



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS – ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH

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



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

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

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

<sup>b</sup> Service de pneumologie A, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU Bichat, université Paris Diderot, Paris, France

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

<sup>d</sup> Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU de Tours, Tours, France

<sup>e</sup> Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU Larrey, Toulouse, France

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

\* Corresponding author. Centre national de référence des maladies pulmonaires rares, bâtiment A4 Pneumologie, groupement hospitalier Est, 28, avenue Doyen-Lépine, 69677 Lyon, France.

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

<sup>1</sup> [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr).

<sup>g</sup> Service de pneumologie et oncologie thoracique, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU de Caen, Caen, France

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

<sup>i</sup> Service de pneumologie, allergologie et oncologie thoracique, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, hôpital Jean-Minjoz, UMR-CNRS Chrono-environnement, université de Franche-Comté, CHRU de Besançon, Besançon, France

<sup>j</sup> Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>k</sup> Département de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

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

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

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

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

<sup>p</sup> Service de pneumologie, centre de compétences des maladies pulmonaires rares, CHU Nord, URMITE, IHU Méditerranée infection, Aix-Marseille Université, Marseille, France

<sup>q</sup> Université Grenoble-Alpes, Grenoble, France

<sup>r</sup> Service de pneumologie, centre hospitalier de la Côte-Basque, Bayonne, France

<sup>s</sup> Service de pneumologie, centre hospitalier, Carcassonne, France

<sup>t</sup> Département de pathologie, hôpital Bichat–Claude-Bernard, université Paris Diderot, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Paris 7, Paris, France

<sup>u</sup> Service d'imagerie thoracique, hôpital Calmette, CHRU de Lille, Lille, France

<sup>v</sup> Clinique universitaire de radiologie et imagerie médicale, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France

<sup>w</sup> Service de pneumologie, centre hospitalier Victor-Provo, Roubaix, France

<sup>x</sup> Service des maladies respiratoires, CHU Maison-Blanche, Reims, France

<sup>y</sup> Service de pneumologie, centre hospitalier René-Dubos, Pontoise, France

<sup>z</sup> Service de pneumologie, centre hospitalier de Meaux, Meaux, France

<sup>aa</sup> Service d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital Louis-Pradel, Lyon, France

<sup>ab</sup> Cap Evidence, Paris, France

<sup>ac</sup> Service de pneumologie, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, hôpital Avicenne, CHU Paris–Seine-Saint-Denis, Bobigny, France

Available online 20 September 2017

## English version

### Introduction

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common form of chronic idiopathic interstitial lung disease (ILD) in adults. It is an irreversible fibroproliferative disease of unknown cause, the evolution of which is usually progressive, occurring mainly from the age of 60 years and limited to the lungs. Described as an orphan disease in particular because of the absence of treatment with a proven efficacy until very recently, IPF is a rare disease. Its prevalence has been assessed in the United States between 14 and 28/100,000 individuals [1], which would correspond to a minimum of 9000 patients in France, and an incidence ranging between 6.8 and 9/100,000 per year [1,2], i.e. a minimum of 4400 new patients per year in France.

In France, the organization of the diagnosis and management of IPF is based on a national Reference Center for rare lung diseases and regional Expertise Centers within the framework of the Rare Disease National Plan.

Since the publication in 2011 of the international guidelines for the diagnosis and management of IPF [3], and that of the previous French guidelines [4], new data have been published, in particular on the efficacy and tolerance of certain treatments proposed to change disease evolution or used symptomatically. The aim of this work is to provide physicians with a document synthesizing the data currently available and to define, using terms adapted to daily practice reality, the diagnosis and management methods for IPF.

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

**Table 1** List of acronyms.

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

## Methods

### Responsibility of the groups

This document written by French IPF experts is an update of the French guidelines for the diagnosis and management of IPF published in 2013, based on the critical analysis of the literature published later in this field. It results from the coordinated efforts of a coordination group, a writing group and a review committee set up on this occasion.

The document has been drafted in accordance with the rules for the elaboration of “good clinical practices” according to the French Health Authority document: “Guidelines for clinical practice” [5].

The tasks of the coordination group were to submit the drafting and validation protocol to the *Société de pneumologie de langue française* (SPLF) and *Revue des Maladies Respiratoires* (RMR), to conduct a systematic review and synthesis of the literature, to draft a first version of the document intended to the writing group, to organize and ensure the smooth running of the drafting and validation protocol and to submit the guidelines validated by the writing group and review committee to the SPLF and RMR for publication.

The tasks of the writing group were to assess the first version of the document drafted by the coordination group, to assess guidelines using a scale (“agree”, “not sure”, “disagree”), to identify the items to be revised, to propose suggestions on the form and substance, and to validate the document to be submitted to the review committee.

The tasks of the review committee, consisting of 2 pulmonologists practicing in University Hospital (excluding

Expertise Centers), 3 pulmonologists practicing in General Hospital Center, 2 pulmonologists practicing in the private sector, 2 specialized radiologists, and 2 pathologists specialized in thoracic diseases, were to assess using a scale ranging from 1 (total disagreement) to 9 (total agreement) all the addressed themes and corresponding guidelines in the document submitted by the coordination group. The votes were conducted electronically and analyzed anonymously. A guideline proposal was included in the guideline text submitted for opinion to the review committee if it was approved by at least 80% of the members of the writing committee. The rating had to be based on the synthesis of the data published in the literature (attached to the questionnaire), and the reader experience in the field. The members of the review committee could answer only the parts of the questionnaire focused on their field of expertise.

### Composition of the groups

Coordination group: V. Cottin (Lyon), J. Cadranel (Paris), J.-F. Cordier (Lyon), B. Crestani (Paris), S. Marchand-Adam (Tours), G. Prévot (Toulouse), D. Valeyre (Bobigny), B. Wallaert (Lille).

Writing Group: expanded to other leaders of Expertise Centers for rare lung diseases: V. Cottin (Lyon), J. Cadranel (Paris), J.-F. Cordier (Lyon), B. Crestani (Paris), S. Marchand-Adam (Tours), G. Prévot (Toulouse), D. Valeyre (Bobigny), B. Wallaert (Lille), E. Bergot (Caen), P. Camus (Dijon), C. Dromer (Bordeaux), J.-C. Dalphin (Besançon), E. Gomez (Nancy), D. Israel-Biet (Paris), S. Jouneau (Rennes), R. Kessler (Strasbourg), C.H. Marquette (Nice), M. Reynaud-Gaubert (Marseille).

Review Committee: expanded to the physicians below:

- private practice pulmonologists: Dr Philippe Carré (Carcassonne), Dr Philippe Terrioux (Meaux);
- pulmonologists from General Hospital Centers: Dr Daniel Bonnet (Bayonne), Dr Nicolas Just (Roubaix), Dr Bruno Philippe (Pontoise);
- pulmonologists from University Hospital Centers: Prof. Bernard Aguilaniu (Grenoble), Prof. François Lebagry (Reims);
- radiologists: Prof. Gilbert Ferretti (Grenoble), Dr Jean Baptiste Faivre (Lille);
- pathologists: Dr Claire Danel (Paris), Prof. Françoise Thiviolet (Lyon);
- general practitioners: Dr Bertrand Legrand (Tourcoing);
- paramedics: Ms Catherine Paganon (Nursing Manager);
- patients associations: Pierre Enjalran Association for Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Fighting Idiopathic Pulmonary Fibrosis Association.

It should be noted that the representatives of general practitioners, paramedics and patient associations read the document for information, possible comments and suggestions, but did not participate in the votes given its medical and scientific specificity.

### Steps for drafting guidelines

The various steps for drafting these guidelines were as follows:

- compilation of preliminary comments and suggestions from Expertise Centers and their corresponding private practice and hospital pulmonologists;
- drafting of a first version of the document by the coordination group;
- reading of the first version of the document by the writing group;
- responses and revised version by the coordination group;
- reading and votes of the review committee;
- responses and revised version by the coordination group to questions with insufficient consensus level;
- reading and votes of the review committee;
- responses and revised version by the coordination group;
- reading by the scientific council of the SPLF;
- responses and revised version by the coordination group;
- submission to the *Revue des Maladies Respiratoires*.

The scientific council of the SPLF issued an opinion on guideline relevance, drafting, and applicability.

A guideline was included in the guideline text if it was approved by at least 90% of the members of the review committee ( $\geq 90\%$  of the review Committee’s responses in the [5–9] interval) (Supplementary data, Appendix 1).

The guidelines have been formulated as follows:

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

The guideline methodology was approved by the scientific council of the SPLF on 27/10/2016. The text of the

guidelines was approved by the scientific council of the SPLF on 04/02/2017.

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

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

### Diagnosis

IPF mostly appears after the age of 60 years, with a slight male predominance [6–9]. The clinical signs of IPF are not specific, and the diagnosis is often made (too) late. The initial clinical picture associates exertional dyspnea with progressive onset, and non-productive cough; bilateral dry crackles (reproducing the noise of “velcro”, velcro type) are almost constant and appear early [3,10–13]. Nail clubbing is present in almost 50% of cases. A weight loss or alteration of the general condition is rarer. Cyanosis and signs of right ventricular failure are only observed at an advanced stage. In the absence of treatment, the disease evolves toward restrictive chronic respiratory failure and death. Precapillary pulmonary hypertension (PH) is often present at an advanced stage, in particular when emphysema is associated. The presence of a radiological and/or histopathological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) is mandatory for making the diagnosis of IPF.

### Radiological and histopathological criteria for a positive diagnosis

IPF is a fibrosing ILD of unknown cause, associated with a radiological (Table 2) and/or histopathological (Table 3) pattern of UIP [3].

**Table 2** Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: CT scan criteria for usual interstitial pneumonia (from Raghu et al. [3]).

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

UIP: usual interstitial pneumonia.

**Table 3** Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: histopathological criteria for usual interstitial pneumonia (from Raghu et al. [3]).

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

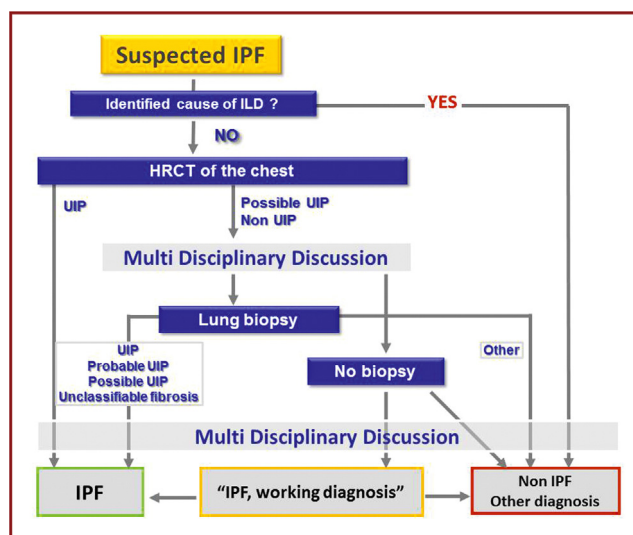
UIP: usual interstitial pneumonia.  
<sup>a</sup> May be present in case of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.  
<sup>b</sup> An isolated or occasional granuloma or a mild component of organizing pneumonia may rarely be present in a biopsy also showing a pattern of definite UIP.  
<sup>c</sup> Disseminated (or patchy) damage: alternation of fibrosis areas and preserved areas reflecting the spatial heterogeneity of lesions.  
<sup>d</sup> This situation usually represents a lung with advanced fibrosis, where the honeycombing has been taken, and where a pattern of UIP may be present in other areas. These areas generally give rise to an obvious honeycombing on chest CT scan; it is preferable to take areas remote from these areas seen preoperatively on CT scan.

