ceux des épisodes d'exacerbation aiguë de FPI se manifestant exclusivement dans le groupe placebo, ainsi que le déclin plus léger de la CVF chez les patients recevant de la pirfénidone comparativement au groupe placebo</b></p> <p><b>&gt;&gt;Il y avait un changement plus léger de la SpO2 pendant le TM-6 au sein du groupe pirfénidone chez les patients capables de terminer le TM-6 sans désaturation en dessous de 80 %. Ceci permet d'émettre l'hypothèse que la pirfénidone pourrait avoir un effet thérapeutique préférentiel chez les patients ayant des maladies relativement moins graves</b></p> <p><b>&gt;&gt;Des études sur le long terme sont nécessaires afin de confirmer ces résultats prometteurs du traitement à la pirfénidone chez les patients atteints de FPI</b></p>
Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J.	Evaluer l'efficacité et la sécurité du traitement à la pirfénidone chez les patients atteints de FPI	Essai Clinique de phase III pour la pirfénidone, multicentrique, en double aveugle, contrôle-placebo	267 patients atteints de FPI ont été évalués pour l'efficacité de la pirfénidone		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 267 patients inclus : 108 dans le groupe « forte dose de pirfénidone », 55 dans le groupe « faible dose de pirfénidone », et 104 dans le groupe « placebo ». Pas de différence significative entre les 3 groupes concernant les caractéristiques démographiques, à l'exception des antécédents de tabagisme (une analyse à posteriori n'a pas montré d'effet significatif des</li> </ul>

<p>2010;35(4):821-9.(32)</p> <p>PMID : 19996196</p> <p>Japan</p>		<p>pendant 52 semaines, chez les patients atteints de FPI au Japon.</p> <p>La variation de la capacité vitale (CV) a été évaluée à la semaine 52. Les critères secondaires comprenaient le temps de survie sans progression</p>			<p>antécédents de tabagisme sur les variations de la CV)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En se basant sur leurs tests pulmonaires fonctionnels ; les patients présentaient une déficience fonctionnelle légère</li> <li>• 246 patients (92 %) n'avaient jamais reçu de traitement pour la FPI dont des corticostéroïdes</li> <li>• 86 patients ont arrêté le traitement pour diverses raisons. Les raisons principales étaient la progression de la maladie dans le groupe placebo et la survenue d'effets secondaires dans les deux groupes de pirféridone</li> <li>• Les moyennes ajustées des variations de la CV étaient de -0,09L et de -0,16L dans le groupe de forte dose de pirféridone et dans le groupe de placebo respectivement, avec une différence de 0,07L significative. Au sein du groupe de faible dose de pirféridone, cette moyenne était de -0,08L. Une différence significative a également été retrouvée entre le groupe de faible dose de pirféridone et le groupe placebo. Pas de différence significative entre les groupes de forte et faible doses de pirféridone</li> <li>• La distribution du temps de survie sans progression a été comparée entre le groupe place et le groupe a forte dose de pirféridone et une différence significative a été retrouvée. Une différence significative de cette distribution a également été retrouvée entre le groupe placebo et celui a faible dose de pirféridone</li> <li>• L'incidence de l'exacerbation aiguë pendant l'essai ou 28 jours après la fin de l'étude était de 5,6 %, 5,5 %, et 4,8 % pour les groupes à forte dose de pirféridone, à faible dose de pirféridone et placebo respectivement. Il n'y avait donc pas de différence significative entre les 3 groupes</li> <li>• Les effets secondaires de photosensibilité, d'anorexie, de vertiges, et de <math>\gamma</math>-glutamyl-transpeptidase, étaient significativement plus courants dans le groupe à forte dose de pirféridone que dans le groupe placebo ; et la photosensibilité, l'eczéma astéatotique, les douleurs abdominales et la diminution des globules blancs étaient significativement plus courants au sein du groupe à faible dose de pirféridone que dans le groupe placebo. En revanche, les infections des voies respiratoires étaient moins fréquentes dans le groupe à forte dose de pirféridone que dans le groupe placebo</li> <li>• La plupart des effets secondaires ont disparu avec une diminution de la dose ou un arrêt transitoire du traitement</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Les résultats de la phase 3 de cet essai clinique montre que</b></p>
--	--	---	--	--	--

					<p><b>la pirfénidone, un nouvel agent antifibrotique, préserve mieux la CV et améliore mieux la survie sans progression que le placebo chez les patients japonais atteints de FPI avec une déficience fonctionnelle légère, et ce, sans effets secondaires graves</b></p> <p><b>&gt;&gt;La pirfénidone était globalement bien tolérée par les patients atteints de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;D'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces résultats</b></p>
<p>Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet. 2011;377(9779):1760-9.(33)</p> <p>PMID : 21571362</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Confirmer les résultats d'une étude de phase II suggérant que la pirfénidone, médicament anti-fibrotique et anti-inflammatoire, réduit la détérioration de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de FPI</p>	<p>Deux essais cliniques randomisés (004 et 006) placebo VS pirfenidone : les patients atteints de FPI étaient divisés au hasard dans les groupes placebo ou pirfénidone ; le traitement a été administré oralement trois fois par jour, pendant minimum 72 semaines. L'étude s'est déroulée dans 110 centres en Australie, Europe et Amérique du nord. Dans l'étude 004, les patients étaient attribués au ratio 2 :1 :2 pirfénidone 2403mg/jour, pirfénidone 1197mg/jour, et placebo. Dans l'étude 006, les patients étaient attribués au ratio 1 :1 pirfénidone 2403mg/jour ou placebo</p>	<p>Patients atteints de FPI âgés entre 40 et 80 ans</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans l'étude 004, 174 patients sur 435 faisaient partie du groupe pirfénidone 2403mg/jour, 87 du groupe pirfénidone 1197mg/jour, et 174 du groupe placebo</li> <li>• Dans l'étude 006, 171 patients sur 344 faisaient partie du groupe pirfénidone 2403mg/jour, et 173 du groupe placebo</li> <li>• Dans l'étude 004, la pirfénidone a diminué le déclin de la CVF (p=0,001). La variation moyenne de la CVF à la 72<sup>ème</sup> semaine était de -8 % au sein du groupe pirfénidone 2403mg/jour et -12,4 % au sein du groupe placebo</li> <li>• Un effet significatif du traitement a été révélé à différents moments à partir de la semaine 24</li> <li>• La variation moyenne de la CVF en % au sein du groupe pirfénidone 1197mg/jour se trouvait entre les deux autres groupes (pirfénidone 2403mg/jour et placebo)</li> <li>• Dans l'étude 006, la différence de variation de la CVF entre les 3 groupes à la 72<sup>ème</sup> semaine n'était pas significative</li> <li>• La variation moyenne de la CVF à la 72<sup>ème</sup> semaine était de -0,9 % dans le groupe pirfénidone et de -9,6 % dans le groupe placebo. La différence de variation de la CVF prédit entre les groupes n'était pas significative. Cependant, un effet constant de pirfénidone était apparent jusqu'à la semaine 48 et ce, à tous les différents moments de l'étude</li> <li>• Les patients du groupe pirfénidone 2403mg/jour avaient des incidences plus élevées de nausée (36 % vs 17 %), de dyspepsie (19 % vs 7 %), de vomissements (14 % vs 4 %), d'anorexie (11 % vs 4 %), de photosensibilité (12 % vs 2 %), d'éruptions cutanées (32 % vs 12 %), et de vertiges (18 % vs 10 %) comparativement au groupe placebo</li> <li>• Il y avait moins de décès globalement (6 % vs 8 %) et moins de décès liés à la FPI (3 % vs 7 %) au sein du groupe pirfénidone 2403mg/jour qu'au sein du groupe placebo</li> </ul>

						<p>&gt;&gt;Ces résultats montrent que la pirféridone représente une option intéressante de traitement pour les patients atteints de FPI</p>
<p>King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2014;370(22):2083-92.(34)</p> <p>PMID : 24836312</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Confirmer l'effet bénéfique de la pirfenidone chez les patients atteints de FPI</p>	<p>Étude de phase III avec 555 patients atteints de FPI randomisés pour recevoir soit de la pirféridone par voie orale soit du placebo pendant 52 semaines. Le critère d'évaluation principal était le changement de la CVF ou le décès à la semaine 52. Les critères secondaires étaient le TM-6, la survie sans progression, la dyspnée et la mort de toute cause ou de FPI</p>	<p>555 patients atteints de FPI</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 555 patients inclus dont 278 dans le groupe pirféridone et 277 dans le groupe placebo</li> <li>• La majorité des patients étaient des hommes (79,9 % et 76,9 % dans les groupes pirféridone et placebo respectivement) et âgés de 65 ans et plus</li> <li>• La CVF moyenne de base était de <math>67,8 \pm 11,2</math> % de la valeur prédite dans le groupe pirféridone et de <math>68,6 \pm 10,9</math> % de la valeur prédite au sein du groupe placebo</li> <li>• Au sein du groupe pirféridone, comparativement au groupe placebo, il y avait une réduction relative de 47,9 % parmi les patients ayant eu un déclin absolu de 10 points de pourcentage ou plus dans le pourcentage de la CVF prédite ou parmi ceux décédés. Une augmentation relative de 132,5 % a également été retrouvée parmi les patients n'ayant pas présenté de déclin de la CVF</li> <li>• La pirféridone a diminué le déclin du TM-6 et a amélioré la survie sans progression</li> <li>• Pas de différence significative intergroupe concernant les scores de dyspnée ou les taux de décès de toute cause ou de FPI</li> <li>• Dans l'analyse groupée prédéterminée ayant incorporée les résultats de 2 précédents essais de phase 3, la différence intergroupe favorisant la pirféridone était significative pour le décès de toute cause et de FPI</li> <li>• Les effets secondaires gastro-intestinaux et ceux en lien avec la peau, étaient plus fréquents dans le groupe pirféridone que dans le groupe placebo mais ont rarement conduits à un arrêt du traitement</li> </ul> <p>&gt;&gt;Comparativement au placebo, la pirféridone a réduit la progression de la maladie comme le témoignent la fonction pulmonaire, la tolérance à l'exercice, et la survie sans progression chez les patients atteints de FPI</p> <p>&gt;&gt;Peu d'effets secondaires liés au traitement avec seulement 14,4 % des patients dans le groupe pirféridone ayant dû interrompre le traitement et 10,8 % dans le groupe placebo</p>

<p>Lederer DJ, Bradford WZ, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Glasscock KF, et al. Sensitivity Analyses of the Change in FVC in a Phase 3 Trial of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>Chest</i>. 2015;148(1):196-201.(35)</p> <p>PMID : 25856121</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Évaluer la robustesse de la découverte statistique ainsi que la stabilité de l'estimation de l'ampleur de l'effet du traitement sur le critère principal de changement de la CVF dans un essai clinique de phase III évaluant la pirfénidone chez les adultes atteints de FPI</p>	<p>Des analyses de sensibilité ont été menées pour évaluer si d'autres tests statistiques et méthodes de traitements des données manquantes influençaient sur l'ampleur observée de l'effet du traitement sur le critère principal de variation entre la valeur de la CVF à l'inclusion et à la semaine 52</p>	<p>Les données ont été extraites de la base de données de l'étude ASCEND comprenant 555 patients</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 482 patients (86,6 %) ont complété une évaluation de la CVF à la visite de la 52<sup>ème</sup> semaine (243 (87,4 %) dans le groupe pirfénidone et 239 patients (86,3 %) dans le groupe placebo)</li> <li>• Comparativement aux patients du groupe placebo, les patients du groupe pirfénidone avaient moins de données manquantes dues au décès. Un nombre légèrement plus élevé de patients dans le groupe pirfénidone avait des données manquantes dues à une raison autre que le décès comparativement au groupe placebo</li> <li>• La distribution du changement de la CVF était systématiquement différente entre les groupes pirfénidone et placebo et était en faveur de la pirfénidone dans chaque analyse</li> <li>• La p-value pour la comparaison entre la pirfénidone et le placebo était de &lt;0,001 pour chacun des tests statistiques, mettant en évidence la robustesse des résultats statistiques concernant la première analyse d'efficacité au sein de l'étude ASCEND</li> <li>• La méthode utilisée pour imputer les valeurs manquantes dues au décès a eu un effet marquant sur l'amplitude observée du changement de CVF dans les 2 groupes de traitement. Cependant, l'ampleur de l'effet du traitement était globalement constante entre les différentes analyses</li> <li>• La réduction relative dans le déclin moyen de la CVF à la semaine 52 au sein du groupe pirfénidone était de 45,1 % lorsque les données manquantes dues au décès étaient imputées en utilisant la méthode d'addition des différences au carré ; et de 43,3 % en utilisant seulement les données observées</li> <li>• Dans d'autres analyses, les réductions relatives dans le déclin de la CVF dans le groupe pirfénidone comparativement au groupe placebo étaient constamment entre 40 % et 57 %, soulignant ainsi la stabilité de l'estimation de l'ampleur de l'effet du traitement dans la première analyse</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Un effet de traitement statistiquement persuasif a été retrouvé concernant la pirfénidone sur le changement de CVF chez les patients atteints de FPI dans de multiples analyses de sensibilité en utilisant différents tests statistiques et des méthodes d'imputation de données</b></p> <p><b>&gt;&gt;Dans chaque analyse, la distribution du changement de la CVF entre le début et la semaine 52 au sein de l'essai ASCEND,</b></p>
--	--	--	--	--	--

					<p>était systématiquement différente entre les groupes de traitement et en faveur du traitement à la pirféridone</p> <p>&gt;&gt;Le traitement avec la pirféridone était associé à une réduction moyenne de 50 % du déclin de la CVF, indépendamment de la stratégie d'analyse ou de la méthode utilisée pour imputer les données</p> <p>&gt;&gt;L'influence de la méthode d'imputation des données sur l'ampleur observée du changement de CVF dans les deux groupes de traitement de cette étude, souligne l'importance de la similarité des méthodes analytiques lorsque les résultats de CVF sont comparés entre différents essais cliniques</p> <p>&gt;&gt;Ces analyses démontrent que la différence apparente de l'ampleur du déclin de la CVF dans les essais ASCEND et INPULSIS est pratiquement entièrement due aux différences de méthodologie analytique, comprenant la prise en main des données manquantes dues aux décès</p> <p>&gt;&gt;Ces résultats confirment la robustesse des résultats statistiques sur le critère principal du changement de la CVF prédite entre le début et la 52<sup>ème</sup> semaine au sein de l'étude ASCEND, et corrobore l'ampleur estimée de l'effet du traitement de la pirféridone sur le changement de la CVF chez les patients atteints de FPI. De plus, ils peuvent servir de références pour faciliter les comparaisons avec d'autres essais cliniques</p>
<p>Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. Eur Respir J. 2016;47(1):243-53.(36)</p> <p>PMID : 26647432</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Obtenir les estimations les plus précises de l'effet du traitement par la pirféridone chez les patients atteints de FPI et identifier l'effet de la pirféridone dans les populations définies sur la base des données démographiques</p>	<p>Dans chacun des essais de phase 3, les patients éligibles ont été assignés au hasard à la pirfenidone orale 2403 mg/jour ou au placebo. Les paramètres d'efficacité clinique ont été évalués à intervalles de 12 semaines dans les études CAPACITY et à intervalles de 13 semaines dans l'étude ASCEND</p>	<p>Tous les patients ayant reçu un traitement avec de la pirfenidone lors des essais cliques de phase IIT : ASCEND et CAPACITY 1 et 2</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1247 patients inclus : 623 dans le groupe pifénidone 2403 mg/jour et 624 dans le groupe placebo, soit dans l'étude ASCEND soit dans les études CAPACITY</li> <li>• Au sein de la population groupée, 1122 patients (90 %) ont complété le traitement pendant 12 mois (566 patients (90,9 %) dans le groupe pirféridone vs 556 (89,1 %) dans le groupe placebo</li> <li>• Le traitement a été interrompu prématurément chez 97 patients (15,6 %) du groupe pirféridone et chez 81 patients (13 %) du groupe placebo</li> <li>• Les analyses des résultats au bout d'un an ont démontré que la pirféridone a réduit le nombre de patients avec un déclin de <math>\geq 10</math> % dans la CVF prédit en % ou de décès, de 43,8 %, et a augmenté le nombre de patients sans déclin de 59,3 % comparativement au placebo</li> </ul>



		<p>Dans l'analyse groupée, les résultats d'efficacité clinique sont rapportés à des intervalles de trois mois entre le début et la fin du traitement. Les résultats sur l'innocuité sont basés sur l'analyse des données à la semaine 52 dans les trois études</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les analyses de sensibilité utilisant différentes méthodes d'imputation des données manquantes ont montré que l'ampleur de l'effet du traitement sur le changement de la CVF à 12 mois était constante entre les analyses. Un effet favorable du traitement a été observé à travers la distribution entière du changement depuis le début jusqu'à 1 an concernant la CVF prédite en %</li> <li>• Le changement moyen de la CVF entre le début et au bout d'un an était de -216mL pour le groupe pirfénidone et de -363mL dans le groupe placebo</li> <li>• Les analyses des résultats des sous-groupes ont montré une ampleur constante de l'effet de traitement pour chaque variable démographique et pour les mesures de départ concernant le statu de la maladie</li> <li>• Dans l'analyse groupée du changement du TM-6 entre le départ et à 1 an, la pirfénidone a réduit le nombre de patients avec un déclin de <math>\geq 50m</math>, ou a réduit le nombre de décès par 28,7 % comparativement au placebo. De plus, la pirfénidone a réduit le risque de décès ou de progression de la maladie à 1 an de 38 % comparativement au placebo</li> <li>• Presque tous les patients dans les deux groupes de traitement ont eu au moins un effet secondaire durant la période d'observation de 1 an (98,7 % et 96,5 % dans le groupe pirfénidone et dans le groupe placebo respectivement)</li> <li>• Il y avait moins d'effets secondaires « graves » (11,9 % vs 8,7 %) et de décès liés au traitement (2,2 % vs 5,1 %) dans le groupe de pirfénidone comparativement au groupe de placebo</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Les résultats démontrent que le traitement à la pirfénidone pendant 1 an réduit le nombre de patients avec un déclin de <math>\geq 10</math> % dans la CVF prédite en % ou le décès de 43,8 % et améliore la survie sans progression de 38 % comparativement au placebo</b></p> <p><b>&gt;&gt;28,7 % de patients de moins au sein du groupe pirfénidone comparativement au groupe placebo, a eu une diminution de <math>\geq 50m</math> au TM-6 ou de décès</b></p> <p><b>&gt;&gt;L'analyse du changement de la CVF au sein des sous-groupes a montré que l'ampleur du bénéfice du traitement à la pirfénidone était constante entre les sous-populations</b></p> <p><b>&gt;&gt;Pas d'effets physiologiques plus prononcés concernant les</b></p>
--	--	--	--	--	--

					effets secondaires dans le groupe pirfénidone comparativement au groupe placebo
Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE, Jr., Noble PW, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.</i> 2014;31(3):198-205.(37)  PMID : 25363219  <i>Allemagne</i>	Étudier l'effet de la pirfénidone sur la fonction pulmonaire et la survie des patients précédemment randomisés dans le groupe placebo dans l'un des deux essais cliniques CAPACITY	Les patients éligibles ont reçu de la pirfénidone orale à raison de 2403 mg/jour. Pour faciliter la comparaison avec les résultats de CAPACITY, les analyses ont été basées sur les patients nouvellement traités avec la pirfénidone dans RECAP et qui avaient une CVF et une DLco de base répondant aux critères d'inclusion dans CAPACITY	Patients atteints de FPI		<p><b>&gt;&gt;Ces résultats démontrent une forte stabilité et robustesse de l'ampleur de l'effet du traitement à la pirfénidone sur plusieurs mesures de la progression de la FPI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 603 patients ont été inclus dans l'étude RECAP en 2008 ; parmi eux, 178 patients ont été nouvellement traités avec de la pirfénidone et avaient une CVF et une DLco répondant aux critères d'inclusion dans l'étude CAPACITY</li> <li>• La majorité des patients étaient des hommes (71 %) et caucasiens (97 %)</li> <li>• Les valeurs moyennes de CVF prédite et de DLco prédite étaient de 73,4 % et de 46,1 % respectivement</li> <li>• Au bout de 60 semaines, 16,9 % des patients qui avaient commencé le traitement à la pirfénidone dans RECAP l'avait interrompu comparativement à 14,5 % et 13,5 % respectivement, dans le groupe pirfénidone 2403 mg/jour et placebo de CAPACITY</li> <li>• Un déclin absolu de <math>\geq 10</math> % de la CVF chez 16,3 % des patients de RECAP a été observé au bout de la 60<sup>ème</sup> semaine comparativement à 16,8 % et 24,8 % respectivement, dans le groupe pirfénidone et placebo de CAPACITY</li> <li>• À la 60<sup>ème</sup> semaine, le changement moyen de la CVF prédite chez les patients venant de débiter le traitement à la pirfénidone dans RECAP était de -5,9 % ; dans CAPACITY, le changement moyen de la CVF prédite correspondant à cette période était de -7,0 % dans le groupe pirfénidone 2403mg/jour et de -9,4 % dans le groupe placebo</li> <li>• La survie globale des patients nouvellement traités à la pirfénidone dans RECAP était similaire à celle des patients traités à la pirfénidone dans CAPACITY</li> <li>• 6 patients (3,4 %) nouvellement traités à la pirfénidone dans RECAP sont décédés entre le début et la semaine 60 comparativement à 18 patients (5,2 %) et 25 patients (7,2 %) dans le groupe pirfénidone 2403 mg/jour et placebo, respectivement, dans CAPACITY</li> <li>• Presque tous les patients nouvellement traités à la pirfénidone dans RECAP ont eu au moins un effet secondaire lié au traitement</li> <li>• Les effets secondaires les plus fréquents étaient des atteintes gastro-intestinales, ainsi que des atteintes de la peau</li> </ul>

					<p>&gt;&gt;Ces résultats montrent que les données de la CVF et de la survie chez les patients atteints de FPI et nouvellement traités à la pirféridone dans RECAP, étaient cohérentes avec celles des patients traités à la pirféridone dans les études CAPACITY</p> <p>&gt;&gt;Le traitement à la pirféridone a permis une réduction relative de 32 % dans le nombre de patients ayant eu un déclin de CVF de ≥ 10 % à la semaine 60 dans CAPACITY</p> <p>&gt;&gt;La survie globale des patients nouvellement traités à la pirféridone dans RECAP et CAPACITY était meilleure comparativement à celle des patients des groupes placebo</p> <p>&gt;&gt;Ces résultats sont donc en faveur du traitement à la pirféridone chez les patients atteints de FPI</p>
<p>Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE, Jr., Leff JA, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respirology</i>. 2014;19(5):740-7.(38)</p> <p>PMID : 24836849</p> <p>France</p>	<p>Effectuer une analyse complète de l'innocuité de la pirféridone dans le cadre de quatre essais cliniques évaluant des patients atteints de FPI</p>	<p>Les critères d'innocuité ont été évalués à partir de l'inclusion jusqu'à 28 jours après la dernière dose du médicament de l'étude</p>	<p>Tous les patients recevant 2403 mg / jour de pirféridone dans les études CAPACITY de phase 3 (études 004 et 006) et tous les patients recevant au moins une dose de pirféridone dans l'une des deux études ouvertes en cours chez des patients atteints de FPI (études 002 et 012) sélectionnés pour inclusion</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 789 patients inclus au total : 432 nouvellement traités avec la pirféridone au sein de l'étude CAPACITY, 274 patients nouvellement traités dans l'étude 012, et 83 patients ayant reçu de la pirféridone dans l'étude 002</li> <li>• 5,4 % et 20,4 % de patients, respectivement, avaient des valeurs de référence de CVF et de DLco en dessous du critère minimum pour l'inclusion dans l'étude CAPACITY</li> <li>• L'âge moyen était de 68 ans ; il y avait 71,7 % d'hommes et 28,3 % de femmes</li> <li>• 0,3 % de patients inclus dans l'étude 002 avait une FP secondaire ; tous les autres patients avaient une FPI</li> <li>• Le temps moyen de traitement à la pirféridone était de 2,6 ans et la dose moyenne journalière était de 2257 mg</li> <li>• La majorité des patients a reçu une dose moyenne journalière de pirféridone comprise entre 2200 et 2600 mg. Un total de 293 patients (37,1 %) avait reçu un traitement à la pirféridone pendant ≥ 3 ans et 175 patients (22,2 %) avaient reçu un traitement pendant ≥ 4 ans</li> <li>• Presque tous les patients ont déclaré avoir eu au moins un effet secondaire lié au traitement. Le traitement a été interrompu chez 31,5 % des patients dû aux effets secondaires, avec 14,8 % des patients au sein du groupe pirféridone 2403mg/jour et 8,6 % des patients dans le groupe placebo dans les études CAPACITY de 72 semaines</li> <li>• La détérioration de la FPI était l'effet secondaire le plus fréquent (chez 8,7 % des patients de l'étude) conduisant à</li> </ul>

					<p>l'interruption du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D'autres effets secondaires ont été reportés mais n'ont pas conduit à une interruption du traitement : nausées (40 %), dyspepsie (21 %), vomissements (18 %), irritation (26 %)</li> <li>• Les vertiges et insomnies étaient plus fréquents au sein de la population comparativement aux patients traités à la pirfénidone dans l'étude CAPACITY</li> <li>• L'incidence ajustée de l'effet secondaire sévère induit par le traitement était de 47,6 pour 100 PEY (person exposure year) au sein de la population comparativement à 42,7 dans le groupe pirfénidone CAPACITY et 44,4 pour 100 PEY dans le groupe placebo pirfénidone</li> <li>• L'élévation de l'alanine aminotransferase (ALT) ou de l'aspartate aminotransférase (AST) de plus de 3 fois la limite supérieure à la normale, est survenue chez 2,7 % des patients de la population comparativement à 4,1 % chez les patients du groupe pirfénidone 2403mg/jour CAPACITY et &lt;1 % chez les patients du groupe placebo CAPACITY. Toutes ces élévations des aminotransférases hépatiques étaient réversibles et sans séquelles cliniques à posteriori</li> <li>• Un total de 148 (18,8 %) patients dans la population d'étude est décédée pendant la période d'observation</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;La FPI est une maladie pulmonaire chronique progressive qui demande une prise en charge clinique sur le long-terme</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les résultats de cette étude montrent que le traitement à la pirfénidone sur le long-terme est sûr et globalement bien toléré</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les effets secondaires les plus fréquents étaient gastro-intestinaux et liés à la peau mais n'étaient généralement pas sévères et conduisaient rarement à une interruption du traitement. De plus, l'incidence d'une nouvelle apparition de ces effets secondaires a fortement diminué après les 6 premiers mois de traitement et est restée basse pendant la période ultérieure de traitement</b></p> <p><b>&gt;&gt;Une augmentation clinique significative des enzymes hépatiques a été retrouvée chez environ 3 % des patients au sein de la population d'étude comparativement à 4 % chez les patients du groupe pirfénidone CAPACITY. Ces augmentations étaient réversibles et sans conséquence clinique significative. Il n'y a donc pas d'augmentation de risque de l'élévation des</b></p>
--	--	--	--	--	---

						<p>enzymes hépatiques avec le traitement à la pirfénidone sur le long-terme</p> <p>&gt;&gt;Le traitement à la pirfénidone pendant 7,7 ans est donc sûr et globalement bien toléré</p>
--	--	--	--	--	--	---

## 4.2 Nintédanib

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2011;365(12):1079-87.(39)</p> <p>PMID : 21992121</p> <p><i>Italie</i></p>	<p>Évaluer l'efficacité et l'innocuité de quatre doses différentes de BIBF 1120 chez des patients atteints de FPI</p>	<p>Essai de phase 2 de 12 mois : évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de quatre doses orales différentes de l'inhibiteur de la tyrosine kinase BIBF 1120 par rapport au placebo chez des patients atteints de FPI. Le critère d'évaluation principal était le taux annuel de déclin de la CVF. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient les exacerbations aiguës, la qualité de vie (St Geroges) et la capacité pulmonaire totale (CPT)</p>	<p>432 patients atteints de FPI</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 432 patients atteints de FPI mais 4 patients n'ont pas participé à l'étude ; 428 patients au total</li> <li>• Parmi les 428 patients, 141 répondaient aux critères d'une FPI « définitive », 265 à une FPI probable, 21 à une FPI possible, et 1 patient n'avait pas de FPI</li> <li>• 112 patients ont arrêté le traitement de l'étude prématurément : 27,9 % au sein du groupe recevant une dose de 50mg par jour, 20,9 % dans le groupe recevant une dose de 50 mg deux fois par jour, 16,3 % au sein du groupe recevant 100 mg deux fois par jour, 37,6 % dans le groupe avec une dose de 150 mg deux fois par jour, et 28,2 % dans le groupe placebo</li> <li>• Dans 85,7 % des cas, l'interruption prématurée du traitement de l'étude était due aux effets secondaires</li> <li>• Le taux annuel de déclin de la CVF dans le groupe recevant 150 mg de BIBF 1120 deux fois par jour était de 0,06L comparativement à 0,19L au sein du groupe placebo. Ceci représente une réduction de 68,4 % du taux annuel de déclin de la CVF au sein du groupe recevant 150mg de BIBF 1120 deux fois par jour comparativement au groupe placebo</li> <li>• Les résultats de l'analyse de sensibilité ont montré un taux annuel de déclin de la CVF de 0,10L dans le groupe recevant 150 mg deux fois par jour, comparativement à 0,22L dans le groupe placebo</li> <li>• Le nombre de patients ayant eu une diminution de la CVF de plus de 10 % ou plus de 200mL était moins important dans le groupe avec la dose la plus forte que dans celui avec le placebo (23,8 % vs. 44 %, p=0,004)</li> <li>• Le changement absolu moyen ajusté de la capacité totale pulmonaire était plus important dans le groupe placebo que dans celui avec 150 mg de BIBF 1120 deux fois par jour</li> <li>• Le changement absolu moyen ajusté de la SpO2 au repos a montré une augmentation de 0,1 % avec 100 mg de BIBF 1120 deux fois par jour et une diminution</li> </ul>

						<p>de 0,2 % avec 150 mg deux fois par jour, comparativement à une diminution de 1,3 % avec du placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de différence significative de la DLco ou du TM-6 entre tous les groupes recevant du BIBF 1120 et le groupe placebo</li> <li>• Il y a eu des améliorations dans deux domaines du questionnaire respiratoire de Georges (SGRQ) : symptômes et activité, dans le groupe recevant 150 mg de BIBF 1120 deux fois par jour comparativement au groupe placebo, et une tendance dose-dépendante vers une amélioration</li> <li>• Le nombre de patients avec une amélioration du score de SGRQ de 4 points (ou plus) était plus important dans le groupe recevant 100 mg de traitement deux fois par jour et dans le groupe recevant 150 mg deux fois par jour que dans le groupe placebo</li> <li>• L'incidence des exacerbations aiguës était plus faible dans le groupe avec 150 mg de BIBF 1120 deux fois par jour que dans le groupe placebo</li> <li>• Une tendance reflétant moins de décès dus à des causes respiratoires a été retrouvée dans le groupe recevant 150 mg de BIBF 1120 deux fois par jour et dans celui avec 100mg deux fois par jour comparativement au groupe placebo</li> <li>• L'incidence globale des effets secondaires était similaire dans tous les groupes, mais le nombre de patients avec des effets secondaires sévères était moins important dans le groupe recevant 150 mg de BIBF 1120 deux fois par jour que dans le groupe placebo</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Cet essai de phase 2 comparant un inhibiteur oral de tyrosine kinase avec du placebo chez des patients atteints de FPI a échoué et n'a pu montrer une différence significative pour le critère principal du déclin du taux annuel de la CVF</b></p> <p><b>&gt;&gt;Comparativement au placebo, une dose de 150 mg de BIBF 1120 deux fois par jour a réduit le déclin annuel de la CVF de 2/3. Le traitement au BIBF 1120 était associé à une amélioration dans plusieurs résultats secondaires, suggérant cet agent comme traitement prometteur pour les patients atteints de FPI</b></p>
--	--	--	--	--	--	---

					<p>&gt;&gt;La diminution des exacerbations aiguës chez les patients recevant 100 mg deux fois par jour pourrait avoir contribué à la qualité de vie plus stable démontrée chez ces groupes comparativement aux autres groupes ayant montré de plus fortes incidences d'exacerbations</p> <p>&gt;&gt;Le nombre plus important de patients avec une amélioration clinique du score SGRQ au sein du groupe recevant 100 mg deux fois par jour et dans le groupe recevant 150 mg deux fois par jour, suggère que le traitement BIBF 1120 a entraîné un bénéfice concernant la qualité de vie liée à la santé</p> <p>&gt;&gt;Des effets secondaires gastro-intestinaux étaient fréquents dans les groupes recevant la plus forte dose de BIBF 1120, mais la majorité de ces effets était d'intensité moyenne ou modérée</p> <p>&gt;&gt;Ces résultats montrent donc l'innocuité du traitement de 150 mg de BIBF 1120 deux fois par jour avec un bénéfice clinique chez les patients atteints de FPI</p>
<p>Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintédanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respir Med.</i> 2014;108(7):1023-30.(40)</p> <p>PMID : 24834811</p> <p>Royaume-unis France Etats-unis Canada Japan Allemagne</p>	<p>Décrire la conception des études INPULSIS, deux essais de phase III répliqués qui étudient plus en détail l'efficacité et l'innocuité du nintédanib 150 mg 2x / jour par rapport au placebo chez les patients atteints de FPI</p>	<p>Les essais INPULSIS™ sont des études de phase III, randomisées, en double aveugle, comparant l'efficacité et l'innocuité du nintédanib 150 mg deux fois par jour chez des patients atteints de FPI. Les participants ont été randomisés 3: 2 pour recevoir du nintédanib ou un placebo pendant 52 semaines. Le critère d'évaluation principal est le taux annuel de déclin de la CVF. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont le changement du score total du questionnaire qualité de vie St. George par rapport à la ligne de base sur 52 semaines et le délai</p>	<p>Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 40 ans avec un diagnostic de FPI dans les 5 ans précédant la randomisation ; ayant eu une TDM thoracique à haute résolution dans un délai d'un an avant le dépistage, et avec une CVF de ≥ 50 % prédite et une capacité de DLco prévue de 30-79 %</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dose de nintédanib utilisée dans l'essai INPULSIS a été choisie en se basant sur les résultats de l'étude de phase II sur 12 mois appelée « TOMORROW »</li> <li>• Dans l'étude TOMORROW, le taux annuel de déclin de la CVF dans le groupe nintédanib 150 mg deux fois par jour était de 0,06L comparativement à 0,19L dans le groupe de placebo, soit une différence de 0,13L. Le traitement avec le nintédanib 150 mg deux fois par jour était associé à une préservation de la qualité de vie associée à la santé et à une réduction du risque d'exacerbation aiguë</li> <li>• En se basant sur les taux de survie d'1 an observés dans l'étude TOMORROW, il a été calculé qu'un essai d'1 an nécessiterait l'inclusion d'environ 6000 patients afin d'avoir une puissance de 90 % pour détecter une différence entre les groupes avec une p-value de 5 %</li> <li>• Le SGRQ choisi comme critère secondaire clé dans les essais INPULSIS a démontré des caractéristiques psychométriques acceptables chez les patients atteints de FPI, comprenant la validité de construction, la fiabilité et la possibilité de détecter des variations dans</li> </ul>	