In the absence of lung biopsy, the diagnosis may be made in the presence of idiopathic ILD (in the absence of associated extra-respiratory manifestation and etiological context), if the high-resolution chest CT scan shows a pattern of definite UIP (Fig. 1). When a lung biopsy is performed, the diagnosis of IPF is made based on a combination of the pattern of the chest CT scan and lung biopsy showing a pattern of UIP (Table 4).

In all cases, ruling out the other forms of ILD is necessary to secure the diagnosis of IPF, in particular those related to an environmental, including occupational, exposure, a drug or a systemic disease, especially connective tissue disease.

It should be noted that the reproducibility of the identification of the honeycombing pattern, even by radiologists expert in IPF, is low [14]. Similarly, the reproducibility between radiologists to identify a pattern of UIP is moderate [15]. In some cases, chest CT scan shows a pattern of possible UIP, and no lung biopsy is performed (biopsy is contraindicated or at high risk, biopsy is not proposed for various reasons, patient refusal); it is then not possible to make the diagnosis of IPF according to international guidelines [3].

Some authors suggest that a pattern of possible UIP in a context compatible with IPF may be sufficient to diagnose IPF in the absence of lung biopsy. Nevertheless, this argument is based on a study with a weak methodology (post-hoc analysis of a therapeutic trial assessing patients selected for a suspicion of IPF) [16] and the post-hoc analysis of the subgroup of patients included in the INPULSIS<sup>®</sup> studies, whose CT scan did not show any honeycombing and in whom no sur-



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

gical lung biopsy was performed [17]. This study shows that these patients have a decline in lung function (forced vital capacity [FVC]) comparable to that of patients with honeycombing or in whom surgical lung biopsy was performed.

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

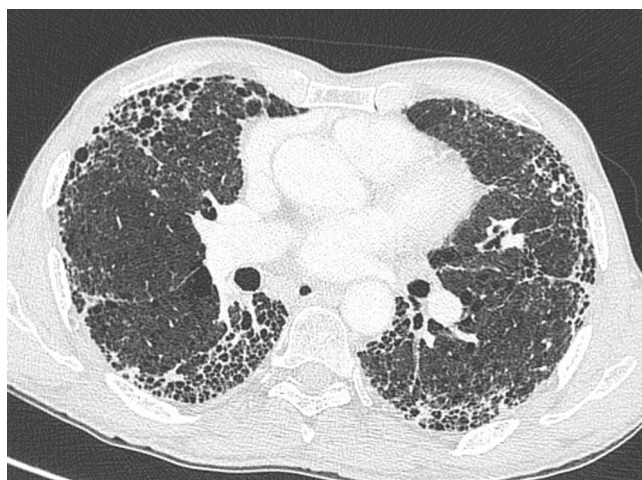
Radiological pattern	Histopathological pattern					
	UIP	Probable UIP	Possible UIP	Unclassifiable fibrosis	Non-UIP	Biopsy not performed <sup>a</sup>
UIP	IPF	IPF	IPF	IPF	Non-IPF	IPF
Possible UIP	IPF	IPF	Probable IPF	Probable IPF	Non-IPF	According to multidisciplinary discussion <sup>b</sup>
Non-UIP	Possible IPF	Non-IPF	Non-IPF	Non-IPF	Non-IPF	According to multidisciplinary discussion <sup>c</sup>

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

<sup>a</sup> Category not included in the international guidelines and proposed by the coordination group.

<sup>b</sup> IPF is quite common.

<sup>c</sup> IPF is not ruled out.



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

### Chest CT scan without lung biopsy

High-resolution chest CT scan is mandatory for the diagnosis of IPF. It allows assessing at best the topography of the lesions. The method for performing this examination is specified in Table 5. In about 50% of cases, the CT scan [3, 18] shows a characteristic pattern corresponding to UIP (Fig. 2), allowing to make the diagnosis of IPF if the analysis is performed by a pulmonologist and radiological team experienced in the field of ILD and in a compatible context. In other cases, imaging is not characteristic (Fig. 3), and the diagnosis cannot be asserted in the absence of lung biopsy. Sometimes the CT scan shows patterns that are inconsistent with UIP (Fig. 4). The criteria for confirmed or possible UIP on CT scan are listed in Table 2. A honeycombing pattern is necessary to consider a pattern of definite UIP on chest CT scan.

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

#### Necessary

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

Without injection of contrast agent

Sections in inspiratory apnea

Axial sections (contiguous or not) reconstructed at  $\leq 2$  cm interval

Section thickness  $\leq 2$  mm

Reconstruction field focused on the lungs

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

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

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

#### Optional

Reconstructions in minimal intensity projection (minIP) of 5–8 mm in thickness in the sagittal plane<sup>a</sup>

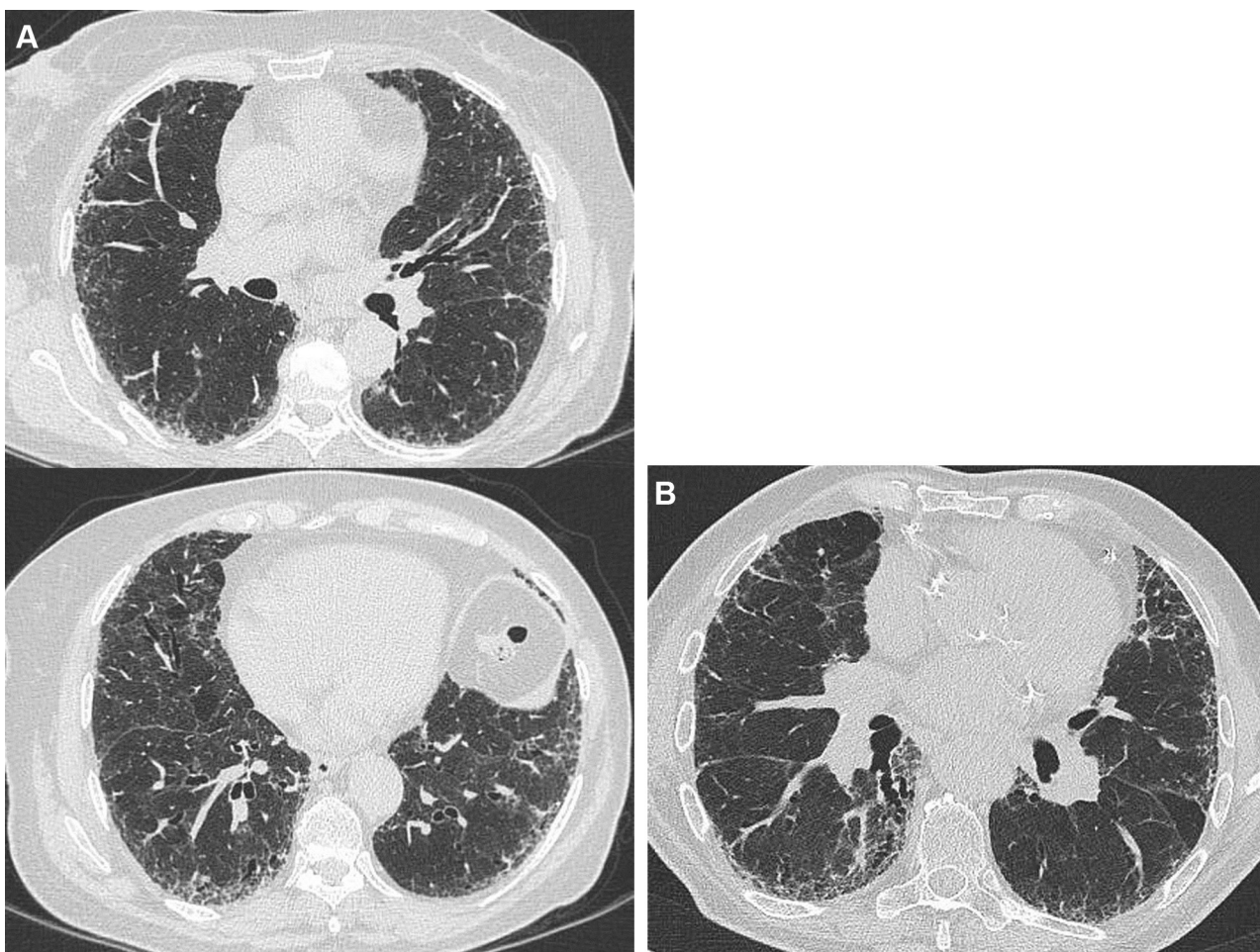
Images in prone position if gravity-dependent opacities interfere with the analysis in supine position

Sections during expiration to prevent lobular air-trapping<sup>b</sup>

Coronal and sagittal reconstructions, if volumetric acquisitions are available

<sup>a</sup> To differentiate traction bronchiolectasis from honeycombing.

<sup>b</sup> The acquisition during expiration is not systematic, its indication is discussed, but is sometimes useful in case of suspicion of hypersensitivity pneumonitis. The presence of at least 5 lobules with air trapping within at least 3 pulmonary lobes is considered significant.



**Figure 3.** CT scan pattern of possible usual interstitial pneumonia, including reticular opacities with basal and subpleural predominance, traction bronchiectasis, in the absence of sign inconsistent with this diagnosis, but without honeycombing. A. 71-year old man. B. 79-year old man.

Radiological diagnosis criteria for “probable UIP” have been proposed to limit the number of patients that should theoretically undergo lung biopsy [19,20], but these criteria need to be validated, particularly in terms of impact on management decisions.

### Role of surgical lung biopsy

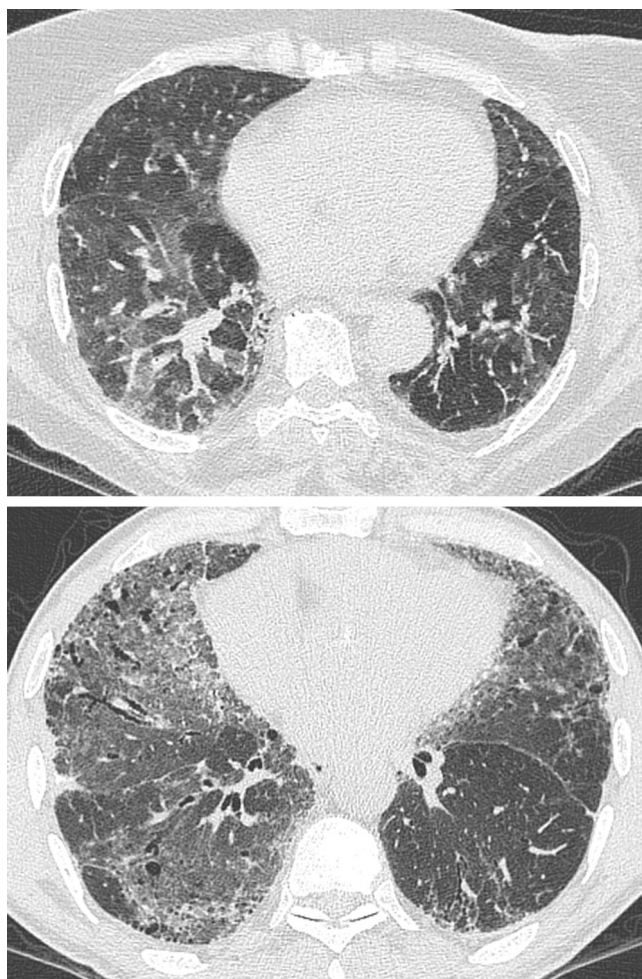
The diagnosis of IPF may be made in the presence of a radiological presentation of UIP and/or a histopathological pattern of UIP (Table 3) and in an idiopathic context. When the radiological pattern is not that of definite UIP, the diagnosis of IPF is only confirmed if the lung biopsy shows a histopathological pattern of UIP according to a combination of the radiological and histological patterns (Table 4) [3]. The decision to propose video-assisted thoracic lung biopsy is left to the clinician’s discretion at the end of the multidisciplinary discussion (Table 6), taking into account in particular the assessment of the potential risk of the biopsy [21,22], the age, the existence of comorbidities, the stage, lung function tests (LFT), the evolution of the interstitial pneumonia, and possible therapeutic consequences.