		jusqu'à la première exacerbation aiguë			<p>le temps</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il a été montré que les deux résultats rapportés par les patients utilisés pour évaluer la dyspnée (UCSD-SOBQ et CASA-Q) avaient une bonne validité chez les patients atteints de FPI</li> <li>Dans les essais INPULSIS, les exacerbations aiguës reportées par les investigateurs seront évaluées en tant que critère secondaire clé, comme cela l'a été fait pour l'étude TOMORROW de phase II. De plus, des données récentes suggèrent que les exacerbations aiguës suspectées sont cliniquement non distinguables des exacerbations aiguës confirmées définie selon le consensus du critère de diagnostic</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Les essais INPULSIS vont évaluer l'efficacité du nintédanib chez les patients atteints de FPI, et son impact sur la progression de la maladie définie par le déclin de la CVF, les exacerbations aiguës et la qualité de vie liée à la santé</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les résultats collectés vont également permettre de caractériser le profil d'effet secondaire du nintédanib au sein de cette population</b></p> <p><b>&gt;&gt;Ces essais vont permettre d'améliorer la compréhension de la maladie en général ainsi que sa prise en charge</b></p>
<p>Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintédanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071-82.(41)</p> <p>PMID: 24836310</p>	<p>Évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement par 150 mg de nintédanib deux fois par jour chez des patients atteints de FPI sur deux essais répétés de phase 3 (INPULSIS-A et INPULSIS-2)</p>	<p>Les études INPULSIS sont des essais randomisés, en double aveugle, en groupes parallèles, menés sur 205 sites dans 24 pays différents. Un comité indépendant de surveillance des données a examiné régulièrement les données, en particuliers les événements indésirables graves, les effets indésirables menant à l'arrêt du médicament de l'étude, les résultats des analyses de laboratoire, et a formulé des recommandations</p>	<p>1066 patients atteints de FPI</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>1066 patients inclus et randomisés avec un ratio 3 :2 pour recevoir du nintédanib ou du placebo</li> <li>515 patients dans INPULSIS-1 et 551 patients dans INPULSIS-2</li> <li>Dans INPULSIS-1, 513 patients ont reçu au moins une dose du médicament de l'étude (309 ont reçu du nintédanib et 204 ont reçu du placebo). Au total, 78 patients (25,2 %) au sein du groupe nintédanib et 36 patients (17,6 %) au sein du groupe placebo ont interrompu le traitement de l'étude prématurément</li> <li>Dans INPULSIS-2, 548 patients ont reçu au moins une dose du médicament de l'étude (329 ont reçu du nintédanib et 219 du placebo). Au total, 78 patients (23,7 %) dans le groupe de nintédanib et 44 patients (20,1 %) dans le groupe placebo ont interrompu le traitement de l'étude prématurément</li> </ul>

		concernant la poursuite des essais				<ul style="list-style-type: none"> <li>Le taux annuel ajusté de variation de la CVF était de -114,7 mL avec le nintédanib et de -239,9 mL avec le placebo pour INPULSIS-1 et de -113,6 mL avec le nintédanib et -207,3 mL avec le placebo pour INPULSIS-2</li> <li>Pour INPULSIS-1, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes nintédanib/placebo au cours du temps jusqu'à la première exacerbation aiguë. Pour INPULSIS-2, il y avait un bénéfice significatif avec le nintédanib versus placebo</li> <li>L'effet secondaire le plus fréquent dans les groupes nintédanib était la diarrhée, avec des taux de 61,5 % et 18,6 % dans les groupes nintédanib et placebo, respectivement, pour INPULSIS-1 ; et 63,2 % et 18,3 % dans les deux groupes, respectivement, pour INPULSIS-2</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Chez les patients atteints de FPI, le nintédanib a réduit le déclin de la CVF ce qui est consistant avec un ralentissement de la progression de la maladie</b></p> <p><b>&gt;&gt;Le nintédanib était associé de façon fréquente avec la diarrhée, ce qui a entraîné une interruption du traitement de l'étude chez moins de 5 % des patients</b></p>
<p>Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschoepe I, Stowasser S, et al. Efficacy of Nintédanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2016;193(2):178-85.(42)</p> <p>PMID : 26393389</p> <p>Allemagne Japan Royaume-unis</p>	Étudier l'association possible entre des variables démographiques et cliniques avec l'effet du nintédanib chez les sujets atteints de FPI	Les analyses de sous-groupes de données regroupées provenant des essais INPULSIS ont été préspecifiées. Les sous-groupes ont été analysés selon le sexe, l'âge (< 65, ≥65 ans), la race (blanc, asiatique), le pourcentage de CVF de base prédit (≤ 70 %, > 70 %), le score total de St. George's SGRQ (≤ 40, > 40), le tabagisme (jamais, ex / courant), l'utilisation systémique de corticostéroïdes (oui / non) et l'utilisation de bronchodilatateurs (oui / non)	Patients atteints de FPI			<ul style="list-style-type: none"> <li>1061 patients ont été traités dans les deux essais INPULSIS (638 dans le groupe nintédanib et 423 dans le groupe placebo)</li> <li>Le nintédanib a démontré un effet de traitement constant sur le taux annuel de déclin de la CVF pour tous les sous-groupes</li> <li>L'effet du traitement dans tous les sous-groupes était cohérent avec l'effet du traitement dans la population générale regroupée</li> <li>Le nombre de patients avec des exacerbations aiguës était globalement faible, et dans certains sous-groupes, seulement très peu de patients avaient des exacerbations aiguës</li> <li>Dans l'analyse du sous-groupe avec le pourcentage de CVF de base prédit, les exacerbations aiguës étaient reportées chez 7,7 % versus 14,9 % des sujets traités au nintédanib et placebo avec une CVF ≤ 70 % de base prédit ; et chez 3,5 % versus 3,3 % des sujets traités au nintédanib et placebo avec une CVF ≥ 70 %</li> </ul>

<p><i>Etats-unis</i> <i>France</i></p>					<p>de base prédite respectivement</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un effet de traitement plus prononcé avait l'air appaissant chez les sujets avec une CVF <math>\leq 70</math> % de base prédit, chez les sujets féminins, et chez ceux utilisant un bronchodilatateur de base</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Dans les deux essais INPULSIS de phase III, et comme dans l'essai TOMORROW de phase II, l'utilisation du nintédanib 150 mg deux fois par jour a montré une diminution de la progression de la maladie contrairement au placebo chez les sujets atteints de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;De même, les analyses des sous-groupes ont montré un effet constant du nintédanib sur la progression de la maladie pour tous les sous-groupes définis selon des facteurs démographiques et cliniques. Ceci indique donc que le nintédanib est efficace pour de nombreux phénotypes de FPI</b></p>
<p>Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintédanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. <i>Thorax</i>. 2017;72(4):340-6.(43)</p> <p>PMID: 27672117</p> <p><i>Canada</i> <i>Royaume-unis</i> <i>Allemagne</i> <i>Etats-unis</i></p>	<p>Comparer et analyser si les patients atteints de FPI et de volume pulmonaire préservé reçoivent le même bénéfice du nintédanib que les patients ayant un volume pulmonaire plus altéré</p>	<p>Analyses post hoc de sous-groupes de données regroupées provenant des deux essais répliqués de phase III INPULSIS par le pourcentage de CVF de référence prédit (<math>\leq 90</math> %, <math>&gt; 90</math> %)</p>	<p>Patients atteints de FPI</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>274 patients (25,8 %) avaient une CVF de base de <math>&gt; 90</math> % prédite (166 traités avec du nintédanib et 108 avec du placebo) et 787 patients (74,2 %) avaient une CVF de base de <math>\leq 90</math> % prédite (472 traités avec du nintédanib, 315 traités avec du placebo)</li> <li>Comparativement aux patients avec une CVF <math>\leq 90</math> % prédite, les patients avec une CVF <math>&gt; 90</math> % prédite avaient un temps plus court depuis le diagnostic, une TLco en % prédit plus élevée et un score total de SGRQ plus faible (indiquant une meilleure qualité de vie liée à la santé), et avaient plus de chance d'avoir un emphysème centrolobulaire et d'être une femme</li> <li>Au sein du sous-groupe de patients avec une CVF de base de <math>&gt; 90</math> % prédit, 43 patients (25,9 %) dans le groupe nintédanib et 11 patients (10,2 %) dans le groupe placebo ont interrompu leur traitement prématurément</li> <li>Au sein du sous-groupe de patients avec une CVF de base de <math>\leq 90</math> % prédite, 113 patients (23,9 %) dans le groupe nintédanib et 69 patients (21,9 %) dans le groupe placebo, ont interrompu leur traitement prématurément</li> <li>Chez les patients traités au placebo, le taux annuel ajusté de déclin de la CVF était constant entre les patients avec une CVF <math>&gt; 90</math> % prédite et une CVF de <math>\leq</math></li> </ul>

						<p>90 % prédite</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de différence significative entre ces sous-groupes concernant l'effet du nintédanib sur le taux annuel de déclin de la CVF, sur le changement du score de SGR, ou sur le moment de la première exacerbation aiguë</li> <li>• Chez les patients avec une CVF de vase de &gt; 90 % prédite et ≤ 90 % prédite, respectivement, le taux annuel ajusté de déclin de la CVF avec le nintédanib était de -91,5 ml/an et de -121,5ml/an</li> <li>• Les effets secondaires associés au nintédanib étaient similaires dans les deux groupes</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Le nintédanib a ralenti le déclin de la fonction pulmonaire indépendamment du degré de l'altération de base de la CVF, et ce, avec un profile d'effets secondaires similaire dans les deux groupes</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les patients atteints de FPI avec un volume pulmonaire préservé ont le même taux de déclin de la CVF et reçoivent le même bénéfice du nintédanib que les patients avec un volume pulmonaire plus altéré</b></p>
--	--	--	--	--	--	--

### 4.3 Traitement précoce

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. Eur Respir J. 2016;48(3):843-51.(44)</p> <p>PMID : 27471208</p> <p>Italie Etats-unis Allemagne Suisse</p>	<p>Étudier l'efficacité de la pirféridone chez les patients atteints de FPI avec une fonction respiratoire plus préservée</p>	<p>Dans cette analyse post-hoc, les données ont été regroupées ; ces données venant des patients ayant été randomisés à la pirféridone 2403 mg · jour-1 ou au placebo dans les essais contrôlés de trois phases 3, CAPACITÉ (études PIPF-004 et PIPF-006) et ASCEND (étude PIPF-016). Les analyses ont été menées en stratifiant les patients par la fonction pulmonaire de référence en utilisant la CVF (CVF ≥ 80 % versus &lt; 80 %) ou stade de l'indice GAP. Seulement 86 patients étaient classés comme étant au stade III (GA) de la maladie (54 ont reçu de la pirféridone et 32 ont reçu un placebo) et n'ont pas pu être significativement analysés en tant que groupe séparé ; par conséquent, les patients étant au stade II et III de la maladie (GAP) étaient regroupés (GAP I versus II-III). Les patients avec une CVF de base ≥ 80 % prédite ou de stade I de la maladie étaient considérés comme ayant une fonction pulmonaire « plus conservée » ;</p> <p>les patients avec une CVF de base &lt; 80 % prédite ou</p>	<p>1247 patients atteints de FPI participants à un essai de phase 3 pirféridone VS placebo</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globalement, les patients avec une fonction pulmonaire plus ou moins préservée ont montré une progression cliniquement significative de la maladie à 12 mois en termes de déclin catégoriques dans la CVF, le TM-6 et les scores de dyspnées</li> <li>• Le nombre de patients avec une CVF de base de &lt; 80 % ayant eu un déclin de ≥ 10 % de la CVF ou un décès sur 12 mois n'était pas statistiquement différent du nombre de patients avec une CVF de base de ≥ 80 %</li> <li>• La probabilité d'avoir un déclin de ≥ 50m pour le TM-6 (ou décès) ou un changement de ≥ 20 points dans le score total du Questionnaire d'essoufflement de l'université de Californie de San Diego (UCSD SOBQ) (ou décès), était significativement plus forte chez les patients avec une CVF de base de &lt; 80 % comparativement aux patients avec une CVF de base de ≥ 80 %</li> <li>• La probabilité d'avoir un déclin de ≥ 10 % de la CVF ou un décès sur 12 mois n'était pas statistiquement différent entre les patients avec un stade GAP I et II-III de la maladie ; cependant, les patients avec un stade GAP II-III de la maladie avaient significativement plus de risque d'avoir un déclin de ≥ 50m pour le TM-6 ou décès, ou une aggravation de ≥ 20 points pour le score total du UCSD SOBQ ou de décès comparativement aux patients avec un stade GAP I de la maladie</li> <li>• Les patients de la population regroupée pour la pirféridone avec une fonction pulmonaire de base moins préservée (CVF &lt; 80 % /GAP stade II-III) et plus préservée (CVF ≥ 80 %/GAP stade I) ont montré une aggravation cliniquement significative de la CVF, du TM-6 et des scores du UCSD SOBQ à 12 mois</li> <li>• Le traitement à la pirféridone a réduit le déclin (catégorique et absolu) de la CVF, du TM-6 et des scores du UCSD SOBQ à 12 mois comparativement au placebo</li> <li>• Comparativement aux patients traités au placebo, les</li> </ul>

		<p>de stade II-III de la GAP avait une fonction pulmonaire « moins conservée »</p>			<p>patients traités à la pirféridone avec une CVF &lt; 80 %/GAP de stade II-III avaient significativement moins de risque d'avoir une aggravation du score de UCSD SOBQ de ≥ 20 points ou de décès à 12 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement à la pirféridone au sein du sous-groupe de patients avec une fonction pulmonaire plus préservée n'a pas montré un bénéfice significatif du traitement sur les scores de dyspnées</li> <li>• La pirféridone a réduit efficacement la progression de la maladie à 12 mois comme l'ont montré les mesures des sous groupes CVF &lt; 80 %/GAP stade II-III et CVF ≥ 80 %/GAP stade I, mais sans différences significatives entre les groupes</li> <li>• Les analyses de sensibilité ont confirmé l'effet positif du traitement à la pirféridone versus placebo sur le changement de la CVF sur 12 mois, avec des effets de traitement plus importants généralement observés chez les patients avec une CVF ≥ 80 %/GAP stade I</li> <li>• La pirféridone a réduit le déclin catégorique du TM-6 ou décès dans les deux sous-groupes CVF &lt; 80 %/GAP stade II-III et CVF ≥ 80 %/GAP stade I avec des effets de traitement comparables</li> <li>• Globalement, l'incidence des effets secondaires liés au traitement était similaire pour les stades de fonction pulmonaire de base. La plupart de ces effets secondaires étaient modérés, mais les effets secondaires liés au traitement de niveau 4 étaient plus fréquents chez le groupe de stade GAP II-III versus le groupe placebo</li> <li>• Les effets secondaires liés au traitement étaient plus fréquents chez les patients avec une fonction pulmonaire moins préservée pour les deux groupes pirféridone et placebo. Les effets secondaires les plus fréquents étaient des complications gastro-intestinales, des événements respiratoires et des éruptions cutanées. Pas de différence de type d'effet secondaire entre les patients avec une CVF de base de &lt; 80 %/GAP stade II-III de la maladie et les patients avec une CVF de base de ≥ 80 %/GAP stade I de la maladie</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Dans cet essai clinique regroupé de phase 3 comprenant des patients atteints de FPI, une progression de la maladie cliniquement significative a eu lieu chez les patients avec une fonction pulmonaire</b></p>
--	--	--	--	--	---

					<p>plus ou moins préservée de base, indépendamment du classement par CVF ou par le stade GAP</p> <p>&gt;&gt;L'ampleur de l'effet du traitement à la pirfénidone sur les mesures fonctionnelles était comparable entre les sous groupes CVF <math>\geq 80</math> % versus <math>&lt; 80</math> % et stade GAP I versus II-III</p> <p>&gt;&gt;Ces résultats sont en faveur d'une initiation au traitement à la pirfénidone, indépendamment du stade de la fonction pulmonaire de base ; cependant, la décision sur la thérapie la plus appropriée doit être discutée entre le clinicien et le patient, comme indiqué par les recommandations actuelles de pratiques cliniques</p>
--	--	--	--	--	---

## 4.4 N-acétylcystéine

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2005;353(21):2229-42.(45)</p> <p>PMID : 16306520</p> <p>Belgique</p>	<p>Évaluer l'efficacité, sur une année, d'une forte dose orale d'acétylcystéine chez les patients atteints de FPI</p>	<p>Étude multicentrique, double aveugle, randomisée et contrôlée (N-acétylcystéine versus placebo) ajoutée à la thérapie standard avec prednisone plus azathioprine. Le critère principal d'évaluation est la comparaison des valeurs de la CV et de la DLco entre le moment de l'inclusion et au 12<sup>ème</sup> mois</p>	<p>182 patients atteints de PID</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 182 patients inclus dans l'étude : 92 patients dans le groupe acétylcystéine et 90 dans le groupe placebo</li> <li>• Parmi les 182 patients, 155 (80 dans le groupe acétylcystéine et 75 dans le groupe placebo) avaient une pneumopathie interstitielle commune (PIC) confirmée par une TDM ainsi que par une révision des résultats histologiques par des comités d'experts</li> <li>• Parmi les 80 patients du groupe acétylcystéine, 57 ont suivi 1 an de traitement ; parmi les 75 autres patients du groupe placebo, 68 % ont suivi 1 an de traitement</li> <li>• L'acétylcystéine a ralenti la détérioration de la CV et de la DLco : à 12 mois, les différences absolues du changement depuis les valeurs de base entre les patients recevant de l'acétylcystéine et ceux recevant du placebo étaient de 0,18L, soit une différence relative de 9 % pour la CV, et de 0,75 mmol par minute par kilopascal, ou 24 % pour la DLco</li> <li>• La mortalité pendant la période de l'étude était de 9 % parmi les patients recevant de l'acétylcystéine et de 11 % parmi ceux recevant le placebo</li> <li>• Pas de différences significatives du type ou de la sévérité des effets secondaires entre les patients prenant de l'acétylcystéine et ceux prenant du placebo, à l'exception d'un taux significativement bas concernant les effets myélotoxiques au sein du groupe prenant de l'acétylcystéine</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats montrent que l'ajout de l'acétylcystéine à la thérapie standard (prednisone et azathioprine) chez les patients atteints de FPI, ralenti le taux de détérioration de la CV et de la DLco</b></p> <p><b>&gt;&gt;De fortes doses d'acétylcystéine en plus de la thérapie standard paraissent donc être une option de traitement rationnel pour les patients atteints de FPI</b></p>