The iatrogenic risk is low if the disease is not advanced (e.g. FVC < 70% or carbon monoxide diffusing capacity [DLco] < 40%) and if it is not being accelerated; however, the risk of the biopsy is higher if it is performed in emergency, at an older age (e.g. physiological age > 75 years), and in the presence of comorbidities [21]. Lung biopsy should be performed and analyzed by an experienced team (pulmonologist, thoracic surgeon, pathologist). The biopsy sites (at least two in two different lobes) are discussed in advance with the surgeon. The biopsy may confirm the diagnosis of UIP or show other patterns, such as non-specific interstitial pneumonia (NSIP) or hypersensitivity pneumonitis (HSP). The biopsy also allows performing a mineralogical analysis.

In some cases, CT scan only shows a pattern of possible UIP, and no videosurgical lung biopsy is performed (biopsy is contraindicated or at high risk, biopsy is not proposed, patient refusal); it is then not possible to formally make the diagnosis of IPF according to international guidelines [3].

### Cryobiopsies

The relatively recent cryobiopsy technique is performed under general anesthesia, preferably by rigid bronchoscopy, and using a flexible cryoprobe [23]. Its diagnostic



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

**Guideline 1.** It is recommended to consider that a HRCT scan pattern of definite UIP, including honeycombing (Table 2), is sufficient to make the diagnosis of IPF, after ruling out the other causes of UIP (secondary forms).

performance is better than that of transbronchial biopsies (74–98%) [24] because larger biopsy fragments with fewer artefacts are taken. However, it may be associated with a higher rate of complications (hemorrhage, pneumothorax) [25]. Although it is not widely used in practice, cryobiopsy performed by trained centers appears to be a possible alternative to surgical biopsy, because it is less invasive (e.g. no one-lung ventilation) [26–28]. A study has explored the role of cryobiopsy in the diagnostic algorithm and suggested a diagnostic contribution comparable to that of surgical lung biopsy to achieve a diagnostic consensus during a multidisciplinary discussion [29].

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

Indication	Absence of CT scan pattern sufficient for the diagnosis of IPF <sup>a</sup>
Site	Surgical center with video-assisted surgical lung biopsy activity for diffuse parenchymal lung disease, and pathologist experienced in interstitial pneumonia
Technique	Video-assisted surgery if possible (transbronchial biopsies excluded) <sup>b</sup>
Samples	Deep, in several lobes <sup>c</sup> , by avoiding lingula and middle lobe ends, as well as the areas of severe honeycombing destruction

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis.

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

<sup>b</sup> For obtaining a biopsy of sufficient size.

<sup>c</sup> Lesions may differ depending on the lobes.

**Guideline 2.** It is recommended to consider a lung biopsy in patients for whom the diagnosis of IPF is suspected, in the absence of a confirmed pattern of UIP on the chest scan. The decision to propose a biopsy is made in the context of a multidisciplinary discussion after assessment of the operative risk, in particular according to the age, the functional impact of the disease, the existence of comorbidities, and the evolution of interstitial pneumonia. Lung biopsy is usually performed using video-assisted thoracic surgery; the role of cryobiopsies is being assessed.

## Differential diagnosis

For the positive diagnosis of IPF, the other forms of ILD must be ruled out [30]. They mainly include interstitial pneumonia:

- of known cause: inhaled antigen responsible for HSP (see <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/><sup>2</sup> for a non-exhaustive list of causal agents), drugs (see [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)), mineral agent responsible for pneumoconiosis (including silica, asbestos), primary or secondary cancer, lesional or hemodynamic pulmonary edema;
- of unknown cause but occurring in a defined context:
  - connective tissue disease or other systemic disease, in particular rheumatoid arthritis and systemic scleroderma,
  - sarcoidosis,

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



- well-defined ILD such as lymphangioleiomyomatosis, pulmonary Langerhans' cell granulomatosis or chronic idiopathic eosinophilic pneumonia.

These disorders are mentioned based on the data of the questioning, clinical examination and imaging, and are generally little challenging for the differential diagnosis with IPF, except pulmonary asbestosis and chronic fibrosing forms of HSP (including avian type), the radiological presentation of which is sometimes comparable to that of IPF. It is therefore essential to investigate the presence of environmental pneumonia. According to a study, a thorough environmental investigation and re-reading of biopsies may sometimes help to reassess the initial diagnosis of IPF into a chronic form of HSP [31]. An assessment by an environment consultant may be requested. Patients should be questioned on their professional curriculum and referred, in case of doubt, to a consultation specialized in occupational disorders. Standardized questionnaires and lists are useful to identify an occupational cause (asbestos) or an exposure to an organic antigen (see website <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/><sup>1</sup>). A pattern of definite UIP on CT scan does not prejudice the idiopathic or secondary nature of infiltrative lung disease. In some cases, chronic forms of HSP may take a pattern of UIP that is not distinguishable from that of IPF. On CT scan, the presence of hypo-attenuation (or even mosaic) areas and centrolobular micronodules, and the absence of predominance at the bases are then guidance elements supporting HSP [32].

Infectious causes (*Mycoplasma pneumoniae*, viruses, *Pneumocystis jiroveci*) are rather responsible for acute ILDs. Drug causes are relatively rare in ILD [33]. The potential identification of a cause of chronic ILD rules out the diagnosis of IPF. Once the causes of interstitial pneumonia are ruled out, the diagnosis of idiopathic ILD is admitted, and it is then important to distinguish IPF from other ILDs based on imaging and, if available, histopathological data.

In practice, the differential diagnosis of IPF mainly includes fibrosing NSIP, other idiopathic ILDs, chronic HSP, ILD with connective tissue diseases, and unclassifiable forms of ILD.

Guideline 3. In patients with suspected IPF, it is recommended to search for evidence supporting a specific cause of ILD, in particular an exposure to drugs, inhaled antigen, mineral particles, or a connective tissue disease.

### Biological testing

ILD showing a radiological and/or histopathological pattern compatible with UIP [34] may be the inaugural clinical manifestation of connective tissue diseases [35]. When a diagnosis of IPF is suspected, the presence of extra-respiratory signs and auto-antibodies suggestive of connective tissue disease should be investigated, especially if it is a woman and/or a subject younger than 50 years.

The following examinations are proposed: anti-nuclear antibodies, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor. Depending on the clinical orientation, or if there are anti-nuclear antibodies, the analysis may be extended, for example, to the detection of antibodies and biomarkers associated with Sjögren syndrome (anti-SSA, anti-SSB), systemic scleroderma (anti-centromere, anti-topoisomerase), inflammatory myopathy (e.g. anti-MI-2, anti-U3RNP, anti-tRNA-synthetase antibodies, creatine phosphokinase). The presence of auto-antibodies without extra-respiratory manifestation is possible in IPF as is the case in the general population (in particular anti-nuclear antibodies, rheumatoid factor). Anti-tRNA synthetase antibodies include anti-histidyl-tRNA synthetase (Jo1), anti-alanyl-tRNA synthetase (PL12), anti-threonyl-tRNA synthetase (PL7) antibodies, and seven other rarer antibodies [36]. Anti-synthetase antibodies and other antibodies for myositis (anti-MDA5, -NXP2, -TIF1 $\gamma$ , -Ku...) are often undetected by immunofluorescence screening techniques and should be systematically investigated if the radiological and clinical presentation is compatible (young subject, clinical, biological or electromyographic signs of dermatomyositis, and acute or subacute evolution). During the evolution, the appearance of signs, symptoms or serological abnormalities suggestive of connective tissue disease may lead to question the diagnosis of IPF. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are often investigated because of the possible association between IPF and ANCA-positive vasculitis (microscopic polyangiitis) [37]. In a Korean series, 6.6% of patients with IPF also had ANCA [38]. In a Japanese series of 111 patients with IPF, 4 developed microscopic polyangiitis with anti-myeloperoxidase ANCA [39].

Biological testings also include elements to detect an inflammatory syndrome or an extra-respiratory involvement: blood count, C-reactive protein, creatinemia, transaminases,  $\gamma$ -glutamyltransferase, and alkaline phosphatases. The detection of precipitins (Appendix B) is justified in case of exposure to organic antigens or suspicion of HSP. The detection of infectious agents, in particular in the bronchoalveolar lavage (BAL; see below), is justified in case of doubt about an infection. Investigating the presence of a lymphoproliferative disease (protein electrophoresis and immunoelectrophoresis, urinary immunofixation, cryoglobulinemia) is justified in case of presentation suggestive of DIP other than IPF.

Regarding the diagnosis and assessment of pulmonary fibrosis, several biomarkers are being assessed (e.g., KL-6 [Krebs von den Lungen-6], MMP7 [matrix metalloproteinase-7], genome analysis of circulating mononuclear cells) but none is currently recommended [40,41]. Among these biomarkers, collagen degradation products are particularly promising for assessing disease evolution and, perhaps, predicting a response to treatment [42].

Guideline 4. It is recommended to search for biological features of connective tissue disease when a diagnosis of IPF is suspected.

Guideline 5. It is proposed to carry out biological testing when a diagnosis of IPF is suspected, including: blood count, C-reactive protein, creatinemia, transaminases,  $\gamma$ -glutamyltransferase, alkaline phosphatases, creatine phosphokinase, and blood protein electrophoresis, anti-nuclear antibodies, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid factor, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, and according to the clinical orientation or in case of detection of anti-nuclear antibodies, antibodies specific for Sjögren syndrome (anti-SSA, anti-SSB), systemic sclerosis (anti-centromere, anti-topoisomerase-1, anti-U3RNP), anti-synthetase antibodies and rare antibodies associated with myositis, and a test for precipitins if clinically oriented.

### Bronchoalveolar lavage

The BAL technique should follow international guidelines [43]. In particular, contraindications should be respected and performing BAL should be avoided if patient respiratory status does not allow it. In IPF, the examination shows hypercellularity with increase in neutrophils (>3% or even eosinophils (>1%, but usually lower than the neutrophil count). A lymphocyte profile (>30%) suggests a diagnosis other than that of IPF: sarcoidosis, HSP, NSIP, connective tissue disease, drug or radiation pneumonia, lymphoproliferative disease, organizing pneumonia [43,44].

The diagnostic contribution of the BAL is especially important when the radiological presentation is not that of confirmed UIP, if chronic HSP is considered [3], or in case of exposure to asbestos for a mineralogical study.

Guideline 6. It is proposed to carry out a bronchoalveolar lavage in case of chronic ILD. When a diagnosis of IPF is suspected, the bronchoalveolar lavage is especially useful if the radiological pattern is not that of UIP.

### Genetic testing

The issue of familial/genetic pulmonary fibrosis has been the subject of a general review in 2015 by Borie et al. [45]: the following paragraphs are from this review and they summarize its key points.

#### Familial pulmonary fibrosis

Familial pulmonary fibrosis is defined by the presence of at least two cases of pulmonary fibrosis in the same family [46], but any ILD, of known or unknown cause, may be familial and associated with a genetic disease. Between 2% and 20% of IPF are familial and the transmission seems to follow an autosomal dominant trait [46]. Within an affected family, ILD is more common in men, smokers and older individuals.

On CT scan, familial ILD most often manifests by a pattern of UIP, more rarely of NSIP or organizing pneumonia

[47]. Histopathologically, the pattern usually found is that of UIP, but there are unclassifiable forms or patterns of NSIP, HSP or organizing pneumonia [47]. The progression profile of familial pulmonary fibrosis is comparable to that of sporadic forms [48,49].

The main genes involved in the onset of genetic pulmonary fibrosis are listed in Table 7. No genetic factor consistently associated with sporadic IPF has been identified.

#### Mutations of the telomerase complex

The telomerase complex catalyzes the addition of repeated DNA sequences at the telomeres, thus protecting chromosomes from shortening during mitoses. It contains several proteins, including the telomerase reverse transcriptase (TERT). Mutations in the *TERT* gene are the most frequently found in familial fibrosis; these mutations induce various extra-respiratory [50], mucocutaneous (dyskeratosis congenita with nail dystrophy, localized skin hyperpigmentation and oral leukoplakia), hematological (myelosuppression, myelodysplasia, acute leukemia, central anemia), hepatic (cirrhosis) impairments, as well as cellular and humoral immune deficiencies, exudative retinopathy and a central neurological impairment. In case of mutation in the *TERT* gene, the occurrence of ILD depends on the age: non-existent before 40 years, it occurs in more than 60% of mutated patients after 60 years [51]. Mutations of other components of or components interacting with the telomerase complex have been described in association with pulmonary fibrosis (*RTEL1*, *PARN*, *RAF1*, *DKC1*, *TINF2*) or with cutaneous, hematological, neurological or gastrointestinal manifestations without pulmonary fibrosis (*RTEL1*, *NOP10*, *NHP2*, *CTC1*). Some types of familial emphysema are also related to mutations in the telomerase complex.

The *TERT* or *TR* mutation is accompanied by a decrease in telomere length, but measuring this length does not allow diagnosing the mutation. Telomere shortening occurs physiologically with age [52], in case of exposure to tobacco or pesticides and in many chronic diseases. In sporadic IPF, short telomeres without *TERT* or *TR* mutation may be observed [52].

There is no specific treatment for these types of fibrosis. In case of lung transplantation, there is an increased risk of cytopenia under immunosuppressants [53]. When faced with pulmonary fibrosis associated with a mutation of the telomerase, patients are advised to avoid respiratory, hepatic and medullary toxic agents, whether tobacco, environmental toxic agents or cytotoxic drugs for example.

#### Other genetic abnormalities

Adult familial ILD may also be due to mutations in the genes encoding surfactant proteins; *SFTPC* is the most frequently affected gene and the transmission is autosomal dominant (with frequent neomutations). Mutations may also affect the *SFTPA1*, *SFTPA2* (associated risk of cancer), *SFTPB*, and *ABCA3* genes. The most common radiological pattern associates predominant ground glass, septal thickening, cysts, and then later honeycomb-like lesions [54]. These mutations are more commonly reported in young patients.

Pulmonary fibrosis has been described in some rare familial syndromes, including Hermansky-Pudlak syndrome,

**Table 7** Main genes associated with lung fibrosis (from Borie et al. [45]).

Gene	Function	Associated diseases	Inheritance	Variation
<i>TERT, TR, RTEL1, PARN, NAF1, TINF2/DKC1</i>	Telomerase	Congenital dyskeratosis, telomeropathy	X-linked autosomal dominant/recessive	Mutations [291–294]
<i>SFTPC-SFTPA2/SFTPB-ABCA3</i>	Surfactant	Lung cancer, combined pulmonary fibrosis and emphysema – syndrome	Autosomal dominant/recessive	Mutations [54]
<i>ELMOD2</i>	Antiviral response		Monogenic	No mutation identified [295]
<i>NF-1</i>	Tumor suppressor	Neurofibromatosis	Autosomal dominant	Mutations [296]
<i>NKX-2 (TTF1)</i>	Transcription factor	Neuropathy, hypothyroidism	Autosomal dominant	Mutations and deletions [297]
<i>HPS-1 to 8/AP-3B1</i>	Lysosomes	Hermansky-Pudlak	Autosomal recessive	Mutations [298]
<i>FAM111B</i>	Unknown	Myopathy, poikiloderma	Autosomal dominant	Mutations [299]

neurofibromatosis, and heterozygous mutations in the *NKX-2 (TTF1)* gene (ILD, hypothyroidism, neurological abnormalities, and poikiloderma). In addition, several genetic polymorphisms have been involved in IPF, including that in the promoter of *MUC5B*, others in *TOLLIP*, *TLR9*, *TERT*, *TR*. Finally, some forms of familial pulmonary fibrosis may be induced by epigenetic regulation mechanisms, such as changes in the methylation of certain genes.

### Genetic testing in patients with IPF or suspected IPF

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

Mutations that are often investigated include *TERT*, *TR* for the telomerase complex (in case of suspicion of pulmonary fibrosis as part of telomeropathy) and *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPC* and *ABCA3* for surfactant. In case of identification of a mutation in an index case, the risks of relatives are assessed according to the mode of transmission and it may be specified through the molecular testing of related individuals who request it.

The attitude to be adopted in subjects related to a patient with genetic IPF remains in the field of clinical research. The risk of transmitting the *TERT* or *TR* mutation

for a first-degree relative is always lower than 50% (risk of transmission of 50% multiplied by disease penetrance). When the mutation is confirmed, the risk of developing pulmonary fibrosis is of 60% in men and 50% in women after 60 years [55]. The risk of associated extra-pulmonary manifestations is difficult to estimate.

Performing a diagnostic test is not insignificant, especially psychologically, medically and legally, and it should be performed as part of a global management by a multidisciplinary team. In practice, it is performed in Expertise and Reference Centers because it is not only a field of research (Supplementary data, Appendix 2). Obtaining a written informed consent is mandatory. Results should be provided in consultation and accompanied by a proposal for genetic counselling. A specialized genetics consultation is proposed.

The genetic diagnosis is not useful in patients over 50 years with sporadic IPF without any sign suggestive of telomeropathy.

The consequences of genetic abnormalities on the response to treatment of IPF patients is not precisely known, but it has been shown that a mutation of the telomerase complex significantly increases the risk of mortality after lung transplantation, in particular due to cytopenia under immunosuppressants, especially azathioprine [53,56,57].

Guideline 7. In patients with suspected IPF, it is recommended to question them about the presence of a family history of ILD and to investigate the presence of clinical and biological evidence supporting a genetic cause (age < 50 years; hematological, hepatic or mucocutaneous abnormalities).

Guideline 8. In patients with IPF in a family context or if there is clinical or biological evidence suggesting a genetic cause, it is proposed to make a family tree and carry out a molecular genetic analysis mainly concerning at present the genes of the telomerase complex and the genes encoding surfactant proteins, and to refer patients to specialized genetic counselling.

## Validation of diagnosis

### **Multidisciplinary discussion**

The diagnosis of IPF is based on a synthesis of the clinical, radiological, physiologic, and possibly histopathological patterns, and it is made during a multidisciplinary discussion. Ideally, it is conducted in a specialized center, especially in difficult cases (Reference Center or Expertise Center for rare lung diseases [[www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr)], or a pulmonology department experienced in ILD), if possible in the presence of each of the relevant specialists experienced in the field of ILD, and in connection with the attending pulmonologist. It integrates all the data available and a summary sheet may be used (Appendix B, and on [http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/08/206015-DIAGNOSTIC\\_FPI\\_CR-CC.pdf](http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/08/206015-DIAGNOSTIC_FPI_CR-CC.pdf)).

The multidisciplinary discussion increases the degree of consensus and improves the prognostic evaluation of difficult cases [58]. In one study, a delayed management in a center experienced in ILD has been associated with a shorter survival [59].

### **Concept of “provisional working diagnosis”**

In many patients, a diagnostic certainty may not be achieved according to the 2011 international criteria, although a diagnostic and therapeutic decision is needed. In this case, it is proposed to use the term of “provisional working diagnosis” of IPF, if there is no more likely differential diagnosis [60]. This choice is often based on a decision made during a multidisciplinary discussion. The pragmatic concept of provisional working diagnosis may be revised according to the subsequent evolution of the disease (its “behavior”) [61,62].

Guideline 9. It is recommended to integrate all the data available for the definitive diagnosis of IPF during a multidisciplinary discussion involving pulmonologists, radiologists and pathologists experienced in the field of ILD.

Guideline 10. It is recommended to refer difficult cases, depending on their proximity, to the Reference Center or a regional Expertise Center.

## **Summary of complementary examinations**

The list of investigations that should or may be performed for diagnosing IPF and preparing the future follow-up is shown in Table 8.

## **Prognosis and follow-up**

### **Initial assessment of the prognosis**

The available data suggest that the following elements are associated with an increased mortality associated with IPF [63]:

- demographic factors: age, male gender;
- initial signs and symptoms: severity of dyspnea, DLco < 35–40% of the predicted value, percutaneous oxygen saturation < 88% during the 6-minute walk test (6MWT) under room air, extent of the honeycombing pattern on chest CT scan, precapillary PH;
- signs and symptoms appearing during the evolution: worsening of dyspnea, decrease in FVC by more than 5% in absolute value or 10% in absolute value of the predicted FVC (e.g. decrease by 65–55% of the predicted value) or relative value compared to the absolute value of the FVC (e.g. decrease by 2–1.8L) in 6 months [64], decrease in DLco by more than 15% in absolute or relative value in 6 months, decrease in the distance covered during the 6MWT by more than 50m [65], worsening of fibrosis on chest CT scan;
- the vital prognosis at 1, 2 and 3 years may be estimated by the GAP calculator or the GAP score based on age, gender and impact on respiratory function (<http://www.acponline.org/journals/annals/extras/gap/>) [66,67]; integrating the history of respiratory hospitalization and change in FVC over 24 weeks in the GAP score (longitudinal GAP score) improves the prognostic evaluation during the follow-up [68,69]. When the DLco is not available to calculate the GAP score, a fibrosis score based on the CT scan may provide the same prognostic information [70];
- the composite physiologic index (CPI) score may be used to assess fibrosis severity regardless of the possible presence of emphysema [71];
- an acute exacerbation is associated with a high mortality in the short- and medium-term.