<p>Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012;366(21):1968-77.(46)</p> <p>PMID: 22607134</p>	<p>Identifier l'efficacité et la sécurité de la combinaison de prednisone, azathioprine et de N-acétylcystéine dans le traitement de la FPI</p>	<p>Essai randomisé en double aveugle, contrôle-placebo, incluant des patients atteints de FPI et présentant une atteinte légère à modérée de la fonction respiratoire. Les patients étaient randomisés en trois groupes : un groupe recevant une combinaison de prednisone, d'azathioprine et de NAC, un autre groupe recevant du NAC seul et un autre groupe recevant un placebo (1:1:1). La période de traitement était de 60 semaines.</p>	<p>155 patients atteints de FPI (n=77 thérapie combinée, 78= placebo)</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Après l'analyse intermédiaire à mi-parcours, le conseil de surveillance de données et de sécurité a recommandé l'arrêt de la combinaison des 3 médicaments (prednisone, azathioprine et NAC) en raison d'un nombre excessif de décès, d'hospitalisations et d'effets secondaires sévères parmi les patients du groupe recevant une combinaison de médicaments. Ceci a été accepté en octobre 2011 et appliqué directement. Les données de l'étude des patients appartenant au groupe NAC seulement et au groupe placebo n'ont pas été reportés ici</li> <li>Entre décembre 2009 et octobre 2011, 77 patients ont été inclus dans le groupe de thérapie combinée et 78 dans le groupe placebo</li> <li>L'âge moyen était de 68 ans, 25 % étaient des femmes et 97 % des blancs</li> <li>La CVF moyenne prédite était de 71 % et la moyenne de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone était de 44 %</li> <li>Les résultats du CT ont permis de diagnostiquer une FPI définitive chez 86 % des patients du groupe de thérapie combinée et chez 78 % des patients du groupe placebo</li> <li>Au total, 20 patients sur les 77 du groupe de thérapie combinée et 3 patients sur les 78 du groupe placebo ont arrêté les 3 traitements de l'étude</li> <li>Parmi les patients ayant été jusqu'à la 15<sup>ème</sup> visite, 73 % au sein du groupe de thérapie combinée prenaient les 3 traitements de l'étude comparativement à 98 % dans le groupe placebo. Des résultats similaires ont été retrouvés au bout de la 30<sup>ème</sup> semaine (64 % vs 98 %), de la 45<sup>ème</sup> semaine (66 % vs 97 %) et de la 60<sup>ème</sup> semaine (60 % vs 100 %)</li> <li>Au moment de l'analyse intérimaire, il n'y avait pas de différence significative dans le changement de la CVF entre le groupe de thérapie combinée et le groupe placebo (-0,24L vs -0,23L, p=0,85)</li> <li>Un bénéfice léger a été retrouvé avec la thérapie combinée</li> <li>Il y avait un déséquilibre dans la mortalité de toute cause avec 8 décès dans le groupe de thérapie combinée et 1 décès dans le groupe placebo</li> <li>Pas de différence significative observée concernant le</li> </ul>
--	---	---	---	--	--

					<p>nombre de patients avec une progression de la maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A la 15<sup>ème</sup> semaine, la mortalité de toute cause ou l'hospitalisation étaient plus importantes au sein du groupe de thérapie combinée comparativement au groupe placebo, avec des taux estimés à 32 % vs 3 %</li> <li>• Des exacerbations aiguës ont eu lieu chez 6 % des patients du groupe de la thérapie combinée et aucune chez les patients du groupe placebo</li> <li>• La cause de décès ajustée était liée à des événements respiratoires chez 8 patients sur les 9</li> <li>• Les effets secondaires liés au traitement étaient fréquents, avec 83 % des patients ayant eu au moins un effet secondaire. Des effets secondaires sévères étaient plus fréquents chez les patients du groupe de thérapie combinée que chez ceux du groupe placebo</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;La thérapie combinée composée de prednisone, d'azathioprine, et de NAC, comparativement au placebo, est associée à une augmentation de la mortalité de toute cause ; des hospitalisations de toute cause, et des effets secondaires sévères liés aux traitements</b></p> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats sont en faveur d'une contre indication de l'utilisation de la thérapie combinée de prednisone, d'azathioprine et de NAC chez les patients atteints de FPI et ayant une altération moyenne ou modérée de la fonction pulmonaire</b></p>
Behr J, Bendstrup E, Crestani B, Gunther A, Olschewski H, Skold CM, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2016;4(6):445-53.(47)	Etudier la sécurité et la tolérance de la combinaison du NAC et de la pirfenidone dans le traitement de la FPI en Europe	Essai clinique multicentrique (48 centres dans 8 pays) randomisé en double aveugle (NAC + pirfenidone VS placebo + pirfenidone) (1 :1)	Patients atteints de FPI et âgés entre 40 et 80 ans sous pirfenidone depuis au moins 8 semaines		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 123 patients ont participé à l'étude : 61 dans le groupe acétylcystéine (60 inclus dans l'analyse) et 62 dans le groupe placebo</li> <li>• L'apparition d'au moins un effet secondaire (77 % des patients du groupe acétylcystéine vs 81 % des patients du groupe placebo) ; des effets secondaires liés au traitement de l'étude (28 % vs 26 %) ; et le nombre de patients ayant eu des effets secondaires sévères (3 % vs 2 %), les effets secondaires mettant la vie en danger (1 % vs 1 %), ou le décès (1 % vs 3 %), étaient similaires entre les groupes de traitement</li> <li>• 1 cas de diarrhée dans le groupe acétylcystéine a été considéré comme sévère et lié au traitement de l'étude</li> <li>• 9 effets secondaires sévères ont été reportés par 7 patients : dyspnée, maux de tête, hypertension, hernie discale, tumeur pulmonaire maligne dans le groupe</li> </ul>

<p>PMID : 27161257</p> <p>Royaume-unis</p>					<p>acétylcystéine ; et anévrisme aortique, contusion, fracture de l'avant bras, et aggravation de la FPI dans le groupe placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les effets secondaires les plus fréquents étaient la toux, la rhinopharyngite, et la diarrhée</li> <li>• La photosensibilité était plus fréquente dans le groupe acétylcystéine (13 %) que dans le groupe placebo (2 %)</li> <li>• 4 patients (7 %) recevant de l'acétylcystéine et 3 patients (5 %) recevant du placebo ont interrompu le traitement de l'étude dû aux effets secondaires</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats indiquent que l'addition de l'acétylcystéine à la pirfénidone n'apporte aucun bénéfice clinique et pourrait avoir un effet nocif chez les patients atteints de FPI</b></p>
<p>Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE, Jr., Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2093-101.(48)</p> <p>PMID : 24836309</p> <p>Royaume-unis</p>	<p>Étudier le bénéfice de l'utilisation de NAC dans le traitement de la FPI</p>	<p>Essai clinique randomisé en double aveugle (NAC versus placebo)</p>	<p>Patients atteints de FPI</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 264 patients inclus dans l'étude : 133 dans le groupe NAC et 131 dans le groupe placebo</li> <li>• L'âge moyen était de 67 ans, 22 % était des femmes et 96 % des blancs</li> <li>• La valeur moyenne de CVF prédite était de 73 % et celle de la DLco de 45 %. La distance moyenne du TM-6 était de 373m</li> <li>• 52,6 % des patients de l'étude ont eu une biopsie pulmonaire</li> <li>• 34 patients sur les 133 dans le groupe NAC et 29 patients sur les 131 dans le groupe placebo ont arrêté le traitement de l'étude</li> <li>• A la 30<sup>ème</sup> semaine, 93,3 % des patients dans le groupe NAC et 91,7 % des patients du groupe placebo ont reportés avoir pris plus de 80 % des doses recommandées du traitement de l'étude. De même, à la semaine 60, 90,4 % dans le groupe NAC et 94,4 % dans le groupe placebo ont reporté avoir pris plus de 80 % des doses recommandées du traitement de l'étude</li> <li>• Pas de différence statistiquement significative concernant la CVF prédite entre les groupes à n'importe quel moment de l'étude</li> <li>• Pas de différence statistiquement significative entre les groupes de l'étude concernant la mortalité respiratoire, toutes causes d'hospitalisations, les hospitalisations respiratoires, ou le nombre de patients avec une progression de la maladie</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de différence significative concernant les effets secondaires sévères entre les groupes NAC et placebo à l'exception des troubles cardiaques (survenus chez 6,8 % des patients recevant de l'acétylcystéine et chez 1,5 % des patients recevant du placebo) et des troubles gastro-intestinaux (survenus chez 4,6 % des patients du groupe placebo et chez aucun patient du groupe acétylcystéine)</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats montrent que le NAC 600 mg n'est pas associé à une préservation de la CVF comparativement à un placebo chez les patients atteints de FPI et avec une altération légère à modérée de la fonction pulmonaire</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les patients traités avec une monothérapie de NAC ont reporté un meilleur bien-être mental sur une période de 60 semaines. Cependant, la monothérapie de NAC était associée à plus de troubles cardiaques et moins de troubles gastro-intestinaux comparativement au placebo</b></p> <p><b>&gt;&gt;Le traitement avec le NAC n'a pas aidé à préserver la CVF chez les patients atteints de FPI avec des anomalies physiologiques de base légères à modérées</b></p>
--	--	--	--	--	---

## 4.5 Traitement anticoagulant

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2012;186(1):88-95.(49)</p> <p>PMID : 22561965</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Tester l'hypothèse selon laquelle un traitement à la warfarine à des doses thérapeutiques reconnues permettrait de réduire les taux de mortalité, d'hospitalisation et de baisse de la CVF chez les patients atteints de FPI progressive</p>	<p>Essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôle-placebo chez les patients atteints de FPI. Les sujets ont été randomisés dans un ratio de 1 :1 à la warfarine ou au placebo pour une période de traitement prévue de 48 semaines.</p>	<p>Patients atteints de FPI progressive âgés de 35 à 80 ans</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suite à l'analyse intermédiaire d'avril 2011, l'étude a été interrompue en raison d'un excès de décès ce qui a enlevé tout bénéfice de la warfarine et a alarmé quant à sa sécurité d'utilisation</li> <li>• Entre décembre 2009 et avril 2011, 145 sujets ont été inclus dans l'étude : 72 dans le groupe warfarine et 73 dans le groupe placebo</li> <li>• L'âge moyen de la population était de 67 ans, 27 % était des femmes et 92 % des blancs</li> <li>• La valeur moyenne de la CVF prédite était de 59 % et celle de la DLco était de 34 %</li> <li>• 28 % des patients étaient déjà sous prédnisone à l'inclusion dans l'étude</li> <li>• Le groupe de warfarine était associé à une mortalité de toutes causes plus élevée comparativement au groupe placebo</li> <li>• Le groupe de warfarine a également démontré un taux plus important d'hospitalisations de toutes causes et de mortalité de toutes causes combinées</li> <li>• Pas de différence significative des effets du traitement concernant la CVF, le TM-6, ou les indicateurs de qualité de vie depuis le début jusqu'à la 48<sup>ème</sup> semaine. De plus, la warfarine n'a apporté aucun bénéfice pour les patients des sous-groupes</li> <li>• Des exacerbations aiguës de FPI ont eu lieu chez 6 patients du groupe warfarine contre 2 patients du groupe placebo. De même, 2 patients ont eu un événement majeur de saignement dans le groupe warfarine contre 1 patient dans le groupe placebo ; et 6 patients avec des événements mineurs de saignement dans le groupe warfarine contre 2 patients dans le groupe placebo</li> <li>• Comparativement au groupe placebo, les niveaux de « D-dimer » étaient significativement supprimés au sein du groupe warfarine à la 16<sup>ème</sup> semaine de mesure</li> </ul>

					<p>&gt;&gt;Ces résultats ont montré que l'utilisation de la warfarine chez les patients atteints de FPI progressive est associée à une augmentation de la mortalité, lorsqu'elle est comparée au placebo</p> <p>&gt;&gt;La warfarine n'a pas impacté la qualité de vie, ni les critères secondaires (CVF, TM-6 ect)</p> <p>&gt;&gt;Au sein du groupe warfarine, une augmentation de la mortalité, d'hospitalisations de toutes causes, d'hospitalisations de causes respiratoires, et des exacerbations aiguës de FPI ont été observées. Ces résultats mettent en évidence la possibilité d'une aggravation du statut respiratoire chez ces patients dû au traitement à la warfarine</p> <p>&gt;&gt;La warfarine ne devrait pas être utilisée comme traitement chez les patients atteints de FPI progressive</p>
--	--	--	--	--	--

## 4.6 Interféron-gamma-1b

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>King TE, Jr., Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i>. 2009;374(9685):222-8.(50)</p> <p>PMID : 19570573</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Évaluer si le traitement par interféron gamma-1b pourrait améliorer la survie par rapport au placebo chez les patients atteints de FPI et d'une baisse légère à modérée de la fonction pulmonaire</p>	<p>Essai randomisé en double aveugle dans 81 centres répartis dans 9 pays. Les patients ont été assignés dans un ratio 2:1 pour recevoir de l'interféron gamma-1b (n=551) ou bien un placebo équivalent (n=275). Le critère d'évaluation principal était le temps de survie global mesuré lors de la deuxième analyse intermédiaire, lorsque la proportion de décès avait atteint 75 % de ceux attendus par la conclusion de l'étude</p>	<p>826 patients atteints de FPI, âgés de 40 à 79 ans et diagnostiqués au cours des 48 derniers mois</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au total, 817 patients (99 %) des patients inclus ont terminé l'étude (5 patients perdus de vue et 4 se sont désistés)</li> <li>• La majorité des patients était des hommes, blancs, et d'âge moyen de 66 ans</li> <li>• La durée moyenne du traitement était de 537 jours pour les patients recevant de l'interféron gamma-1b et 554 jours pour les patients recevant du placebo</li> <li>• 28 % des patients ont interrompu leur traitement avant la fin de l'étude (30 % dans le groupe interféron gamma-1b comprenant 44 décès, et 25 % dans le groupe placebo comprenant 24 décès)</li> <li>• Au cours de la deuxième analyse intermédiaire, l'interféron gamma-1b n'a révélé aucun bénéfice comparativement au placebo, indiquant que l'étude devait être arrêtée. La phase de traitement de l'étude a donc été stoppée mais le suivi des patients a continué jusqu'à la fin de l'étude</li> <li>• Après une durée moyenne de 64 semaines sous traitement, 15 % des patients sous interféron gamma-1b sont décédés, comparativement à 13 % pour les patients du groupe placebo. Les distributions de survie du Kaplan-Meier ont montré que la probabilité de survie n'était pas significativement différente entre les patients sous interféron gamma-1b et ceux sous placebo</li> <li>• Comparativement au placebo, le traitement par interféron gamma-1b n'a pas affecté significativement la survie sans transplantation pulmonaire, les jours de survie sans hospitalisation dû à des événements respiratoires, ou de changement de base de dyspnée et de la distance moyenne du TM-6. De plus, la différence n'était pas significative pour l'interféron gamma-1b versus placebo pour un changement moyen de la CVF prédite ou de la DLco</li> <li>• Presque tous les participants ont révélé avoir eu au</li> </ul>

						<p>moins un effet secondaire. Les effets secondaires ont été jugés comme étant liés au traitement de l'étude chez 90 % des patients sous interféron gamma-1b contre 75 % chez les patients sous placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des effets secondaires sévères ont été reportés chez 39 % des patients sous interféron gamma-1b et chez 37 % des patients sous placebo</li> <li>• Les effets secondaires les plus fréquents retrouvés chez les patients sous interféron gamma-1b étaient la pneumonie, la progression de la maladie, l'arrêt respiratoire, et des douleurs thoraciques non cardiaques. Pour les patients sous placebo, les effets secondaires les plus fréquents étaient la pneumonie, la progression de la maladie, l'arrêt respiratoire et l'arrêt respiratoire sévère</li> <li>• 16 % des patients ont arrêté le traitement de l'étude en raison des effets secondaires</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats réfutent le fait que l'interféron gamma-1b puisse améliorer la survie chez les patients atteints de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;Cette étude confirme l'importance de confirmer des résultats de sous-groupes et des analyses exploratoires dans des essais prospectifs bien conçus, et randomisés contrôle-placebo</b></p>
--	--	--	--	--	--	---



## 4.7 Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
King TE, Jr., Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(1):92-9.(51)  PMID : 21474646  Etats-unis	Démontrer que le bosentan retarde l'aggravation de la FPI ou le décès	Essai randomisé (2 :1) en double aveugle contrôlé par placebo, axé sur les événements, en groupes parallèles, de morbidité ou de mortalité du bosentan chez des adultes atteints de FPI, diagnostiqués il y a moins de 3 ans. Le diagnostic est confirmé par biopsie pulmonaire. Le critère principal était le délai d'aggravation de la FPI ou la mort jusqu'à la fin de l'étude. Les effets du bosentan sur la qualité de vie liée à la santé, la dyspnée, son innocuité et sa tolérabilité ont été étudiés	616 patients atteints de FPI (bosentan n=407 versus placebo n=209)			<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Caractéristiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>616 patients atteints de FPI : 407 dans le groupe recevant du bosentan et 209 dans le groupe recevant du placebo, dans 119 centres de 19 pays.</li> </ul> </li> <li><b>Suivi des patients</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>383 patients dans le groupe bosentan (94,1 %) et 207 patients dans le groupe placebo (99 %)</li> <li>Analyse de critère principal : durée jusqu'à l'aggravation de la FPI ou jusqu'au décès</li> <li>Pas de différence significative entre les groupes de traitement</li> <li>Au total, 252 évènements de morbidité-mortalité ont été observés : 158 dans le groupe bosentan (38,8 %) et 94 dans le groupe placebo (45 %)</li> <li>Qualité de vie liée à la santé : pas d'effet de traitement du bosentan observé pour les changements depuis le départ jusqu'à 1 an concernant les dimensions individuelles et le score de transition du SF-36. Il en est de même pour l'état de santé et l'échelle visuelle analogue de l'EQ-5D</li> <li>La tolérance du bosentan était similaire à celle observée dans d'autres études.</li> <li>Au total, le critère principal de l'essai n'a pas été atteint</li> </ul> </li> </ol>
Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J, Group MS. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. Eur Respir J. 2013;42(6):1622-	Étudier l'efficacité et la tolérance de l'antagoniste des récepteurs de l'endothéline (macitentan) dans le traitement de la FPI	Essai clinique de phase II, prospectif, randomisé (2 :1), en double aveugle, multicentrique en groupes parallèles et contrôlé par placebo	Patients atteints de FPI depuis moins de trois ans avec une confirmation du diagnostic par biopsie pulmonaire			<ul style="list-style-type: none"> <li>178 patients inclus venant de 48 centres dans 12 pays différents ; 119 patients dans le groupe macitentan et 59 dans le groupe placebo</li> <li>Le changement moyen de la valeur de base de la CVF absolue jusqu'à 12 mois était de -0,20L dans le groupe macitentan et de -0,20L dans le groupe placebo</li> <li>L'effet moyen du traitement au macitentan sur la CVF était de 0,00L</li> <li>Au total, 35 patients traités au macitentan (29,4 %) et 17 patients du groupe placebo (28,8 %) ont fait l'expérience d'au moins une aggravation de FPI ou de</li> </ul>