These different elements may be useful to assess the indication of lung transplantation. The respiratory disability should also be assessed.

When the diagnosis of IPF is not secure (provisional working diagnosis of IPF), an important prognostic information is added in case of irreversible and progressive worsening of the disease during the follow-up (concept of “clinical behavior of the disease”; Table 9) [61].

The respiratory function decline is variable over time, even in a given patient, but it predicts mortality [72]. The reassessment of PFT during the evolution has a prognostic value.

**Table 8** Main complementary examinations useful in the diagnosis and follow-up of IPF.

At the time of diagnosis of IPF	
Systematic	High-resolution chest CT scan Forced vital capacity, carbon monoxide transfer capacity Echocardiography Anti-nuclear antibodies Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies Rheumatoid factor Blood cell count C-reactive protein Creatininemia
Sometimes	Transaminases, $\gamma$ -glutamyltransferase, alkaline phosphatases Possible video-assisted surgical lung biopsy (see text) Cytological count on bronchoalveolar lavage (see text) Total lung capacity, arterial blood gas test at rest 6-minute walk test with measurement of percutaneous oxygen saturation
Depending on the context	Genetic analysis (see text) Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies Anti-SSA, anti-SSB antibodies Anti-centromere, anti-topoisomerase antibodies Anti-tRNA-synthetase antibodies (including anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12) Other auto-antibodies for myositis: anti-Mi-2, -U3RNP, -MDA5, -NXP2, -TIF1 $\gamma$ , -Ku... Creatine phosphokinase Precipitins (depending on exposure) Detection of infectious agents by bronchoalveolar lavage Blood protein electrophoresis, protein immunoelectrophoresis, urinary immunofixation, cryoglobulinemia Detection of gastro-oesophageal reflux disease (upper digestive endoscopy, pH-metry) Detection of sleep apnea (ventilatory polygraphy, polysomnography)
During the follow-up	
Every 3–6 months	Forced vital capacity, carbon monoxide transfer capacity Chest X-ray
Every year	Chest CT scan (without contrast injection)
Depending on the context	Chest CT scan (with or without contrast injection depending on the indication) Echocardiography Total lung capacity Arterial blood gas test 6-minute walk test Right cardiac catheterization (see text)

### Pulmonary function tests

PFT at rest may be used to assess the functional impairment of the disease and participate in the prognostic evaluation. They show at rest:

- a restrictive ventilatory physiology (decreased total lung capacity, associated with a slow decrease in vital capacity);
- an early decrease in DLco and transfer coefficient (DLco/VA); it is often the only anomaly detected during the diagnosis in the early forms of IPF;
- a measurement of the PaO<sub>2</sub> at rest, normal for a long time; pulmonary gas exchange anomalies are ideally assessed by determining the alveolo-arterial PO<sub>2</sub> gradient under room air.

In addition, exercise PFT shows a reduced capacity to exercise that may be assessed by:

- the reduction in functional exercise capacity assessed by the distance covered during the 6MWT or on a cycle ergometer (decreased maximum oxygen consumption and maximum power during exercise);
- the decrease in percutaneous oxygen saturation during exercise (decrease in SpO<sub>2</sub> > 4%) during an exercise test, standardized or not, in particular during the 6MWT;
- investigating exercise-induced hypoxemia, that is often absent at rest, or an elevation of the alveolo-arterial PO<sub>2</sub> gradient during a functional test on a cycle ergometer, and that may be the only respiratory function abnormality initially present.

In therapeutic trials, like during the follow-up of patients with IPF, FVC is frequently used because its measurement is reproducible and its decrease is related to the prognosis [64,73–75]. Exercise testing is particularly useful in case of poorly explained dyspnea (dyspneic patients with

**Table 9** Idiopathic interstitial pneumonia: classification according to the concept of “clinical behavior” of the disease (from Travis et al. [61]).

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

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

mild-to-moderate pulmonary impairment) or if respiratory rehabilitation is considered [76,77].

Guideline 11. It is recommended to assess the forced vital capacity (FVC) and the carbon monoxide diffusing capacity (DLco) at the time of diagnosis in patients with IPF.

Guideline 12. It is proposed to also assess the total lung capacity, arterial blood gas at rest, and a 6-minute walk test (distance and percutaneous oxygen saturation).

### Follow-up examinations and re-evaluation of the prognosis

The follow-up of IPF patients allows identifying symptom worsening, monitoring disease worsening using PFT, initiating treatment, taking into account comorbidities, and considering lung transplantation.

Examinations that are useful for the follow-up of patients with IPF are listed in Table 8. There is no data available to recommend the frequency of chest CT scan during the follow-up, but an annual low-dose CT scan without injection is proposed, with particular attention to cancer detection, which frequently occurs in this context, with major consequences on the management (including the contraindication of transplantation). It is legitimate to repeat it in case of suspicion of acute exacerbation of IPF (without then with injection of contrast agent) because it participates in the diagnosis of this complication, in case of unexplained clinical change, clinical or radiological suspicion of lung cancer, and during the evaluation for lung transplantation. The

interval between follow-up visits may be of 3–6 months. These visits should take place in a specialized center (Reference Center, Expertise Center or hospital department specialized in ILD) at least annually, or more closely in case of deterioration. Every three months, the visits should be made by the attending pulmonologist alternating with a specialized center, preferentially as part of a formal or informal care network involving the attending physician.

Guideline 13. It is proposed to assess the prognosis of a patient with IPF:

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

Guideline 14. It is recommended to at least perform a clinical examination and a pulmonary function test with FVC measurement every 3–6 months in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 15. It is proposed to perform DLco measurement every 3–6 months in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 16. It is recommended to perform a chest CT scan in case of suspicion of acute IPF exacerbation, unexplained change in clinical status, suspicion of lung cancer, and in case of assessment for lung transplantation.

Guideline 17. It is recommended to pay particular attention to the detection of lung cancer when a chest CT scan is performed.

## Anti-fibrotic medical treatments of IPF

### Pirfenidone

Pirfenidone<sup>3</sup> (synthetic derivative of pyridine or 5-methyl-1-phenyl-2-(1*H*)-pyridone) is a small molecule whose anti-fibrotic effect has been demonstrated in vitro and in vivo in animal models. It acts through the inhibition of transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) synthesis by limiting collagen expression, synthesis and/or accumulation, and by inhibiting fibroblast recruitment and/or expression. It also has anti-inflammatory and anti-oxidant properties [78].

Its clinical development started in 1999 with a phase II pilot study in patients with advanced IPF [79], and then continued with a series of randomized placebo-controlled trials (RCT) [80–83].

### Efficacy

Two Japanese placebo-controlled studies have assessed the effects of pirfenidone at a dose of 1800 mg/day: the first study, a phase II RCT (107 patients), has suggested that it decreases the incidence of acute exacerbations and slows down vital capacity decline at 36 weeks [80]. The second study, a phase III RCT (275 patients), has shown a significantly reduced decline in vital capacity and a significantly improved progression-free survival (PFS) at week 52 under pirfenidone [81].

### CAPACITY-1 and CAPACITY-2 studies

The efficacy of pirfenidone has then been assessed in two phase III, double-blind pivotal studies, CAPACITY-1 (344 patients) and CAPACITY-2 (435 patients) [82], conducted in 110 centers in 13 countries, on three continents. In CAPACITY-2, pirfenidone was administered at a dose of 2403 mg/d (174 patients) or 1197 mg/d (87 patients) compared to placebo (174 patients; randomization 2:1:2). CAPACITY-1 has compared the effect of 2403 mg/d of pirfenidone ( $n=171$ ) to that of the placebo ( $n=173$ ; randomization 1:1). Eligible patients had mild-to-moderate IPF (defined by a FVC  $\geq 50\%$  and a DLco  $\geq 35\%$  of the predicted value) and covered at least 150 m during the 6MWT. The primary endpoint was the absolute

difference in percentage of the predicted FVC at week 72.

The intent-to-treat analysis has shown discordant results for the primary endpoint: the difference was significant at week 72 between 2403 mg/d of pirfenidone and the placebo in CAPACITY-2 (reduction in FVC  $-8\%$  vs.  $-12.4\%$ ;  $P=0.001$ ) but not significant in CAPACITY-1 ( $-9.0\%$  vs.  $-9.6\%$ ), although in the latter study, a significant effect was observed until week 48 and for all interim assessments. In addition, CAPACITY-2 has shown a significant improvement in PFS (defined by the confirmed decrease  $\geq 10\%$  in percentage of the predicted FVC, the decrease  $\geq 15\%$  in percentage of the predicted DLco, or death) (hazard ratio [HR] 0.64; 95% confidence interval [95% CI] 0.44–0.95;  $P=0.023$ ).

### Pooled analyses of CAPACITY program

The pooled analysis of the CAPACITY-1 and CAPACITY-2 studies has shown the statistically significant superiority of pirfenidone at a dose of 2403 mg/d on the placebo in terms of [82]:

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

These differences are clinically relevant [64,65,84]. There was no significant difference in the time to IPF worsening (time to acute exacerbation, death, lung transplantation or hospitalization for respiratory cause) [82].

A Cochrane meta-analysis of the two trials of the CAPACITY program [82] and the phase III Japanese trial [81] (total of 1046 patients) has confirmed the significant improvement in PFS under pirfenidone (HR 0.70; 95% CI: 0.56–0.88;  $P=0.002$ ) [85].

### ASCEND study

Another phase III, double-blind, placebo-controlled RCT, the ASCEND study, has compared the effect of pirfenidone (2403 mg/d) to that of placebo, administered for 52 weeks in 555 patients [83]. The primary endpoint was the change in FVC or death at week 52. Secondary endpoints were the distance walked during the 6MWT, PFS, dyspnea, all-cause death or IPF death. Eligibility criteria were close to those of the CAPACITY program but modified to include a more homogeneous population of patients with a diagnosis of highly likely IPF, and at high risk of progression, including a FVC ranging between 50% and 90% of the predicted value, a DLco ranging between 30% and 90% of the predicted value, a forced expiratory volume in 1 second (FEV1)/FVC ratio  $\geq 0.8$  (to rule out most patients with emphysema), and a review of centralized spirometry, CT scan, lung biopsy (if performed) data and causes of death.

At baseline, the mean FVC was  $67.8 \pm 11.2\%$  of the predicted value and the DLco was 42% of the predicted value. Notably, 95% of patients had a pattern of UIP on the CT scan and about 30% had undergone a videosurgical lung biopsy.

The results at 52 weeks have shown, under pirfenidone compared to placebo, a 47.9% reduction in the proportion of patients with a  $\geq 10\%$  decrease in FVC or who died, and a relative 132.5% increase in the proportion of patients

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

without decrease in FVC ( $P < 0.001$ ). In addition, there was a reduction in the decline in distance walked during the 6MWT ( $P = 0.04$ ), and a significant improvement in PFS ( $P < 0.001$ ) under pirfenidone. There was no significant difference in terms of scores of dyspnea, all-cause mortality or IPF mortality [83].

A sensitivity analysis has confirmed the robustness of the statistical difference between pirfenidone and placebo in terms of FVC evolution [86].