<p>32.(52)</p> <p>PMID : 23682110</p> <p><i>Etats-unis</i></p>						<p>décès</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De manière générale, dans les deux groupes, la majorité des évènements ont été enregistrés comme étant une aggravation de la FPI et une détérioration des résultats du test de la fonction pulmonaire (macitentan n=25 ; placebo n=14)</li> <li>• Au sein du groupe macitentan, 3 patients (2,5 %) et 2 patients (3,4 %) au sein du groupe placebo sont décédés</li> <li>• Les résultats des analyses de sensibilité n'ont montré aucun effet du traitement au macitentan sur le changement de la CVF au cours du temps</li> <li>• La différence moyenne de traitement entre le macitentan et le placebo concernant le volume expiré forcé était légère et non statistiquement significative. De même, concernant la DLco, la différence moyenne du traitement entre le macitentan et le placebo était légère et non statistiquement significative.</li> <li>• La différence moyenne du traitement entre le macitentan et le placebo concernant l'indice physiologique composite était légère et non statistiquement significative</li> <li>• L'indice moyen de transition de dyspnée à 12 mois était de -1,0 pour les patients traités au macitentan et de 0,0 pour les patients sous placebo. Au sein du groupe macitentan, 23,5 % des patients avaient un indice de transition de dyspnée <math>\geq 1</math> ; 28,8 % des patients au sein du groupe placebo, ce qui représente un risque de réduction de 0,19</li> <li>• Le temps moyen de traitement au macitentan était de 14,5 mois et 15 mois pour le placebo</li> <li>• Depuis le début du traitement et jusqu'à 28 jours après l'interruption du traitement, 116 patients du groupe macitentan (97,5 %) et 58 patients du groupe placebo (98,3 %) ont eu au moins un effet secondaire. Chez 12,6 % des patients du groupe macitentan et chez 11,9 % des patients du groupe placebo, les effets secondaires ont conduit à une interruption du traitement de l'étude</li> <li>• 37 patients (31,1 %) du groupe macitentan et 20 patients (33,9 %) du groupe placebo ont eu au moins un effet secondaire sévère</li> <li>• Au total, 13 patients sont décédés pendant la période</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>du traitement ou jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement : 9 patients (7,6 %) au sein du groupe macitentan et 4 patients (6,8 %) dans le groupe placebo. Dans la majorité des cas, les décès étaient dus à une aggravation de la FPI ou à une insuffisance respiratoire</p> <p><b>&gt;&gt;Cette étude ne permet pas de déterminer si le macitentan affecte de façon positive le changement de la CVF de base jusqu'à 12 mois versus placebo</b></p> <p><b>&gt;&gt;Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été retrouvée quant à la DLco, l'indice de transition de la dyspnée, les tests fonctionnels pulmonaires, le temps jusqu'à l'aggravation de la FPI ou le décès</b></p> <p><b>&gt;&gt;Le traitement au macitentan 10mg une fois par jour sur le long terme a été bien toléré, avec une légère incidence de l'augmentation d'aminotransférases hépatiques similaire dans les deux groupes</b></p>
<p>Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2013;158(9):641-9.(53)</p> <p>PMID : 23648946</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Déterminer si l'ambrisentan, un antagoniste sélectif des récepteurs ETA, réduit le taux de progression de la FPI</p>	<p>Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, piloté par un événement. Évaluation : Délai de progression de la maladie, défini comme la mort, l'hospitalisation respiratoire, ou une diminution catégorique de la fonction pulmonaire</p>	<p>Les patients atteints de FPI, âgés de 40 à 80 ans</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 492 patients inclus dans l'étude</li> <li>• La durée moyenne du traitement de l'étude était de 34,2 semaines pour l'embrisentan et de 35,6 semaines pour le placebo</li> <li>• La progression de la maladie était plus fréquente dans le groupe de patients traités à l'ambrisentan comparativement au placebo (27,4 % vs. 17,2 %, p=0,001)</li> <li>• Un déclin de la fonction pulmonaire était présent chez 16,7 % des patients traités à l'ambrisentan et chez 11,7 % des patients traités au placebo</li> <li>• Des hospitalisations respiratoires étaient nécessaires chez 13,4 % et 5,5 % des patients traités à l'ambrisentan et au placebo respectivement</li> <li>• 7,9 % des patients ayant été traités à l'ambrisentan et 3,7 % des patients ayant reçu du placebo sont décédés</li> <li>• Au sein du groupe ambrisentan, 10 % des patients avaient de l'hypertension pulmonaire ; de même, au sein du groupe placebo, 10 % des patients avaient de l'hypertension pulmonaire- ceci était similaire aux valeurs de bases</li> </ul>

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des effets secondaires sévères liés au traitement ont eu lieu chez 22 % des patients traités à l'ambrisentan contre 15 % chez les patients traités au placebo</li> </ul> <p>&gt;&gt;Les résultats de cette étude montrent que l'ambrisentan favoriserait la progression de la maladie et serait associé à une augmentation des hospitalisations respiratoires</p> <p>&gt;&gt;Aucun effet secondaire hépatique n'a été observé avec le traitement à l'ambrisentan</p> <p>&gt;&gt;L'ambrisentan ne serait donc pas un traitement efficace pour les patients atteints de FPI avec ou sans hypertension artérielle pulmonaire</p>
--	--	--	--	--	--	--

## 4.8 Etanercept

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2008;178(9):948-55.(54)</p> <p>PMID : 18669816</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Explorer l'efficacité et la sécurité de l'etanercept dans le traitement de la FPI</p>	<p>Essai multicentrique, randomisé, prospectif en double aveugle chez des patients atteints de FPI cliniquement évolutive. Les paramètres primaires comprenaient les changements dans le pourcentage de CVF et de la DLco ainsi que le changement de la PaO2 pendant 48 semaines</p>	<p>Patients atteints de FPI cliniquement évolutive</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>88 patients atteints de FPI inclus dans l'étude, mais 85 inclus pour l'analyse. L'âge moyen était de 65,2 ans</li> <li>Pas de différence significative entre les deux groupes pour le changement de la CVF prédite, la DLco prédite, la PaO2 de repos, depuis le début jusqu'à la dernière visite</li> <li>Au bout de 48 semaines de suivi, les patients du groupe étanercept ont eu un déclin moyen de 0,1 de CVF comparativement à un déclin moyen de 0,2 pour les patients du groupe placebo. Les patients du groupe étanercept ont eu un déclin moyen de 0,9 ml/min/mm Hg en termes de mesures absolues de la DLco, comparativement à un déclin moyen de 1,7 ml/min/mm Hg pour les patients du groupe placebo. La saturation en oxygène et la « TLC » prédite ont diminué dans les deux groupes. Concernant le TM-6, les patients du groupe étanercept ont eu une augmentation moyenne de 0,2 m comparativement à 14,7 m pour les patients du groupe placebo</li> <li>Des effets secondaires sévères ont eu lieu à des taux similaires chez les deux groupes : 12 patients dans le groupe étanercept et 10 dans le groupe placebo</li> <li>6 patients sont décédés durant l'étude, 4 au sein du groupe étanercept et 2 au sien du groupe placebo</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant la CVF, la DLco et la PaO2 de repos à 48 semaines. Ceci peut s'expliquer par le faible nombre de patients inclus dans l'étude</b></p> <p><b>&gt;&gt; Une dose de 25 mg d'étanercept 2 fois par semaine était donc sûre et bien tolérée dans cette population d'étude</b></p> <p><b>&gt;&gt; Le faible nombre de sujets dans cette étude ne permet pas de déterminer si l'étanercept permet de</b></p>

						<p>manière efficace de réduire la mortalité de toute cause chez les patients atteints de FPI</p> <p>&gt;&gt; Cette étude confirme la possibilité de pouvoir réaliser des études contrôle-placebo chez les patients atteints de FPI. Nécessité de continuer les investigations concernant l'utilisation de l'étanercept dans des essais cliniques avec un nombre de patients et de témoins adapté</p>
--	--	--	--	--	--	--

## 4.9 Carlumab

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Raghu G, Martinez FJ, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Wells AU, et al. CC-chemokine ligand 2 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 trial of carlumab. <i>Eur Respir J.</i> 2015;46(6):1740-50.(55)</p> <p>PMID : 26493793</p> <p><i>Etats-unis</i> <i>Allemagne</i> <i>France</i> <i>Royaume-unis</i></p>	<p>Determiner la sureté et l'efficacité du carlumab dans le traitement de la FPI</p>	<p>Étude multicentrique, internationale et en double aveugle, contrôle - placebo. Les patients ont été assignés au hasard par un système interactif de réponse vocale dans un ratio de 1: 1: 1: 1, stratifié par catégorie à risque élevé (oui / non) et utilisation de corticostéroïdes oraux de base (oui / non) pour recevoir des perfusions intraveineuses de placebo ou 1 mg/kg, 5 mg/kg ou 15 mg/kg de carlumab toutes les 4 semaines pendant 48 semaines. Les patients ont eu des visites de suivi aux semaines 52, 60 et 72 pour évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et le maintien des effets cliniques</p>	<p>Patients âgés entre 40 et 80 ans et atteints de FPI (selon les critères de I4ATS/ERS en l'an 2000)</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 126 patients inclus dans l'étude et 125 inclus dans l'analyse. L'âge moyen était de 66 ans et 80 % des patients étaient des hommes et caucasiens</li> <li>• Dans tous les groupes, une détérioration de la CVF a été observée au cours du temps; cependant, les groupes traités avec le carlumab avaient tendance à montrer une aggravation de la CVF plus forte comparativement au placebo</li> <li>• Aucune amélioration n'a été observée concernant le changement de la CVF pour le traitement avec le carlumab 5mg/kg ou 15mg/kg comparativement au placebo</li> <li>• De même, aucun groupe de traitement n'a montré de bénéfice en termes de progression de la maladie, de changement absolu de la CVF ou de changement relatif de la DLco comparativement au placebo</li> <li>• Un nombre plus important de patients avec un ou plusieurs effets secondaires sévères a été observé dans le groupe 5 mg/kg (51,3 %) comparativement aux autres groupes : 1 mg/kg (15,2 %) ; 15 mg/kg (21,9 %) ; et placebo (46,4 %)</li> <li>• L'aggravation de la FPI était l'effet secondaire sévère le plus fréquent pour les groupes carlumab et placebo : 1 mg/kg (6,1 %) ; 5 mg/kg (18,8 %) ; 15 mg/kg (9,4 %) et placebo (14,3 %)</li> <li>• Les effets secondaires les plus fréquents (&gt; 20 %) au sein des groupes de patients traités avec le carlumab étaient la fatigue, la toux, les infections des voies respiratoires supérieures, la dyspnée et la FPI</li> <li>• Le nombre d'infection était plus important au sein des groupes de traitements par le carlumab comparativement au placebo</li> <li>• Les niveaux de CCL2 ont fortement augmenté après initiation au carlumab (et non avec le placebo)</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;D'une manière générale, les patients ayant reçu du</b></p>

						<p>carlimab pendant les 48 semaines de l'étude n'ont pas montré d'amélioration comparativement aux patients ayant reçu du placebo</p> <p>&gt;&gt;Le traitement par le carlumab n'a pas montré d'amélioration de la fonction pulmonaire pour les patients atteints de FPI</p>
--	--	--	--	--	--	--



## 4.10 Simtuzumab

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2017;5(1):22-32.(56)</p> <p>PMID : 27939076</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Étudier l'efficacité et l'innocuité de simtuzumab, un anticorps monoclonal contre LOXL2, chez les patients atteints de FPI</p>	<p>Essai randomisé, en double aveugle, phase 2. Étude réalisée dans 183 hôpitaux et cliniques respiratoires dans 14 pays différents. Les patients éligibles ont été stratifiés selon la CVF et les concentrations sériques de LOXL2, randomisé avec un ratio de 1 :1 pour injecter du simtuzumab ou un placebo. Les critères d'évaluation primaires sont : la survie sans progression, définie comme le délai de mort de causes confondues ou une diminution catégorique de la CVF prédite</p>	<p>Patients atteints de FPI</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 544 patients atteints de FPI au sein de la population en intention de traitement (272 dans chaque groupe) ; 543 patients au sein de la « safety population » ayant reçu au minimum une dose du traitement de l'étude</li> <li>• La durée moyenne du traitement était de 56,1 semaines au sein du groupe simtuzumab et de 53,1 semaines au sein du groupe placebo</li> <li>• L'adhérence au traitement était de 98 % dans chaque groupe</li> <li>• 83 % de la population d'étude était des hommes et de race blanche (85 %)</li> <li>• Au sein de la population en intention de traitement, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes simtuzumab et placebo concernant la survie sans progression, ou le sous-groupe de patients avec une concentration de base du serum LOXL2 comprise dans le 50<sup>ème</sup> percentile ou plus, ou dans le 75<sup>ème</sup> percentile</li> <li>• À la fin de l'étude, aucune différence significative n'a été observée quant à la survie globale entre les groupes simtuzumab et placebo au sein de la population en intention de traitement ou au sein du sous-groupe de patients avec de fortes valeurs de bases de serum LOXL2</li> <li>• Au sein de la population en intention de traitement, 7 % des patients dans le groupe simtuzumab et 6 % dans le groupe placebo sont décédés pendant le traitement</li> <li>• Pas de bénéfice de traitement observé en mesurant le taux d'hospitalisations, le nombre de patient individuel avec une hospitalisation, ou la durée jusqu'à la première hospitalisation</li> <li>• Aucune différence significative du changement moyen de la CVF prédite et de la DLco prédite ainsi que du TM-6 entre les groupes simtuzumab et placebo au sein de la population en intention de traitement ou des sous-groupes de patients avec de fortes concentrations de base de serum LOXL2</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globalement, 96 % des patients dans le groupe simtuzumab et 97 % dans le groupe placebo ont eu un effet secondaire avec 37 % et 36 % patients, respectivement, ayant eu un effet secondaire sévère. Les effets secondaires les plus fréquents au sein des groupes simtuzumab et placebo étaient la dyspnée, la toux, les infections des voies respiratoires supérieures, et une aggravation de la FPI. Les effets secondaires sévères les plus fréquents étaient l'aggravation de la FPI, la dyspnée et la pneumonie</li> <li>• Pendant la période de suivi, 63 patients sont décédés : 31 (11 %) dans le groupe simtuzumab et 32 (12 %) dans le groupe placebo. La cause de décès la plus fréquente dans les deux groupes était l'exacerbation ou la progression de la FPI</li> </ul> <p><b>&gt;&gt; Dans cette étude, le traitement avec le simtuzumab n'a pas montré d'intérêt bénéfique contre le placebo, ni dans la population en intention de traitement, ni dans les sous-groupes avec des concentrations de sérum LOXL2 dans le 50<sup>ème</sup> percentile ou dans le 75<sup>ème</sup> percentile</b></p> <p><b>&gt;&gt; Ces résultats ne suggèrent pas l'utilisation du simtuzumab pour les patients atteints de FPI</b></p>
--	--	--	--	--	--