### Additional analyses

A pooled analysis of the CAPACITY and ASCEND trials has shown that, compared to placebo, pirfenidone significantly decreased by 48% the risk of death (HR 0.52; 95% CI: 0.31–0.87;  $P = 0.01$ ), both in terms of all-cause deaths ( $P = 0.01$ ) and IPF deaths ( $P = 0.006$ ) [83].

The pooled analysis of the mortality at 52 weeks in the ASCEND et CAPACITY trials (1247 patients) has shown that pirfenidone decreased by 43.8% (95% CI: 29.3–55.4%) the proportion of patients who died or had a decrease  $\geq 10\%$  in predicted FVC, and increased by 59.3% (95% CI: 29.0–96.8%) the proportion of patients who did not have a decline in FVC [87]. A benefit was also observed in terms of PFS, 6MWT and dyspnea. The quality of life was not studied in these studies.

The effect of pirfenidone in terms of slowing down of the decline in pulmonary function observed in randomized trials has been reproduced in several observational studies conducted under usual practice conditions in university hospitals, the benefit appeared to be particularly pronounced in patients with the most severe degradation of the baseline FVC [88–93].

The long-term effects of pirfenidone are being assessed in the RECAP study (extended open-label follow-up of patients who completed the CAPACITY trials): it seems to confirm a maintained benefit in terms of proportion of patients with a decrease  $\geq 10\%$  in FVC [94].

### Safety, tolerance

The tolerance of pirfenidone has been assessed in the various studies and by a pooled analysis of the data from the four RCTs, in which 789 patients have been exposed to pirfenidone for a median time of 2.6 years (cumulative exposure of 2059 patients-years) [95]. The digestive and cutaneous adverse events (AEs) were the most common, almost always mild-to-moderate and rarely led to treatment discontinuation. The elevation of transaminases ( $> 3$  times the upper limit of normal) was reported in 2.7% of patients, with an adjusted incidence of 1.7 per 100 patients-years of exposure. A meta-analysis of 6 RCTs (1073 patients) has shown that treatment discontinuation was significantly more frequent under pirfenidone than under placebo [96]. The study has also confirmed the increased incidence of digestive (nausea, dyspepsia, diarrhoea, anorexia), neurological (fatigue, dizziness) and cutaneous (photosensitivity, rash) AEs under pirfenidone compared to placebo. A prospective, multicenter, observational, German study has included 502 patients with IPF, of whom 44.2% received pirfenidone (most often in monotherapy), and no emerging AE were observed [97].

### Conditions of use

Pirfenidone currently has a marketing authorization in Japan, Europe (mild-to-moderate IPF), Canada and the United States, at the maximum recommended dose of 2403 mg/d (3 capsules of 267 mg  $\times$  3 per day, administered with food). CYP1A2 inhibitors (fluvoxamine, grapefruit juice) as well as enzyme inducers (tobacco, omeprazole) should be avoided.

The clinical experience of the long-term use of pirfenidone has confirmed the results of phase III RCT in terms of safety and tolerance, with a treatment discontinuation rate of about 15% due to digestive or cutaneous AEs. Practical advice from this cumulative clinical experience greatly facilitates treatment acceptance, tolerance and observance (Table 10) [98]. The management of digestive and cutaneous AEs associates a combination or a succession of measures, including dose reduction, temporary treatment discontinuation and use of symptomatic treatments. The hepatobiliary tolerance should be assessed through a hepatic workup performed before and then periodically during treatment; the elevation of liver enzyme levels justifies dose reduction or even treatment discontinuation.

**Guideline 18.** It is recommended to treat patients with a confirmed diagnosis of mild-to-moderate IPF (defined by a FVC  $\geq 50\%$  of the predicted value and a DLco  $\geq 30\%$ ) with pirfenidone; this treatment should be initiated and monitored by a pulmonologist experienced in the diagnosis and treatment of IPF and requires a regular monitoring of the clinical tolerance and liver enzyme levels; patients should not smoke during treatment.

### Nintedanib

Nintedanib esylate<sup>4</sup> is an inhibitor of several tyrosine kinases (TKI) involved in pulmonary fibrosis, targeting in particular the tyrosine kinases associated with the platelet-derived growth factor receptor, vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor and fibroblast growth factor receptor [99]. It modifies the metabolism of fibroblasts in patients with IPF (proliferation, migration, differentiation into myofibroblasts, secretion of the extracellular matrix), and interferes with the TGF- $\beta$  pathway [100–103].

### Efficacy

The phase II, double-blind, randomized trial, TOMORROW, has included 432 patients with IPF and allowed selecting the dose of 150 mg  $\times$  2/day. At this dosage, nintedanib was associated, after a 12-month treatment and compared to the placebo, with a slower decline in pulmonary function (FVC), a decrease in the incidence of acute exacerbations and a stabilization of the quality of life as assessed by the Saint-George's respiratory score [104].

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



**Table 10** Advice for the prevention and management of adverse events associated with pirfenidone treatment (from Costabel et al.) [98].

#### Administration and dosage adjustments

Take capsules (267 mg) with food, by adjusting intakes to eating habits; in case of associated nausea, the morning dose may be reduced or delayed

The main meal of the day may be associated with the intake of up to 3 capsules (801 mg), the other intake (1–2 capsules [267–534 mg]) is associated with secondary snacks (the dose will be, if possible, of at least 6 capsules per day)

Treatment initiation includes a phase of progressive dose increase by successive steps (up to the recommended daily maintenance dose of 9 capsules) over 14 days, or even 4 weeks if needed  
Consider a temporary treatment discontinuation if symptoms do not improve after dose reduction  
Re-escalate doses after a temporary discontinuation may be more progressive than initially

All treatment decisions should be made in consultation with the patient and with the aim of balancing between the objectives of efficacy and quality of life

#### Complementary measures to manage digestive AE

Prokinetic agents and possibly proton pump inhibitors may be useful

#### Complementary measures to prevent and manage cutaneous AE

##### Prevention of photosensitivity

Avoid/limit sun exposure as much as possible, especially in the middle of the day, late afternoon and during very sunny periods; do not forget that UVA may pass through the cloud layer and car glazing

Avoid sun exposure for a few hours after the meal during which pirfenidone has been taken

Protect from sun by wearing covering clothing, wide-brimmed hats, sunglasses, long-sleeved shirts and long pants, gloves for outdoor activities and driving

Apply thoroughly and frequently sunscreen with high anti-UVA and -UVB protection on exposed areas

##### Management of rashes

In case of rash, reduce the dose of pirfenidone; if the rash persists after 7 days, discontinue treatment for 15 days, and then re-initiate it very progressively after symptom disappearance

If the rashes are related to an allergic mechanism, pirfenidone treatment should be permanently discontinued

AE: adverse event; UV: ultra-violet.

#### INPULSIS<sup>®</sup> trials

The pivotal studies INPULSIS<sup>®</sup>-1 and INPULSIS<sup>®</sup>-2 are two similar phase III, double-blind RCTs in which a total of 1066 patients have been included and nintedanib (150 mg × 2/d) has been compared to the placebo as part of a 52-week treatment [105,106].

Eligibility criteria included: FVC ≥ 50% of the predicted value and DLco ranging between 30% and 79% of the predicted value; radiological pattern at least consistent with the diagnosis of IPF according to a centralized re-reading; FEV1/FVC ratio ≥ 0.7 (without excluding patients showing a CT scan pattern of emphysema). Patients at high risk of hemorrhage (hemorrhagic history, double anti-platelet aggregation, anticoagulant treatment), and those with a recent history of myocardial infarction or unstable angina were not eligible. The concomitant administration of corticosteroids at a stable dose (prednisone ≤ 15 mg/d or equivalent) was permitted.

At baseline, patients had a mean FVC of 80% of the predicted value and a DLco of 47% of the predicted value. Notably, a significant proportion (about 30%) of patients had a radiological pattern of possible UIP with traction bronchiectasis without lung biopsy confirmation, preventing formally diagnose IPF according to international criteria, but corresponding to a frequent situation in daily practice. About 40% of patients had emphysema associated to IPF.

The primary endpoint, represented by the slope of the annualised FVC decline (calculated by regression analysis), was significantly lesser under nintedanib than under placebo in the two trials, with a mean difference of 109.9 mL/year (95% CI: 75.9–144.0 mL/year;  $P < 0.001$ ) in the pooled analysis of the two studies [106]. This beneficial effect on respiratory function was found by the analysis of the relevant secondary endpoints (absolute change in percentage of predicted FVC, proportion of responder patients without decline > 5% or > 10% in predicted FVC). The two secondary endpoints – time to the first acute exacerbation of IPF diagnosed by the investigators, and Saint-George's respiratory score – were statistically significant in the INPULSIS<sup>®</sup>-2 trial, but not in the INPULSIS<sup>®</sup>-1 trial, nor in the pooled analysis of the two trials. In contrast, the pooled analysis of the two trials related to acute exacerbations suspected or confirmed by an adjudication committee has shown a significant reduction in events under nintedanib (HR: 0.32; 95% CI: 0.16–0.65;  $P = 0.001$ ). In terms of mortality, the analysis has suggested a non-significant trend in favor of nintedanib (HR: 0.70; 95% CI: 0.43–1.12;  $P = 0.14$ ), but the trial did not have a sufficient power to assess this endpoint.

#### Additional analyses

A per protocol analysis of the INPULSIS<sup>®</sup>-1 and -2 pooled data has shown no significant change in the efficacy of nintedanib on the primary endpoint (decline in FVC) and key secondary endpoints (time to the first acute exacerbation, Saint-George's score) in the subgroups defined by age (< or ≥ 65 years), ethnicity (White, Asian), baseline Saint-George's score (≤ or > 40), FVC level (≤ or > 70% or 90%), smoking status (current/past or never smoker), use of systemic corticosteroids (yes/no) and bronchodilators (yes/no) at study baseline [107,108].

A post-hoc analysis has shown that the effect of nintedanib is independent of the presence or the absence

of emphysema and that the treatment slows down the functional decline both in patients with a FEV1/FVC ratio  $> 0.8$  and in those with a FEV1/FVC ratio  $\leq 0.8$  [109]. Preliminary and methodologically weak data from the INPULSIS-ON<sup>®</sup> extension study suggest that the effect on the functional decline would also be observed in patients with FVC  $< 50\%$  [110].

The pooled analysis of the data of the TOMORROW and INPULSIS<sup>®</sup> trials has shown a non-significant trend towards the reduction in all-cause mortality (HR: 0.70; 95% CI: 0.46–1.08;  $P=0.095$ ), and mortality of respiratory origin (HR: 0.62; 95% CI: 0.37–1.06;  $P=0.078$ ) [111].

### Safety, tolerance

The phase II trial, TOMORROW, has shown that the main AEs of nintedanib are digestive and dose-dependent: diarrhoea, nausea and vomiting, elevated transaminases [104]. This AE profile has been confirmed in the INPULSIS<sup>®</sup> trials in which diarrhea ( $> 60\%$ ) and nausea ( $> 20\%$ ) were the most common AE in the nintedanib group [106]. Most of these AEs were mild or moderate and led to a definitive discontinuation of the treatment in less than 5% of cases.

Open-label studies with an extended follow-up of patients included in the TOMORROW and INPULSIS<sup>®</sup> trials, that are currently ongoing, suggest that this tolerance profile remains stable in the long-term.