## 4.11 Transplantation

**Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<p>Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, 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. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2015;34(1):1-15.(57)</p> <p>PMID : 25085497</p> <p><i>Etats-unis</i> <i>Suisse</i> <i>Royaume-unis</i> <i>Canada</i> <i>Australie</i> <i>Belgique</i></p>	<p>Aider les médecins à identifier correctement les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une transplantation pulmonaire (mise à jour des recommandations de 2006)</p>	<p>Oui</p>	<p>Médecins membres du ISHLT (The International Society for Heart and Lung Transplantation)</p>	<p>Non</p>	<p>La fibrose pulmonaire idiopathique chez l'adulte</p>	<p>La transplantation pulmonaire doit être considérée pour les adultes avec une maladie pulmonaire chronique en phase terminale et répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque élevé (&gt; 50 %) de décès dans 2 ans dû à la maladie pulmonaire s'il n'y a pas de transplantation pulmonaire</li> <li>• Forte probabilité de survie (&gt; 80 %) au minimum 90 jours après la transplantation pulmonaire</li> <li>• Forte probabilité (&gt; 80 %) d'une survie post-transplantation de 5 ans d'un point de vue médical à condition qu'il y ait un bon fonctionnement du greffon</li> <li>• Contre-indications absolues pour la transplantation pulmonaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antécédent récent de cancer</li> <li>○ Dysfonctionnement incurable d'un autre organe majeur du système, à moins qu'une double transplantation puisse être réalisée</li> <li>○ Maladie athérosclérotique non corrigée avec une ischémie des organes cibles suspectée ou dysfonctionnement et/ou une maladie de l'artère coronaire ne pouvant faire recourt à une revascularisation</li> <li>○ Instabilité médicale sévère</li> <li>○ Diathèse hémorragique irréversible</li> <li>○ Infection chronique par des microbes très résistants et/ou virulents</li> <li>○ Infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>○ Déformation de la paroi thoracique ou de la colonne vertébrale</li> <li>○ Classe II ou III d'obésité</li> <li>○ Non adhérence à une thérapie médicale (actuelle ou précédente)</li> <li>○ Conditions psychiatrique ou psychologique associées à l'incapacité de coopérer avec l'équipe médicale/de soins</li> <li>○ Absence d'un soutien social</li> <li>○ Statut fonctionnel sévèrement limité avec un faible potentiel de réhabilitation</li> <li>○ Dépendance ou abus de substance</li> </ul> </li> <li>• Support de vie extracorporel (ECLS) recommandé :</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jeune âge</li> <li>○ Absence de dysfonctionnement de plusieurs organes</li> <li>○ Haut potentiel de réhabilitation</li> <li>• ECLS non recommandé : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Choc septique</li> <li>○ Dysfonctionnement de plusieurs organes</li> <li>○ Maladie occlusive artérielle sévère</li> <li>○ Thrombopénie induite par l'héparine</li> <li>○ Ventilation mécanique prolongée au préalable</li> <li>○ Âge « avancé »</li> <li>○ Obésité</li> </ul> </li> <li>• L'ECLS est efficace pour aider les patients avec une insuffisance respiratoire avancée et pour améliorer la stabilité clinique des patients, ce qui devrait améliorer les résultats post-transplantation</li> <li>• La transition à la transplantation en utilisant l'ECLS nécessite une évaluation continue pour définir les candidatures potentielles puisque des événements neurologiques, une défaillance d'organe, et des complications d'infections peuvent fréquemment être une cause d'exclusion pour la candidature à la transplantation</li> <li>• Pour la PID : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Temps d'attente : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evidence histopathologique ou radiographique d'une PIC, ou d'une pneumopathie interstitielle non spécifique, indépendamment de la fonction pulmonaire</li> <li>▪ Fonction pulmonaire anormale : CVF &lt; 80 % prédite ou DLco &lt; 40 % prédite</li> <li>▪ Toute dyspnée ou limitation fonctionnelle attribuable à la maladie pulmonaire</li> <li>▪ Toute nécessité d'oxygène supplémentaire, même seulement pendant l'effort</li> <li>▪ Pour les PID, incapacité à améliorer la dyspnée, nécessité d'oxygène supplémentaire, et/ou la fonction pulmonaire après un essai clinique ou une thérapie médicale</li> </ul> </li> <li>○ Temps d'attente pour l'inscription : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Déclin de la CVF <math>\geq</math> 10 % pendant 6 mois de suivi</li> <li>▪ Déclin de la DLco <math>\geq</math> 15 % pendant 6 mois de suivi</li> <li>▪ Désaturation de &lt; 88 % ou distance &lt; 250m pour le TM-6 ou &gt; 50m de déclin pour la distance du TM-6 sur une période de 6 mois</li> <li>▪ Hypertension pulmonaire au cathétérisme cardiaque droit ou à l'échocardiographie bidimensionnelle</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
--	--	--	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hospitalisation en raison d'un déclin respiratoire, pneumothorax, ou exacerbation aiguë</li> <li>○ La PID et plus particulièrement la FPI, ont les plus mauvais pronostics parmi les maladies indiquées pour la transplantation pulmonaire</li> <li>○ La mortalité liée à la liste d'attente est importante</li> <li>○ Dans les documents les plus récents du consensus de l'ATS, la transplantation et l'oxygène supplémentaire étaient les seuls traitements fortement recommandés pour les patients atteints de FPI et une discussion de la transplantation était recommandée au moment du diagnostic</li> <li>○ Les PID suffisamment sévères pour considérer la transplantation pulmonaire peuvent être associées à des maladies vasculaires du collagène comme la sclérodermie ou la polyarthrite rhumatoïde</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Ces recommandations sont internationales mais il faut bien tenir compte des systèmes de référence locaux et des systèmes d'attribution des organes, qui varient considérablement d'une zone géographique à une autre</b></p>
--	--	--	--	--	--	--

## 4.12 Réhabilitation respiratoire

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. Thorax. 2008;63(6):549-54.(58)</p> <p>PMID : 18245143</p> <p>Australie</p>	<p>Etablir l'innocuité de l'entraînement physique pour la PID ; ses effets sur la capacité d'exercice, la dyspnée et la qualité de vie ; et évaluer si les patients atteints de FPI ont eu des réponses semblables aux patients atteints d'autres types de PID</p>	<p>Des patients atteints de PID dont une partie atteinte de FPI ont été randomisés pour recevoir pendant 8 semaines un entraînement physique supervisé ou un soutien téléphonique hebdomadaire. Le TM-6, l'épreuve d'effort, la dyspnée et le questionnaire sur les maladies respiratoires chroniques ont été effectués au départ et à six mois de suivi</p>	<p>Patients atteints de PID et FPI</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 57 patients atteints de PID et 34 patients atteints de FPI</li> <li>• Au départ, la capacité à l'exercice n'était pas différente entre les deux groupes en termes de TM-6 et de consommation maximale d'oxygène</li> <li>• Une réduction significative de CVF sur 6 mois a été observée de façon similaire au sein des deux groupes</li> <li>• 80 % des patients ont effectué le programme d'exercice et aucun effet secondaire n'a été observé</li> <li>• Les valeurs du TM-6 ont augmenté positivement après l'entraînement</li> <li>• Une réduction significative du score de « MRC » (Medical Research Council) a été observée ainsi qu'une amélioration de la dyspnée et de la fatigue du CRDQ (Respiratory Diseases Questionnaire)</li> <li>• Pas de différence entre les groupes pour la saturation en oxygène de départ, cependant, l'entraînement à l'exercice a diminué le battement cardiaque au point maximal de l'effort</li> <li>• Pas de différence de réponse entre les patients avec ou sans FPI</li> <li>• Après 6 mois, aucune différence entre le groupe d'entraînement et le groupe contrôle n'a été observée et ce, pour n'importe quelle variable</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Cette étude montre que l'exercice n'est pas dangereux pour les patients atteints de PID</b></p> <p><b>&gt;&gt;Quelques améliorations des symptômes ont été observés suite aux entraînements physiques, cependant, ces bénéfiques n'étaient plus présents au bout de 6 mois</b></p> <p><b>&gt;&gt;L'entraînement physique peut être envisagé chez les patients atteints de PID de n'importe quelle étiologie, si la dyspnée est associée avec une diminution de la capacité fonctionnelle</b></p>

<p>Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respirology</i>. 2008;13(3):394-9.(59)</p> <p>PMID : 18399862</p> <p>Japan</p>	<p>Évaluer les effets de la réhabilitation respiratoire dans la FPI</p>	<p>Les patients atteints de FPI éligibles à l'étude ont été assignés au hasard au groupe recevant une réhabilitation respiratoire ou au groupe contrôle. La réhabilitation respiratoire consiste principalement en un programme d'entraînement physique de 10 semaines. La fonction respiratoire, les gaz du sang (GDS), le TM-6, l'indice de dyspnée avec l'indice de dyspnée de référence et le score de la qualité de vie (questionnaire St Georges, SGRQ) ont été évalués au départ et après le programme</p>	<p>Patients atteints FPI</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 patients inclus dans l'étude : 15 dans le groupe réhabilitation et 15 dans le groupe contrôle. 2 patients au sein du groupe de réhabilitation ont refusé de participer au programme</li> <li>• Après le programme d'entraînement, seuls le TM-6 et le score total du SGRQ étaient significativement améliorés comparativement aux valeurs de départ</li> <li>• Le programme n'a pas eu d'effet significatif sur les mesures de la fonction pulmonaire, de la force musculaire respiratoire, des valeurs des gaz du sang artériel ou de dyspnée comparativement aux valeurs de départ</li> <li>• Pour les 28 patients, les changements du score total du SGRQ étaient significativement corrélés aux changements du TM-6 mais non à ceux de l'indice de base de dyspnée</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Une amélioration significative de la capacité d'exercice fonctionnelle a été observée et évaluée par le TM-6 et le SGRQ mais pas pour le score d'indice de base de dyspnée</b></p> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats d'amélioration du TM-6 paraissent comparables à ceux des patients atteints de BPCO précédemment reportés</b></p> <p><b>&gt;&gt;Le score total concernant la qualité de vie liée à la santé a également été significativement amélioré. Cette amélioration était significativement corrélée au changement du TM-6. Bien qu'il paraisse difficile d'améliorer la dyspnée par la réhabilitation chez les patients atteints de FPI, l'amélioration de leur capacité à l'exercice permet une meilleure qualité de vie liée à la santé</b></p> <p><b>&gt;&gt;Il serait intéressant d'évaluer les effets sur le long terme de la réhabilitation pulmonaire chez les patients atteints de FPI. De même, des études sont nécessaires afin d'évaluer si la réhabilitation pulmonaire pourrait améliorer la survie chez ces patients</b></p> <p><b>&gt;&gt;La réhabilitation pulmonaire améliore la capacité fonctionnelle à l'exercice ainsi que la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints de FPI</b></p>
<p>Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M,</p>	<p>Examiner l'effet d'une réhabilitation respiratoire en</p>	<p>Évaluation des patients atteints de PID ayant été admis dans un</p>	<p>Patients atteints de PID entre 1999 et 2010</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 402 patients atteints de PID ont été inclus dans l'étude et ont suivi un programme de réhabilitation pulmonaire pendant une durée moyenne de 30 ± 1 jours</li> </ul>

<p>Winterkamp S, Schonheit-Kenn U, Neurohr C, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. Eur Respir J. 2013;42(2):444-53.(60)</p> <p>PMID : 23100507</p> <p>Allemagne</p>	<p>milieu hospitalier sur l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients atteints de PID</p>	<p>centre spécialisé de réhabilitation respiratoire (1999-2010). Tous les patients ont effectué un programme normalisé de réhabilitation respiratoire comprenant des tests de la fonction respiratoire, une analyse des GDS, un TM-6, un test de dyspnée et un questionnaire sur la qualité de vie (SF-36) à l'admission et à la sortie</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'âge moyen des participants était de 60 ans</li> <li>• 202 patients (50 %) avaient un diagnostic confirmé de PID, 21 patients (5 %) avaient une pneumopathie interstitielle idiopathique différente de la FPI, 59 patients (15 %) avaient une pneumopathie d'hypersensibilité, 50 patients (12 %) avaient une sarcoïdose, 24 patients (6 %) avaient une PID associée à une maladie du tissu conjonctif et 46 patients (12 %) avaient une PID d'une étiologie différente</li> <li>• 299 patients (74 %) étaient dans la liste en attente d'une transplantation</li> <li>• Des améliorations significatives ont été observées avant et après la réhabilitation pulmonaire concernant les gaz du sang et les paramètres de la fonction pulmonaire</li> <li>• La distance moyenne du TM-6 de base était de 308m et celle après la réhabilitation pulmonaire était de 354m</li> <li>• Les analyses du questionnaire SF-36 ont montré une augmentation positive significative pour chaque sous-score ainsi que pour la santé physique et mentale, après la réhabilitation pulmonaire</li> <li>• Parmi les variables testées, seul le TM-6 de base était un prédicteur significatif du changement du TM-6. Plus la valeur de base du TM-6 était élevée, plus l'amélioration du TM-6 après la réhabilitation pulmonaire était faible</li> <li>• Les paramètres de la fonction pulmonaire (analyses des GDS et volumes pulmonaires) se sont améliorés pendant la réhabilitation pulmonaire au sein du groupe de patients non atteints d'hypertension pulmonaire, alors que chez les patients atteints de PID avec des signes d'hypertension pulmonaire, seule la capacité vitale s'est améliorée. Les patients non affectés par l'hypertension pulmonaire ont eu des améliorations significatives concernant la santé physique et mentale alors que les patients avec des signes d'hypertension pulmonaire n'ont eu des améliorations significatives qu'au niveau de la santé mentale</li> <li>• Après la réhabilitation pulmonaire, une amélioration significative du TM-6 a été observée pour les deux groupes (patients avec ou sans signes d'hypertension pulmonaire)</li> </ul> <p>&gt;&gt;Ces résultats montrent que la réhabilitation pulmonaire est bénéfique chez les patients atteints de PID et apparaît comme un traitement complémentaire intéressant</p> <p>&gt;&gt;Des améliorations légères mais significatives ont été</p>
---	--	---	--	--	--



					<p>observées concernant les paramètres de la fonction pulmonaire avant et après la réhabilitation pulmonaire. De même, des améliorations significatives ont été observées pour le statut fonctionnel et la qualité de vie liée à la santé</p> <p>&gt;&gt; Cette étude montre également le bénéfice de la réhabilitation pulmonaire pour les patients avec des signes d'hypertension pulmonaire, mais dans une moindre mesure</p>
--	--	--	--	--	--

## 4.13 Exacerbation aiguë de la FPI

Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<p>Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(3):265-75.(61)</p> <p>PMID: 27299520</p>	<p>Fournir une mise à jour complète sur l'exacerbation aiguë de la FPI</p>	<p>Oui</p>	<p>Oui, groupe de travail d'experts internationaux de la FPI</p>	<p>Non</p>	<p>La fibrose pulmonaire idiopathique chez l'adulte</p>	<p><b>1. Epidémiologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selon les essais cliniques publiés, les taux d'incidence de l'exacerbation aiguë de la FPI sont variables, en raison, aux différences des populations d'études, de la définition de l'exacerbation aiguë et des méthodes statistiques utilisées</li> <li>• Selon une méta-analyse de 6 études cliniques avec des patients atteints de FPI, la moyenne pondérée des exacerbations aiguës serait de 4,1 pour 100 années patients. Une des limitations majeures des essais cliniques concernant l'estimation de l'incidence serait les événements manqués dûs à des données cliniques manquantes ou non disponibles</li> <li>• D'une façon générale, les études de cohortes reportent des incidences plus élevées d'exacerbation aiguë de FPI que les essais cliniques. Une des limitations des études de cohortes serait une possible sur-déclaration des événements en raison d'une mauvaise classification des aggravations respiratoires de cause connue comme les exacerbations</li> </ul> <p><b>2. Etiologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'étiologie des exacerbations aiguës de la FPI reste incertaine</li> <li>• L'une des questions phare posée par le « IPFnet 2007 » était si l'exacerbation aiguë de la FPI représente une accélération intrinsèque d'une condition fibrotique sous-jacente ou une réponse aux événements externes occultes entraînant une lésion pulmonaire aiguë et un dommage alvéolaire histopathologique diffus</li> <li>• Certaines données suggèrent que la FPI est particulièrement vulnérable au stress dûe à la chirurgie thoracique, ce qui est en faveur d'une contribution intrinsèque patho-biologique</li> </ul> <p><b>3. Facteurs de risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'exacerbation aiguë de la FPI est plus fréquente chez les patients avec une maladie physiologiquement et fonctionnellement avancée</li> <li>• Une faible CVF est l'un des facteurs de risque principal reconnu pour l'exacerbation aiguë de la FPI</li> <li>• D'autres facteurs ont été reconnus comme associés à une augmentation du risque de l'exacerbation aiguë tels qu'une faible</li> </ul>

					<p>DLco, un faible TM-6, l'hypertension pulmonaire, une faible oxygénation de base, une augmentation de la dyspnée, et un déclin récent de la CVF. Des facteurs de risque candidats supplémentaires ont également été mis en évidence : jeune âge, une maladie coronarienne comorbide et un IMC élevé</p> <p><b>4. Pronostic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selon les données de la littérature, 46 % des décès de FPI sont précédés par une phase d'exacerbation, et le temps moyen de survie des patients atteints de FPI avec une exacerbation aiguë est d'environ 3 à 4 mois</li> <li>• Des facteurs de pronostic candidats ont été identifiés : une faible CVF de base ainsi qu'une faible DLco, des anomalies importantes vues à la tomodensitométrie au moment de l'exacerbation aiguë, une mauvaise oxygénation, un lavage broncho-alvéolaire neutrophile et un pourcentage de lymphocytes</li> </ul> <p><b>5. Prise en charge</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun traitement efficace pour l'exacerbation de la FPI n'a été mis en évidence</li> <li>• De nombreux patients avec une exacerbation aiguë reçoivent de façon systématique des corticostéroïdes mais il n'y a pas de preuve quant à l'efficacité de cette approche. De plus, les recommandations internationales ne recommandent que faiblement l'utilisation des corticostéroïdes pour l'exacerbation aiguë de la FPI</li> <li>• La prise en charge de l'exacerbation aiguë de la FPI représente un besoin médical non satisfait à ce jour</li> <li>• Les recommandations internationales pour la prise en charge de la FPI ont établi une faible recommandation contre l'utilisation de la ventilation mécanique pour traiter l'insuffisance respiratoire dans la FPI</li> <li>• Des résultats tirés d'études cliniques sur le nintédanib et la pirfénidone suggèrent que les traitements de la FPI pourraient aider à prévenir le développement d'exacerbations aiguës de la FPI</li> <li>• D'autres traitements potentiels de la FPI testés dans des essais cliniques (acétylcystéine, bosentan, interféron gamma, sildénafil) n'ont montré aucun impact ou une augmentation possible du risque de développer une exacerbation aiguë de FPI</li> </ul> <p><b>6. Cadre conceptuel proposé pour la détérioration respiratoire aiguë dans la FPI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enlever le terme « idiopathique » de la définition de l'exacerbation aiguë : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dans la majorité des opinions, la définition et le critère de diagnostic pour l'exacerbation aiguë de la FPI devrait intégrer tout événement respiratoire sévère caractérisé par des</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--	--	--	---

					<p>opacités/consolidations bilatérales en verre dépoli, et non expliqué totalement par une insuffisance cardiaque ou une surcharge de fluide</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le fait de définir l'exacerbation aiguë comme idiopathique était considérée comme inutilement restrictif</li> <li>○ La définition revue de l'exacerbation aiguë de la FPI est : une détérioration respiratoire cliniquement significative et sévère caractérisée par une anomalie alvéolaire nouvellement généralisée</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Changer l'intervalle de temps du critère de diagnostic de 30 jours à « typiquement inférieur à 1 mois »</li> <li>• Exclusion de l'exacerbation aiguë causée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge de liquide pour le critère de diagnostic</li> <li>• D'autres changements possibles ont été discutés comme étendre la définition de l'exacerbation aiguë afin d'inclure d'autres PID en ajoutant des critères quantitatifs pour aggravation, et créer une catégorie « exacerbation subaiguë » pour les détériorations plus graduelles</li> </ul> <p><b>7. Considérations relative à la prise en charge</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les cliniciens prenant en charge un patient atteint de FPI avec une aggravation respiratoire aiguë devraient continuer à explorer les pistes de causes extra parenchymateuses et essayer de déterminer si des caractéristiques radiologiques ou histopathologiques sont présentes en faveur d'un diagnostic d'exacerbation aiguë</li> <li>• Directions futures</li> <li>• Bien que de nombreuses questions restent sans réponse concernant l'étiologie, la patho-biologie, et la prise en charge clinique des exacerbations aiguës, des progrès ont été faits, justifiant une nouvelle évaluation des hypothèses fondamentales concernant sa définition et ses critères de diagnostic</li> </ul> <p><b>Avec ce rapport, les auteurs aimeraient tester de nouvelles hypothèses concernant les mécanismes de l'exacerbation aiguë de la FPI, et de nouvelles approches de prévention, de détection précoce, et de traitements au sein d'essai cliniques contrôlés correctement conçus</b></p>
--	--	--	--	--	--

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. Eur Respir J. 2014;43(4):1124-31.(62)</p> <p>PMID : 24176998</p> <p>Etats-unis</p>	<p>Définir l'association entre l'exposition à la pollution de l'air et l'exacerbation aiguë de la FPI</p>	<p>Étude de cohorte, incluant des patients ayant une FPI selon les critères de l'ATS/ERS/JRS/LATA</p>	<p>Patients atteints de FPI</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 505 patients atteints de FPI identifiés mais 436 patients retenus dans l'étude finale dont 75 ayant eu au moins une exacerbation</li> <li>• Les patients avec une exacerbation aiguë avaient une CVF plus basse et étaient plus susceptibles d'avoir eu des antécédents de traitement au prednisone et/ou d'avoir été sous traitement pour une maladie de reflux gastro-œsophagien à l'évaluation de départ</li> <li>• 2 patients sans exacerbation ont eu une transplantation pulmonaire</li> <li>• Le taux d'incidence des événements d'exacerbation était de 5,2 exacerbations pour 100 années patients. Les exacerbations aiguës étaient caractérisées par de la fièvre (53 %) et de la toux (37 %). 49 % des patients ont été admis en soins intensifs ; 8 % ont nécessité une ventilation à pression positive non invasive et 45 % ont nécessité une ventilation mécanique</li> <li>• L'exacerbation aiguë était associée à un risque élevé d'exacerbation aiguë ultérieure et un temps de survie considérablement réduit</li> <li>• La mortalité à court terme était de 37 % à 1 mois et de 67 % à 6 mois</li> <li>• Les exacerbations aiguës de la FPI étaient significativement associées avec l'augmentation des niveaux moyens d'O3 et de NO2 pendant la période d'exposition. Aucune association n'a été retrouvée entre la PM10, la SO2 ou le CO et l'exacerbation de la FPI. Les valeurs moyennes d'O3 et de NO2 étaient faiblement corrélées et les deux étaient des prédicteurs indépendants statistiquement significatifs de l'exacerbation aiguë dans un modèle à deux polluants. Les expositions à l'O3 et au NO2 restaient généralement associées à l'exacerbation aiguë lorsque la période d'exposition variait de 1 à 8 semaines avant le diagnostic de l'exacerbation aiguë. Ces associations avec m'O3 et le NO2 étaient également constantes lorsque d'autres analyses ont été conduites et basée sur des recommandations publiées alternatives. De même, ces associations restaient constantes lorsque l'ajustement pour les antécédents de prednisone et/ou de</li> </ul>

						<p>maladies de reflux gastro-œsophagien était pris en compte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'associations statistiquement significatives entre l'exposition à la pollution de l'air et la mortalité</li> </ul> <p><b>&gt;&gt; Ces résultats montrent une association significative entre les niveaux d'O3 et de No2 ambiants et l'exacerbation aiguë de la FPI, suggérant que l'exposition accrue à ces polluants contribue au développement de l'exacerbation aiguë chez certains patients</b></p> <p><b>&gt;&gt; La pollution de l'air serait donc un facteur de risque modifiable soit par une adaptation comportementale du patient soit par des réductions de l'exposition au niveau communautaire par une politique environnementale</b></p> <p><b>&gt;&gt; Ces résultats suggèrent que des réductions de l'exposition à l'air ambiant pollué pourraient diminuer les risques d'exacerbation aiguë et améliorer la morbidité associée avec la FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt; D'autres études sont nécessaires afin de valider ces résultats et de mieux définir le rôle patho-biologique de la pollution de l'air dans la FPI</b></p>
<p>Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V, Salleron J, Remy-Jardin M, Wallaert B. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses. Eur Respir J. 2011;38(6):1487-9.(63)</p> <p>PMID : 22130770 France</p>	<p>Évaluer la mortalité liée aux exacerbations de la FPI traitée avec des corticostéroïdes et du cyclophosphamide</p>	<p>Étude rétrospective. Les patients ayant été diagnostiqués avec une exacerbation de FPI étaient traités avec du méthylprednisolone pendant les 3 premiers jours puis avec du cyclophosphamide par voie intraveineuse- la dose de cyclophosphamide était augmentée de 200 mg toutes les 2 semaines (à condition que le nombre total de globules blancs reste à &gt; 3000</p>	<p>18 patients atteints de FPI</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sur une période de 42 mois, 10 patients ont été traités pour 11 épisodes d'exacerbation aiguë, et 7 patients ont été traités pour une exacerbation aiguë sévère</li> <li>• Tous les patients étaient en vie 1 mois après le début du traitement. À 3 mois, 72 % des patients étaient en vie : tous les patients avec une exacerbation aiguë sévère et 55 % des patients avec une exacerbation aiguë. À 6 mois, la survie globale était de 56 % ; la survie à 1 an était de 33 %</li> <li>• Pour tous les patients, la cause du décès était une insuffisance respiratoire</li> <li>• La CVF à l'inclusion de l'étude était significativement associée à 6 et 12 mois de survie. De même, une PaO2 élevée au moment de l'inclusion pour exacerbation, était associée à une meilleure survie à 6 mois</li> <li>• Les patients avec un IMC plus élevé avaient une meilleure survie à 1 an</li> <li>• 3 patients ont été admis en soins intensifs en raison d'une</li> </ul>

		cellules/mm3				<p>insuffisance respiratoire aiguë pendant le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> mois de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendant leur traitement contre l'exacerbation de la FPI, 6 patients ont reçu des antibiotiques pour une infection respiratoire suspectée</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;L'association entre la CVF et la PaO2 à l'admission pour exacerbation et la survie, suggère que le pronostic de l'exacerbation pourrait être lié à leur sévérité initiale ainsi qu'à la sévérité de la FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;Un IMC élevé a été retrouvé comme étant un facteur protecteur de la mortalité à 1 an</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les analyses de survie à 3 mois ont montré que la mortalité était significativement plus élevée pour les exacerbations aiguës, mais la survie à 1 an était la même dans les deux groupes</b></p> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats suggèrent que les exacerbations aiguës sévères de la FPI pourraient être une forme d'évolution lente des mêmes mécanismes physiopathologiques sous-jacents des exacerbations aiguës, résultant en un pronostic similaire à moyen terme</b></p>
--	--	--------------	--	--	--	--

## 4.14 Hypertension pulmonaire

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. PLoS One. 2015;10(12):e0141911.(64)</p> <p>PMID : 26630396</p> <p>Allemagne</p>	<p>Analyser, grâce à la base de données COMPERA, les caractéristiques des patients, la démographie, les modèles de traitement, la réponse au traitement et la survie chez les patients atteints de FPI avec une HP</p>	<p>Les données des patients éligibles à l'étude ont été collectées à l'inclusion puis au moins à un intervalle de 6 mois. Les données collectées sont : données démographiques, type de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), date de la première cathétérisation, classe NYHA, TM-6, GDS, hémodynamique, EFR et des informations détaillées sur le traitement de l'HTAP</p>	<p>Patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (HTAPi) et patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HP-PiI)</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 798 patients atteints d'HTAPi et 151 patients atteints d'HP-PiI ont été inclus dans l'étude</li> <li>• La durée moyenne du suivi était de 24,1 mois au sein de la population HTAPi et de 13,2 mois pour la population HP-PiI</li> <li>• Comparativement aux patients atteints de HTAPi, les patients atteints de HP-PiI étaient plus âgés et plus souvent des hommes</li> <li>• La fonction pulmonaire était bien préservée chez les patients atteints de HTAPi alors qu'au sein du groupe HP-PiI, 35,3 % des patients avaient une CVF <math>\geq</math> 70 % de la valeur prédite</li> <li>• La DLco et la PaO2 étaient significativement plus basses chez les patients atteints de HP-PiI que chez les patients atteints de HTAPi</li> <li>• À l'inclusion, 79 % des patients atteints de HTAPi ont reçu une monothérapie soit d'antagonistes du récepteur de l'endothéline (ERA), soit d'inhibiteurs de phosphodiesterase-5 (PDE5i) ; alors que 15 % ont reçu le traitement d'association initial. En revanche, 95 % des patients atteints de HP-PiI ont reçu une monothérapie, et dans la majorité des cas (88 %), une PDE5i. Au bout d'1 an, 57 % des patients atteints de HTAPi suivaient une monothérapie soit d'ERA soit de PDE5i, alors que 39 % suivaient un traitement d'association. En revanche, 87 % des patients atteints de HP-PiI suivaient une monothérapie de PDE5i et seulement 2 % suivaient un traitement d'association</li> <li>• L'ERA a été interrompue chez 21 % des patients atteints de HTAPi et chez 18 % des patients atteints HP-PiI ; la PDE5i a été interrompue chez 11 % des patients atteints de HTAPi et chez 12 % des patients atteints de HP-PiI</li> <li>• À la première évaluation de suivi, l'amélioration moyenne du TM-6 était de 30m chez les patients atteints de HTAPi et de 24,5m chez les patients atteints de HP-PiI</li> </ul>



					<ul style="list-style-type: none"> <li>• La classe fonctionnelle a été améliorée de 29,5 % chez les patients atteints de HTAPi et de 22,4 % chez les patients atteints de HP-PiI</li> <li>• 13 patients n'ont pas été éligibles pour l'analyse de la survie. Pendant la période de suivi de 5 ans, 284 patients sont décédés : 207 patients atteints de HTAPi et 77 patients atteints de PH-PiI</li> <li>• La cause la plus fréquente de décès au sein du groupe HTAPi était l'insuffisance cardiaque (58,9 %) et au sein du groupe HP-PiI, l'insuffisance respiratoire</li> <li>• Pas de différence de survie entre les patients atteints de PH dû à la FPI et les patients atteints de PH dû à une pneumopathie interstitielle non spécifique. Cependant, la survie était moins bonne chez les patients avec une atteinte de la fonction pulmonaire plus sévère</li> <li>• Les facteurs associés à une survie moindre étaient la NYHA de classe IV (New York Heart Association), l'âge, le TM-6, la SvO2, la CPT, la PaO2, et le NT-proBNT (N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide)</li> <li>• Chez les patients atteints de HP-PiI, une amélioration du TM-6 d'au moins 20m ou de la classe fonctionnelle à la première visite de suivi, était associée à une meilleure survie</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Les taux de survie des patients atteints de HP-PiI après 1, 3 et 5 ans étaient de 72,7 %, 34 % et 14 % respectivement</b></p> <p><b>&gt;&gt;La NYHA de classe IV, la SvO2, et la TLC étaient indépendamment associés avec un risque élevé de mortalité</b></p> <p><b>&gt;&gt;Le taux de survie global des patients atteints de HP-PiI était significativement plus bas que celui des patients atteints de HTAPi</b></p> <p><b>&gt;&gt;Ces résultats suggèrent que le traitement pulmonaire vasodilatateur serait associé à une amélioration fonctionnelle à court terme chez certains patients atteints de PH-PiI mais les données ne peuvent confirmer si le traitement affecte la survie</b></p>
--	--	--	--	--	---

<p>Hoeper MM, Halank M, Wilkens H, Gunther A, Weimann G, Gebert I, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. Eur Respir J. 2013;41(4):853-60.(65)</p> <p>PMID : 22936711</p> <p>Allemagne</p>	<p>Évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du riociguat, chez les patients atteints d'HTAP associée à une PID</p>	<p>Essai de phase II multicentrique, ouvert, non aveugle, non randomisé et non contrôlé dans 5 centres en Allemagne. Les patients sont atteints de PID et âgés d'au moins 18 ans, répondants aux critères d'inclusion de l'essai</p>	<p>Patients atteints de PID</p>		<p><b>1. Caractéristiques Démographiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 23 patients inclus dans l'étude, mais 22 ont reçu au moins une dose de riociguat</li> <li>• Parmi les 22 patients, l'âge moyen était de 60,5 ans, l'IMC moyen était de <math>26 \pm 4</math> kg/m<sup>2</sup> et 63,6 % était des hommes et tous caucasiens</li> <li>• Parmi les 22 patients recevant le traitement de l'étude, tous avaient une hypertension pulmonaire (HP) : 59,1 % avait un diagnostic de HP associée à une FPI ; 22,7 % avait une pneumopathie interstitielle non spécifique associée à une HP ; 13,6 % avait eu HP associée à une sarcoïdose ; et 4,5 % avait une HP associée à une pneumopathie interstitielle liée à une sclérodémie</li> <li>• Pour tous les patients, les doses quotidiennes totales finales du riociguat étaient de 0,5 mg 3 fois par jour pour 1 patient, 1,0 mg trois fois par jour pour 2 patients, 1,5 mg trois fois par jour pour 2 patients, 2,0 mg 3 fois par jour pour 4 patients et 2,5 mg 3 fois par jour pour 13 patients</li> </ul> <p><b>2. Sécurité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durant la phase initiale de 12 semaines, 4 patients ont interrompu prématurément le traitement en raison des effets secondaires</li> <li>• 18 patients ont suivi le traitement pendant 12 semaines et 15 sont entrés dans la phase d'extension à long-terme. Pendant cette phase d'extension, 6 patients ont interrompu le traitement</li> <li>• Globalement, 104 effets secondaires ont été reportés par les 22 patients pendant la période de traitement de 12 semaines et la phase d'extension. Les effets secondaires liés au traitement les plus fréquents étaient la dyspnée (27,3 %), l'œdème périphérique (27,3 %), la dyspepsie (13,6 %), les maux de tête (13,6) et la sensation de chaleur (13,6 %)</li> <li>• Globalement, 16 patients ont eu des effets secondaires sévères, et 8 effets secondaires sévères ont été considérés comme possiblement liés au traitement de l'étude</li> </ul> <p><b>3. Hémodynamiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparativement aux valeurs de base, le débit cardiaque a augmenté de <math>4,4 \pm 1,5</math> L/min à <math>5,5 \pm 1,8</math>L/min et l'indice cardiaque de <math>2,4 \pm 0,8</math>L/min/m à <math>3 \pm 1,1</math>L/min/m à la 12<sup>ème</sup> semaine</li> <li>• Le rythme cardiaque a augmenté de <math>79 \pm 14</math> bpm à <math>86 \pm</math></li> </ul>
---	---	--	---------------------------------	--	--

					<p>16 bpm à la 12<sup>ème</sup> semaine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre le début de l'étude et la 12<sup>ème</sup> semaine, la PVR a diminué de <math>648 \pm 207</math> dyn/s/cm à <math>528 \pm 181</math> dyn/s/cm et la SVR de <math>2057 \pm 808</math> dyn/s/cm à <math>1324 \pm 278</math> dyn/s/cm. De même, la SPB a diminué de <math>139 \pm 14</math> mmHg à <math>130 \pm 16</math> mmHg</li> </ul> <p><b>4. Gaz du sang</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La PaO2 a diminué de <math>7 \pm 12</math> mmHg à 12 semaines et de <math>3 \pm 12</math> mmHg à 12 mois</li> <li>• La PaCO2 a diminué de <math>3 \pm 12</math> mmHg à 12 semaines et a augmenté de <math>1 \pm 2</math> mmHg à 12 mois</li> <li>• Une légère amélioration a été observée pour la SvO2 entre le début et la 12<sup>ème</sup> semaine</li> </ul> <p><b>5. Oxymétrie colorimétrique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La SaO2 a diminué de <math>1 \pm 5</math> % à 12 semaines et de <math>0 \pm 2</math> % à 12 mois</li> </ul> <p><b>6. Classe fonctionnelle, capacité à l'exercice et qualité de vie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le TM-6 a légèrement augmenté après 12 semaines</li> <li>• Au début, 19 patients étaient dans la classe fonctionnelle III de l'OMS et 3 patients étaient dans la classe fonctionnelle IV. Ceci est resté inchangé à la 12<sup>ème</sup> semaine</li> <li>• Au bout de 12 semaines, les scores du questionnaire de qualité de vie n'avaient pas changé</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Le riociguat a bien été toléré par l'ensemble des patients de l'étude atteints de HP-PII</b></p> <p><b>&gt;&gt;Le riociguat est associé à une augmentation importante du débit cardiaque et des réductions de la SVR et de la PVR, et pourrait améliorer la capacité à l'exercice chez certains patients. Des études plus larges sont nécessaires afin d'approfondir les connaissances sur la sécurité, l'impact sur les échanges de gaz, le dosage et l'efficacité du riociguat chez ces patients</b></p>
--	--	--	--	--	---