### Conditions of use

Nintedanib currently has a marketing authorization for the treatment of IPF in Europe and in the United States. The recommended dose is 150 mg twice daily, in two divided doses, 12 h apart, associated with food.

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

**Guideline 19.** It is recommended to treat patients with a confirmed diagnosis of mild-to-moderate IPF (defined by a FVC  $\geq 50\%$  of the predicted value and a DLco  $\geq 30\%$ ) with nintedanib; this treatment should be initiated and monitored by a pulmonologist experienced in the diagnosis and treatment of IPF and requires a regular monitoring of the clinical tolerance and liver enzyme levels.

### In practice

The comparison of the main practical features of pirfenidone and nintedanib is shown in Table 11.

In the absence of sufficient data, combining pirfenidone and nintedanib is not recommended outside of a clinical research setting. However, many new drugs are currently being assessed: in this regard, in case of failure or intolerance to approved drugs, or in circumstances other than the marketing authorization of approved drugs, it is important to refer patients to study sites (Reference Center, Expertise Centers) to consider an inclusion in these studies.

There is no study to determine whether pirfenidone or nintedanib may cause healing problems in case of surgery. The hemorrhagic risk related to the anti-angiogenic activity of nintedanib is poorly understood in case of surgery. In practice, most teams temporarily discontinue the anti-fibrotic treatment about three weeks before – in case of scheduled major surgery; practice varies according to lung transplantation teams (in one study, treatments were maintained until transplantation without any particular complication [112]).

### When to initiate the treatment?

There is currently no specific guideline regarding when the anti-fibrotic treatment should be initiated. However, most experts initiate it as soon as the diagnosis of IPF is confirmed. In asymptomatic patients whose respiratory function is preserved at the time of diagnosis, an initial observation time before treatment initiation is sometimes proposed because, at this stage, the AEs of treatments may exceed their clinical benefits. However, it has been shown that even in patients with preserved lung function, the disease irreversibly worsens, at the same rate, and the treatments have the same benefit on FVC decline [107,113]. In the post-hoc analysis of the CAPACITY and ASCEND trials, the effect of pirfenidone on the score of dyspnea was significant compared to placebo in the subgroup of patients who had, at the time of randomization, a FVC  $\leq 80\%$  or a GAP score II-III, but not in patients with a FVC  $> 80\%$  or a GAP score I [113]. In the post-hoc analysis of the INPULSIS<sup>®</sup> trials, nintedanib was associated with a smaller increase in Saint-George's score for quality of life in the treated group compared to the placebo group in patients who had, at the time of randomization, a FVC  $\leq 70\%$ , but there was no difference between the two groups in those with a FVC  $> 70\%$  [107]. These findings suggest that the effect of the treatment on quality of life deterioration and dyspnea worsening occurs in patients whose disease is accompanied by a functional limitation, and may participate in the therapeutic decision. There is insufficient evidence to justify treatment initiation in patients whose FVC is  $< 50\%$  of the predicted value and/or DLco is  $< 30\%$  of the predicted value.

The choice of the first-line treatment (pirfenidone or nintedanib) takes into account the elements shown in Table 11, in particular with regard to the demonstrated data for the various endpoints, tolerance, drug interactions and comorbidities. The clinician's experience and preference of patients informed about the expected benefit (including for dyspnea and quality of life) and possible side effects of treatments are also included in the decision. Studies are

**Table 11** Pirfenidone and nintedanib: synthesis for the practice.

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

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

<sup>a</sup> For more information, see the summary of product characteristics.

<sup>b</sup> Other proton pump inhibitors may be used.

ongoing to better assess the benefit and tolerance of treatment at different stages of the disease.

Guideline 20. It is proposed to treat IPF as soon as the diagnosis is established, taking into account the individual assessment of the expected benefit and risks of the treatment.

## Non-recommended anti-fibrotic treatments

### Triple therapy combining prednisone–azathioprine–N-acetylcysteine

The IFIGENIA trial, a RCT published in 2005 [114], has suggested a respiratory function benefit associated with the administration of N-acetylcysteine (NAC) at an anti-oxidant dose (1.8g/d) in IPF patients also treated with

a combination of prednisone and azathioprine. However, this study did not directly compare the combined triple treatment or NAC in monotherapy to placebo.

PANTHER, a 3-arm randomized trial, has compared the effects of triple therapy combining azathioprine–prednisone–NAC to those of NAC in monotherapy and of placebo, in terms of decline in FVC at 60 weeks [115]. The arm treated with triple therapy was withdrawn early due to a significant increase in overall mortality ( $P=0.01$ ) and non-elective hospitalizations ( $P<0.001$ ) compared to placebo, with no significant difference in terms of respiratory function measured by the FVC.

Guideline 21. It is recommended not to initiate a triple therapy combining prednisone–azathioprine–N-acetylcysteine in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

### ***N-acetylcysteine***

The PANTHER trial (see above) has shown no significant difference between NAC and placebo in terms of FVC evolution after 60 weeks of treatment (primary endpoint) [115].

A post-hoc pharmacogenomic analysis of the PANTHER trial has suggested that the treatment with NAC could be beneficial in some patients carrying a polymorphism of the *TOLLIP* gene found in about 25% of the population; conversely, it would be deleterious in 25% and without effect in 50% of subjects [116]. These data need to be confirmed before being applied to the clinical practice. A recent study has shown that combining NAC with pirfenidone could have a deleterious effect on the effects of pirfenidone, according to undefined mechanisms [117].

Guideline 22. It is not recommended to initiate a monotherapy with *N-acetylcysteine* in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 23. It is not recommended to combine *N-acetylcysteine* and pirfenidone.

### ***Corticosteroid therapy***

Studies (non-controlled, former, and small sample size) have shown no improvement in survival of patients treated with corticosteroids [10,118]. Corticosteroids are associated with a significant long-term morbidity [119]. The methodological biases [120–122] or contradictory results [123,124] of studies that have assessed the effect of corticosteroids combined with an immunomodulatory treatment (e.g., azathioprine or cyclophosphamide) on patient survival do not allow recommending this combination in the treatment of IPF.

Oral corticosteroids not exceeding 10 mg per day of prednisone are sometimes proposed for their effect on cough when it is disabling (see below) [125]. High-dose corticosteroids are proposed in case of acute exacerbation (see below) [3].

It should be noted that in therapeutic trials that have validated the use of pirfenidone and nintedanib (see above), the use of low doses of prednisone (< 15 mg/d) was possible in combination with these drugs; the a posteriori analyzes have shown no interaction with the beneficial effect of these agents and have not suggested the existence of a benefit associated with corticosteroids themselves. In contrast, data from these a posteriori analyzes suggest that corticosteroids used alone, even at these low doses, could promote the occurrence of exacerbations [107].

Guideline 24. It is not recommended to prescribe corticosteroids (with or without immunosuppressant) in patients with a confirmed diagnosis of IPF apart from an acute exacerbation of fibrosis.

### ***Anticoagulant treatment***

A trial with significant methodological limitations has suggested an improved survival associated with an anticoagulant treatment (long-term warfarin; unfractionated or low molecular weight heparin [LMWH] during hospitalization) [126]. Another more recent trial with a better methodology comparing warfarin to placebo has been terminated early due to an excess mortality ( $P=0.005$ ) in the warfarin group and a high prevalence of AEs, without apparent benefit on disease progression [127]. The deleterious effect of anticoagulants was not related to an increase in hemorrhagic events. An observational study has suggested that the deleterious effect of anti-vitamins K on survival is also observed when they are used in an indication other than IPF [128]. There is no data available on the effect of direct oral anticoagulants in IPF.

Guideline 25. It is recommended not to prescribe an anticoagulant treatment with warfarin for the treatment of fibrosis in patients with a confirmed diagnosis of IPF. Oral anti-vitamins K are not contraindicated in IPF when this treatment is indicated elsewhere (in particular cardiovascular indication), but they could have a deleterious effect. There is no data available regarding direct oral anticoagulants in IPF.

### ***Colchicine***

Several prospective trials have shown no clinical benefit associated with colchicine in the treatment of IPF [129–131]. A retrospective study has shown no effect of colchicine on survival [10].

Guideline 26. It is not recommended to prescribe a treatment with colchicine in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

### ***Ciclosporin***

Two studies that included a limited number of IPF patients who underwent lung transplantation and whose immunosuppressive therapy included ciclosporin, have shown disease progression in the non-transplanted lung [132,133].

Guideline 27. It is not recommended to prescribe a treatment with ciclosporin A in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

### ***Interferon-gamma-1b***

Two RCTs, one of which has included more than 800 patients with a non-advanced form of IPF, have shown no effect of interferon- $\gamma$ -1b on disease progression [134] and overall survival [135].

Guideline 28. It is not recommended to prescribe a treatment with interferon-gamma-1b in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

### **Endothelin-1 receptor antagonists**

A phase II RCT assessing bosentan, an endothelin-1 receptor A and B antagonist, has shown no improvement in the primary endpoint (modified 6MWT) [136]. A subsequent pivotal RCT conducted in patients with IPF confirmed by lung biopsy has shown no effect of bosentan on the primary endpoint (time to IPF worsening or death), nor on the quality of life or dyspnea [137].

The MUSIC RCT has shown no benefit of macitentan, another endothelin-1 receptor A and B antagonist, on the primary endpoint (change in FVC compared to baseline value) [138].

The ARTEMIS-IPF RCT [139] has shown a deleterious effect of ambrisentan, an endothelin-1 receptor A antagonist, on the primary endpoint (time to death or respiratory function worsening) and a higher rate of hospitalizations for respiratory complications; ambrisentan is now contraindicated in IPF (including IPF with severe PH).

Guideline 29. It is not recommended to prescribe a treatment with bosentan or macitentan in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 30. It is recommended not to prescribe a treatment with ambrisentan in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

### **Etanercept**

A RCT assessing etanercept, a human recombinant tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor, has shown no difference compared to placebo in terms of change in FVC over 48 weeks [140].

Guideline 31. It is not recommended to prescribe a treatment with etanercept in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

### **Carlumab**

A phase II RCT has assessed carlumab, a monoclonal antibody directed against CC-chemokine ligand 2, in 126 patients with IPF and has shown no benefit compared to placebo in terms of evolution of the FVC for all tested doses [141].

Guideline 32. It is not recommended to prescribe a treatment with carlumab in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

### **Simtuzumab**

A phase II RCT assessing simtuzumab, a humanized anti-lysyl-oxidase-like 2 (LOXL2) monoclonal antibody, has been early terminated at the start of 2016 due to a lack of efficacy [142].

Guideline 33. It is not recommended to prescribe a treatment with simtuzumab in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

## **Lung transplantation**

The data available show that lung transplantation improves survival of patients with advanced IPF [143–145]. However, as shown by the data from the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) registry, the results in IPF are significantly worse than in cystic fibrosis or pulmonary arterial hypertension [146].

In terms of indications, a consensus of the ISHLT suggests to split the problem into two questions [147] (Table 12):

- when should patients with IPF be referred to a transplant center for evaluation?
- when should patients be listed for transplantation?

Schematically, these recommendations urge to carry out early the assessment in a specialized center, and to register the patient on a waiting list in case of objective worsening of the disease.