## 4.15 Reflux gastro-oesophagien

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(12):1390-4.(66)</p> <p>PMID : 21700909</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Étudier la relation entre les variables liées au RGO et le temps de survie chez les patients atteints de FPI</p>	<p>L'analyse par régression a été utilisée pour étudier la relation entre les variables liées au RGO et le temps de survie dans une cohorte rétrospective comprenant des patients présentant une FPI et provenant de deux centres médicaux universitaires</p>	<p>Patients atteints de FPI</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 204 patients atteints de FPI ont été inclus dans l'étude ; l'âge moyen était de 70 ans et 69 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients était en surpoids, avec un IMC moyen de 29</li> <li>• La plupart des patients était des fumeurs actifs ou anciens fumeurs. 20 % des patients ont utilisé de la prednisone au moment du diagnostic</li> <li>• La valeur moyenne de la CVF prédite était de 69 % et celle de la DLco de 47 %</li> <li>• Le score moyen radiologique de fibrose était de 17 %</li> <li>• Une biopsie pulmonaire a été réalisée chez 39 % des patients de l'étude</li> <li>• Des symptômes de RGO étaient présents chez 34 % des patients</li> <li>• Au moment du diagnostic, environ 50 % des patients avaient reportés être sous traitement pour le RGO</li> <li>• 11 patients ont déclaré avoir eu une fundoplicature de Nissen ; 3 patients ont eu un antécédent d'œsophage de Barrett, 1 patient a eu un antécédent de gastrite et 1 patient a eu un ulcère peptique</li> <li>• La durée moyenne de survie au sein de cette cohorte était de 1079 jours et n'était pas différente selon les centres</li> <li>• La présence de symptômes de RGO, de diagnostic de RGO, de traitement pour RGO et de fundoplicature de Nissen étaient associées à un temps de survie plus long</li> <li>• Après ajustement, une CVF prédite plus élevée, ainsi qu'une DLco prédite plus élevée et la prise de médicaments pour le RGO étaient associées à une durée de survie plus longue</li> <li>• Les patients sous traitement de RGO étaient plus souvent des femmes avec des antécédents de toux et un score de HRCT plus bas</li> </ul>

						<p>&gt;&gt;Dans cette étude, environ la moitié des patients atteints de FPI ont déclaré avoir pris des traitements contre le RGO au moment du diagnostic initial</p> <p>&gt;&gt;L'utilisation des traitements contre le RGO était associée à un score HRCT plus faible et était un prédicteur indépendant d'une durée plus longue de survie</p> <p>&gt;&gt;Ces données indiquant une meilleure survie des patients atteints de FPI grâce à l'utilisation de traitement contre le RGO, devraient être validées par d'autres études afin de pouvoir explorer les mécanismes sous-jacents</p>
<p>Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. <i>Lancet Respir Med.</i> 2016;4(5):381-9.(67)</p> <p>PMID : 27050871</p> <p>Royaume-unis</p>	<p>Étudier l'effet du traitement antiacide sur la progression de la maladie chez les patients assignés au hasard à un placebo par l'analyse de trois grands essais de phase 3 de la pirféridone dans la FPI</p>	<p>Les patients atteints de FPI appartenant aux groupes placebo de trois études (CAPACITY004, CAPACITY006, ASCEND) ont été inclus dans cette analyse post-hoc. Les effets de l'utilisation de la thérapie antiacide par rapport aux valeurs initiales ont été analysés pour la fonction pulmonaire, la tolérance à l'effort, la survie, l'hospitalisation et les événements indésirables pendant 52 semaines. Le critère principal était la progression de la maladie d'un an et a été défini comme une diminution de la CVF de 10 % ou plus, une diminution de la distance du TM-6 de 50m ou plus, ou un décès</p>	<p>Patients atteints de FPI et issus de 3 groupes placebo de 3 études différentes</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 624 patients ont été inclus dans l'étude ; 47 % ont reçu un traitement antiacide</li> <li>• Parmi les 291 patients ayant reçu un traitement antiacide, 13 % ont arrêté après le début ; parmi les 333 patients n'ayant pas reçu de traitement antiacide, 25 % ont commencé après le début</li> <li>• Les facteurs de risque cardiovasculaires étaient plus importants au sein du groupe antiacide, avec des taux plus élevés d'hypertension et d'hypercholestérolémie que dans le groupe sans antiacide</li> <li>• Le traitement antiacide était principalement prescrit pour des RGO (84 % des patients), des dyspepsies (3 %) et des gastrites (3 %)</li> <li>• Le traitement antiacide n'a pas montré de différence significative concernant la progression de la maladie entre les deux groupes</li> <li>• Dans les deux groupes, le taux de mortalité de toute cause et de mortalité liée à la FPI était similaire, indépendamment du traitement antiacide</li> <li>• Le risque de décès lié à la FPI à 1 an n'était pas significativement réduit avec le traitement antiacide comparativement au traitement sans antiacide</li> <li>• Les changements moyens de CVF entre le début et la 52<sup>ème</sup> semaine étaient les mêmes dans les deux groupes</li> <li>• Lorsque les patients étaient stratifiés par CVF de base, aucune différence n'était observée quant à la progression de la maladie ou au décès dans les deux</li> </ul>

					<p>groupes. De même, les changements de CVF, de TM-6 et d'hospitalisation de toute cause n'étaient pas différents entre les deux groupes (traitement antiacide et non traitement antiacide) lorsque les patients étaient stratifiés par CVF de base</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avec une analyse ajustée utilisant un modèle de fragilité partagée, le traitement antiacide n'était pas associé à une survie sans progression</li> <li>• Les patients ayant été sous traitement antiacide avaient des taux similaires d'hospitalisation de toute cause, d'effets secondaires gastro-intestinaux, d'infections, et d'infections pulmonaires, à ceux des patients n'ayant pas été sous traitement antiacide</li> </ul> <p><b>&gt;&gt;Dans cette étude, le traitement antiacide n'a pas montré d'améliorations cliniquement significatives au bout de 52 semaines d'utilisation. De même, aucune association n'a été retrouvée entre le traitement antiacide et la survie sans progression, la mortalité, ou les effets secondaires</b></p> <p><b>&gt;&gt;Les patients avec une FPI avancée (&lt; 70 % CVF) ayant reçu un traitement antiacide avaient des taux similaires de survie sans progression et de mortalité mais avaient des taux d'infection plus élevés que les patients n'ayant pas reçu de traitement antiacide</b></p> <p><b>&gt;&gt;Contrairement aux résultats d'autres études, ces résultats ne sont pas en faveur d'un effet bénéfique du traitement antiacide chez les patients atteints de FPI</b></p> <p><b>&gt;&gt;Des études en double aveugle randomisées sur le long terme sont nécessaires afin d'explorer le bénéfice potentiel (et les effets nocifs possibles) du traitement antiacide chez les patients atteints de FPI et plus particulièrement ceux avec une maladie avancée</b></p>
--	--	--	--	--	---

## 4.16 Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Chest</i>. 2009;136(3):772-8.(68)</p> <p>PMID : 19567497</p> <p><i>Etats-unis</i></p>	<p>Analyser l'apnée obstructive du sommeil dans une population de patients atteints de FPI stable</p>	<p>Les patients atteints de FPI inclus dans l'étude ont rempli un questionnaire sur l'échelle de somnolence d'Epworth et un questionnaire sur les troubles du sommeil à l'aide d'une échelle d'apnée du sommeil avant de subir des polysomnographies nocturnes. Le SAOS a été défini comme un indice d'apnée-hypopnée &gt; 5 événements par heure</p>	<p>Patients atteints de FPI suivis à la clinique de pneumologie de Vanderbilt</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 patients atteints de syndrome d'apnée obstructive du sommeil ont été inclus dans l'étude</li> <li>• 68 % des patients atteints d'apnées du sommeil ne nécessitaient pas d'oxygénothérapie à domicile mais avaient des désaturations nocturnes cohérentes avec des troubles respiratoires du sommeil</li> <li>• La spirométrie, les volumes pulmonaires et la DLco n'étaient pas inversement corrélés à l'indice d'apnée hypopnée ou aux troubles respiratoires du sommeil</li> <li>• Au sein du sous-groupe de patients ayant eu une échocardiographie, aucune différence significative concernant la pression systolique artérielle n'a été retrouvée pour les patients avec ou sans syndrome d'apnée obstructive du sommeil</li> <li>• Polysomnographie : tous les groupes avaient une efficacité réduite du sommeil, un sommeil lent, et un sommeil paradoxal rapide. D'une manière générale, les hypopnées étaient plus fréquentes que les apnées. L'indice moyen d'apnée hypopnée était de 1,6 pour les patients sans syndrome d'apnées obstructives du sommeil. L'indice moyen d'apnée hypopnée était de 10,7 pour les patients avec un syndrome modéré d'apnées obstructives du sommeil alors qu'il était de 39 pour les patients atteints du syndrome modéré à sévère</li> <li>• Parmi les 50 patients inclus dans l'analyse, 35 ont complété l'échelle de somnolence d'Epworth et/ou le questionnaire des troubles du sommeil ; 31 patients ont eu un score de risque positif pour l'apnée du sommeil alors que 4 patients ont eu un score ne révélant aucun risque</li> <li>• Parmi les 31 patients ayant eu un score positif, 26 avaient un syndrome d'apnées obstructives du sommeil ; 3 patients sur les 4 ayant eu un score ne révélant aucun risque, avaient un syndrome d'apnées obstructives du sommeil</li> <li>• La sensibilité de l'échelle de somnolence d'Epworth</li> </ul>

						<p>était de 75 % avec une spécificité de 15 % alors que la sensibilité du questionnaire d'apnées du sommeil était de 88 % et la spécificité de 50 %</p> <p><b>&gt;&gt;Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil est prévalent chez les patients atteints de FPI et pourrait être méconnu des spécialistes et des prestataires de soins primaires</b></p> <p><b>&gt;&gt;Ni l'échelle de somnolence d'Epworth, ni le questionnaire d'apnées du sommeil n'est apparu comme étant un outil de dépistage efficace</b></p> <p><b>&gt;&gt;Au vue de la forte prévalence retrouvée dans cette étude, l'évaluation formelle du sommeil et de la polysomnographie devrait être considérée chez les patients atteints de FPI</b></p>
--	--	--	--	--	--	--



## 5 Annexes

### 5.1 Recherche documentaire et sélection des articles

#### 5.1.1 Recherche documentaire

<i>Sources consultées</i>	PubMed : <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>
<i>Période de recherche</i>	1999- juin 2021
<i>Langues retenues</i>	Français / Anglais
<i>Mots clés utilisés</i>	Pulmonary fibrosis ; idiopathic pulmonary fibrosis ; bronchoalveolar lavage ; biopsy ; genetics ; comorbidity ; treatment ; antifibrotic ; pirfenidone ; nintédanib
<i>Nombre d'études recensées</i>	Bibliographie totale = 299
<i>Nombre d'études retenues</i>	Argumentaire : 72

#### 5.1.2 Critères de sélection des articles

Tous les articles ont été sélectionnés du fait de la rareté de la pathologie. Les études publiées dans des revues à comité de lectures ont été retenues.

## 5.2 Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs (pneumologues)

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

### Groupe de travail multidisciplinaire

#### Pneumologues CR/CC

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

#### Pneumologues libéraux

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

#### Pneumologues de centres hospitaliers généraux

- Dr Karim BERKANI, Cran Gevrier

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

#### **Pneumologues hors France**

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

#### **Radiologues**

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

#### **Anatomopathologistes**

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

#### **Médecins généralistes**

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

#### **Paramédicaux**

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

#### **Patients**

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

## **Remerciements**

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

## **Déclarations d'intérêt**

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

## **Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire**

L'analyse bibliographique a été réalisée par le Pr Vincent Cottin, qui a rédigé une première version du PNDS. L'analyse bibliographique et le PNDS ont été revus et corrigés par le groupe de rédaction par échanges de courriers électroniques. Le PNDS (seconde version) a ensuite été adressé par courrier électronique au groupe multidisciplinaires réunis en groupes de travail, qui ont corrigé le document par courrier électronique et visio-conférence. La

troisième version du PNDS a été corrigée puis validée par le groupe de rédaction par échanges de courriers électroniques.

## 6 Références bibliographiques

1. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 1 déc 2012;21(126):355-61.
2. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J.* 2016;48(1):187-95.
3. Cottin V, Crestani B, Cadranet J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. *Rev Mal Respir.* oct 2017;34(8):900-68.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2018;198(5):e44-68.
5. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology.* mars 2013;266(3):936-44.
6. Walsh SLF, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM, UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax.* janv 2016;71(1):45-51.
7. Raghu G, Lynch D, Godwin JD, Webb R, Colby TV, Leslie KO, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* avr 2014;2(4):277-84.
8. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 2016;193(10):1161-7.
9. Morell F, Villar A, Montero M-Á, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med.* nov 2013;1(9):685-94.
10. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2012;185(9):1004-14.
11. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2009;179(11):1043-7.
12. Lee HY, Seo JB, Steele MP, Schwarz MI, Brown KK, Loyd JE, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* déc 2012;142(6):1577-83.
13. Lee H-L, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* juin 2005;127(6):2034-41.
14. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1710-20.
15. van Moersel CHM, van Oosterhout MFM, Barlo NP, de Jong PA, van der Vis JJ, Ruven HJT, 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.* 1 déc 2010;182(11):1419-25.

16. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein A-LA, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PloS One*. 19 mai 2010;5(5):e10680.
17. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Yilmaz C, Brewington C, Wang R, Xing C, et al. Subclinical lung disease, macrocytosis, and premature graying in kindreds with telomerase (TERT) mutations. *Chest*. sept 2011;140(3):753-63.
18. Newton CA, Kozlitina J, Lines JR, Kaza V, Torres F, Garcia CK. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post-lung transplantation survival. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(8):845-853
19. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med*. juill 2014;2(7):557-65.
20. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):557-65.
21. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2011;183(4):431-40.
22. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2011;184(12):1382-9.
23. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2011;183(9):1231-7.
24. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2011;184(4):459-66.
25. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 15 mai 2012;156(10):684-91.
26. Wells AU. Forced vital capacity as a primary end point in idiopathic pulmonary fibrosis treatment trials: making a silk purse from a sow's ear. *Thorax*. avr 2013;68(4):309-10.
27. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. avr 2010;35(4):830-6.
28. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. mai 2012;67(5):407-11.
29. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 sept 2010;(9):CD003134.
30. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 1999;159(4 Pt 1):1061-9.
31. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2005;171(9):1040-7.

32. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* avr 2010;35(4):821-9.
33. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 21 mai 2011;377(9779):1760-9.
34. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 mai 2014;370(22):2083-92.
35. Lederer DJ, Bradford WZ, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Glasscock KF, et al. Sensitivity Analyses of the Change in FVC in a Phase 3 Trial of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* juill 2015;148(1):196-201.
36. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* janv 2016;47(1):243-53.
37. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE, Noble PW, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* 20 oct 2014;31(3):198-205.
38. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE, Leff JA, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol Carlton Vic.* juill 2014;19(5):740-7.
39. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 22 sept 2011;365(12):1079-87.
40. Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, et al. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintédanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* juill 2014;108(7):1023-30.
41. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintédanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 mai 2014;370(22):2071-82.
42. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschoepe I, Stowasser S, et al. Efficacy of Nintédanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2016;193(2):178-85.
43. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintédanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* avr 2017;72(4):340-6.
44. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016;48(3):843-51.
45. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 24 nov 2005;353(21):2229-42.
46. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 24 mai 2012;366(21):1968-77.
47. Behr J, Bendstrup E, Crestani B, Günther A, Olschewski H, Sköld CM, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(6):445-53.

48. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 mai 2014;370(22):2093-101.
49. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2012;186(1):88-95.
50. King TE, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 18 juill 2009;374(9685):222-8.
51. King TE, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2011;184(1):92-9.
52. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J, MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* déc 2013;42(6):1622-32.
53. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 7 mai 2013;158(9):641-9.
54. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 nov 2008;178(9):948-55.
55. Raghu G, Martinez FJ, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Wells AU, et al. CC-chemokine ligand 2 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 trial of carlumab. *Eur Respir J.* déc 2015;46(6):1740-50.
56. Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):22-32.
57. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, 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 Off Publ Int Soc Heart Transplant.* janv 2015;34(1):1-15.
58. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax.* juin 2008;63(6):549-54.
59. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol Carlton Vic.* mai 2008;13(3):394-9.
60. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, Winterkamp S, Schönheit-Kenn U, Neurohr C, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* août 2013;42(2):444-53.
61. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2016;194(3):265-75.



62. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J. avr* 2014;43(4):1124-31.
63. Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V, Salleron J, Remy-Jardin M, Wallaert B. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses. *Eur Respir J. déc* 2011;38(6):1487-9.
64. Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One*. 2015;10(12):e0141911.
65. Hoeper MM, Halank M, Wilkens H, Günther A, Weimann G, Gebert I, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J. avr* 2013;41(4):853-60.
66. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2011;184(12):1390-4.
67. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):381-9.
68. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. sept 2009;136(3):772-8.
69. Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, Jones KD, Urisman A, Aravena C, Johannson KA, Golden JA, King TE Jr, Wolters PJ, Collard HR, Ley B. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax*. 2017;72(5):424-429.
70. De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, Slabbynck H, Verschakelen JA, Verbeken EK, Weynand B, De Langhe E, Lenaerts JL, Nemery B, Van Raemdonck D, Verleden GM, Wells AU, Wuyts WA. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. *Chest*. 2018;153(6):1416-1423.
71. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Lai S, Mulyadi E, Torzillo PJ, Phillips MJ, Jo HE, Webster SE, Lin QT, Rhodes JE, Salamonsen M, Wrobel JP, Harris B, Don G, Wu PJC, Ng BJ, Oldmeadow C, Raghu G, Lau EMT; Cryobiopsy versus Open Lung biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung disease alliance (COLDICE) Investigators. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb;8(2):171-181.
72. Jouneau S, Crestani B, Thibault R, Lederlin M, Vernhet L, Valenzuela C, Wijzenbeek M, Kreuter M, Stansen W, Quaresma M, Cottin V. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2020 25;21(1):312.