The age by itself is not a contraindication to transplantation [147]. The age limit of about 65 years (physiological age) is relative and should take into account comorbidities. Beyond 65 years, transplantation may be considered exceptionally in the absence of significant comorbidities. The choice between mono- or bipulmonary transplantation is still debated [148] and partly depends on groups. A recent study has concluded to the absence of difference in actuarial survival between both techniques [149].

In France, there is a super-emergency transplantation procedure that opens for 15 days a priority access to a graft in case of acute respiratory failure, i.e. in case of intubation or hypoxemia poorly corrected under 12L/min oxygen therapy. It is intended for patients already registered on the waiting list or who have finalized a pre-transplantation assessment ruling out contraindications to transplantation (or comorbidities that would compromise the prognosis of transplantation). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may be used for this purpose. The outcomes of transplantation after ECMO are almost comparable to those of transplantation under usual conditions.

**Table 12** Idiopathic pulmonary fibrosis idiopathic interstitial pneumonia: indications of lung transplantation (from Weill et al.) [147].

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

Guideline 34. Lung transplantation should be considered in the severe forms or in case of disease worsening in patients with a confirmed diagnosis of IPF aged under 65 years. Beyond 65 years, this treatment may be exceptionally considered.

Guideline 35. It is recommended to inform patients early of the possibility of lung transplantation, except in case of clear contraindication to transplantation.

Guideline 36. It is proposed to assess patients early in a lung transplantation center.

### Lung transplantation and genetic IPF

A mutation of the telomerase complex (see above) significantly increases the risk of mortality after lung transplantation: this shows the interest of genetic testing in familial pulmonary fibrosis. Lung transplantation is not contraindicated in this situation, but patients should be informed of the increased risk, which should be, assessed in hematology (detection of a hematological anomaly, specialized hematological opinion). Azathioprine should be avoided.

Guideline 37. It is proposed to investigate the presence of clinical and biological evidence supporting familial or genetic pulmonary fibrosis at the time of pre-transplantation assessment for IPF.

### Other medical treatments

#### Influenza and pneumococcal vaccination

No specific study has assessed the effect of these vaccinations in the context of IPF. However, it is very likely that, like other patients with chronic respiratory disease, patients with IPF are at high risk of death if they develop a pneumococcal or influenza infection. Despite the absence of evidence, the pneumococcal vaccination may be administered together with the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (Prevenar 13<sup>TM</sup>) completed two months later with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (Pneumo 23<sup>TM</sup>).

Guideline 38. It is recommended to carry out annual influenza vaccination and pneumococcal vaccination in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

### Symptomatic treatments (cough, dyspnea)

#### Cough

Limited data suggest that oral corticosteroids and thalidomide may alleviate chronic cough associated with IPF [125, 150, 151]. The use of high-dose oral corticosteroids and thalidomide is not recommended because of their poor tolerance.

Although GERD is common in IPF, a RCT conducted in 18 patients has shown no beneficial effect of anti-reflux treatment on cough [152]. Ongoing studies are assessing the effect of pirfenidone on cough.

#### Dyspnea

When possible, respiratory rehabilitation is the most effective non-drug treatment for improving exertional dyspnea

Guideline 39. It is proposed to transiently prescribe low-dose oral corticosteroids in IPF patients with disabling dry cough that is not improved with codeine, by assessing its efficacy and tolerance.

[153–156]. Its efficacy is most often maintained at six months. The maintenance of the efficacy in the longer term is discussed and not found in most studies.

A study that included a limited number of patients has shown an improvement in exercise capacity in IPF patients treated with oxygen therapy due to hypoxemia at rest [157]. According to two retrospective studies, ambulatory oxygen therapy may significantly improve performance during the 6MWT and dyspnea in IPF patients [158,159]. In these two studies, the oxygen flow was incrementally increased until the percutaneous oxygen saturation was  $\geq 88\%$  or  $90\%$ . The optimal modalities of oxygen therapy in these patients remain however to be clarified. This beneficial effect of ambulatory oxygen therapy on dyspnea has not been confirmed in a recent study [160].

Low-dose morphine derivatives (10–30 mg/d) [161,162] may be used in patients with severe dyspnea by carefully monitoring their adverse effects [163]. Inhaled morphine is not effective.

Guideline 40. It is proposed to prescribe ambulatory oxygen therapy in patients with a confirmed diagnosis of IPF and with significant exertional dyspnea and desaturation during exercise (percutaneous oxygen saturation  $< 88\%$  during daily activities or a standardized exercise, such as a 6-minute walk test).

Guideline 41. It is proposed to prescribe low-dose morphine derivatives in IPF patients with dyspnea at rest, in the absence of hypercapnia, and to assess their efficacy and monitor their tolerance.

## Oxygen therapy

Indirect evidence of a beneficial effect of oxygen therapy is suggested by studies that have included patients with obstructive pulmonary disease [164,165]. Long-term oxygen therapy is usually indicated in severe chronic respiratory failure:  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg (7.3 kPa) (i.e.  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ ) measured twice at rest in steady state; or  $\text{PaO}_2$  ranging between 55 and 60 mmHg (7.3–8.0 kPa) in the presence of at least one of the following criteria: polycythemia (hematocrit  $> 55\%$ ), signs of PH, documented signs of right heart failure. However, the optimal indications of long-term oxygen therapy in IPF remain to be specified.

The benefit of ambulatory oxygen therapy in IPF is debated. According to a double-blind RCT comparing ambulatory oxygen therapy to ambient air, it appears to improve

exercise capacity but the benefit on dyspnea is uncertain and varies from one patient to another [160] (see above).

Guideline 42. It is recommended to use long-term oxygen therapy in patients with a confirmed diagnosis of IPF and with severe chronic respiratory failure, defined by a  $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg.

## Respiratory rehabilitation

Two RCTs have shown an improvement in distance walked, symptoms or quality of life in patients with IPF following a respiratory rehabilitation program [166,167]. Its positive effects on dyspnea have been mentioned above.

The beneficial effects of respiratory rehabilitation would be more marked in patients with an advanced form of IPF [168]. However in another study, the improvement in 6MWT were greater when the disease was less severe [169]. Rehabilitation benefit appears to persist at 6 months if the maintenance of physical activity is supervised [170]. The beneficial effects of respiratory rehabilitation would be less important than in chronic obstructive pulmonary disease [171]. In a cohort of 402 patients with ILD (including IPF), respiratory rehabilitation was followed by a mean improvement by  $46 \pm 3$  m in the 6-minute walk distance, and an improvement in a physical and mental health score (SF-36), without changing the dyspnea score [172].

Not all patients with IPF may be treated with respiratory rehabilitation. Its modalities remain to be specified; it may include exercise training, smoking cessation, psychosocial support, and supportive care. It may be performed at home and improve quality of life in this context [173]. The indications take into account the functional (respiratory, cardiovascular and muscle) deficiencies measured through the maximum oxygen consumption and/or 6MWT, and the disability related to dyspnea and associated quality of life degradation (limited everyday activity diversity and decreased participation in these activities such as walking).

Guideline 43. It is proposed to prescribe a respiratory rehabilitation program to patients with a confirmed diagnosis of IPF and with a limited exercise capacity with a significant disability.

## Palliative care

It is desirable that the palliative care of patients with IPF develops and becomes more organised in France [174]. Compared to patients with cancer, patients with ILD are less managed in palliative care facilities, and their dyspnea is more severe [175]. A randomized study has shown that the collegiate discussion of palliative or supportive care is symptomatically and psychologically acceptable and beneficial [176]. It is also desirable to record advance directives of patients with IPF. High-flow oxygenation may be interesting

**Table 13** Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: diagnostic criteria in 2016 (from Collard et al. [296]).

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

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

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

<sup>b</sup> If no prior chest CT scan is available, the word "new" may be omitted.

in end-of-life situations, but it is often poorly effective on dyspnea [177].

## Complications and comorbidities

### Acute exacerbations

#### Diagnosis

The concept of acute exacerbation of IPF has recently been revised and modified by an international cooperative group [178]. A new concept, i.e. acute respiratory worsening, has been introduced because it is associated with a poor prognosis. The new definition identifies a clinically obvious acute respiratory deterioration for less than 1 month, which, if it corresponds to a parenchymal cause with bilateral ground-glass attenuation or a consolidation on imaging, is called acute exacerbation of IPF (Table 13). The latter may be classified as an idiopathic exacerbation or a triggered exacerbation (by an infection, a diagnostic procedure, a drug cause, an inhalation). In rare cases, the acute exacerbation is indicative of the disease. The acute respiratory worsening has a poor prognosis, even when it has an underlying cause, if it requires a hospitalization [179]. The prognosis of acute exacerbations is poor, the mortality rate at 3 or 4 months is of about 50% [178].

The established risk factors include advanced respiratory disease (low DLco, reduced walking distance, PH, poor oxygenation, severe dyspnea, recent decrease in FVC) and other factors (young age, coronary heart disease, high body mass index and history of acute exacerbation) [180]. The risk of exacerbation is increased during ozone and nitrogen dioxide pollution peaks [181].

CT angiogram is essential to rule out pulmonary embolism. CT scan also allows ruling out pneumothorax or pneumonia. CT angiogram does not always allows optimally examining infiltrative lung disease and identifying ground-glass, because it is generally performed under free

breathing, and the injection of contrast agent or the risk of Valsalva manoeuvre may slightly change pulmonary parenchyma density; a complementary high-resolution thin-slice data acquisition under deep inspiration should be carried out in case of insufficient parenchymal examination to analyze opacities added to the previous anomalies, in particular ground-glass attenuation.

Complementary investigations for identifying a cause of respiratory worsening may thus include: chest CT scan (under inspiration with millimetric slices without contrast injection to assess ground-glass attenuation; and, if D-dimers are positive, CT angiogram for identifying pulmonary embolism), arterial blood gas test at rest, echocardiography, cytochemical examination of sputum, dosage of pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, D-dimers, possibly procalcitonin, respiratory virus testing on nasopharyngeal secretions, urinary pneumococcal and *Legionella* antigens, anti-nuclear antibodies (if not investigated before), and if the patient's clinical condition allows it, endobronchial sampling (microbiological analysis; possible cytological count), and possibly spirometry. Hypoxemia worsening (decrease by 10 mmHg in PaO<sub>2</sub>) is usual. Video-assisted surgical lung biopsy is usually not performed because, in this context, it is associated with a very high risk; it would show a pattern of diffuse alveolar damage associated with a pattern of UIP (sometimes associated with lesions of organizing pneumonia) [182].

Guideline 44. It is recommended to diagnose an acute exacerbation of IPF in case of recent worsening of dyspnea for typically less than one month, that is not related to an extra-parenchymal cause (e.g., pneumothorax, pleural effusion, pulmonary embolism), associated with new ground-glass and/or alveolar opacities on imaging, that are not fully explained by heart failure or fluid overload. A triggering factor should be investigated (infection, diagnostic procedure, drug-related cause, aspiration).

#### Treatment

The acute exacerbation of IPF is a therapeutic emergency because of its poor prognosis. However, the treatments used are based on low evidence levels due to the lack of adequate studies of good quality.

High-dose corticosteroids are commonly prescribed and cited by international guidelines, although no controlled trial allows asserting their efficacy [183].

Isolated observations have suggested a benefit of immunosuppressants. Ciclosporin A has also been used but results were not conclusive. After an effect has been suggested by some findings [184], intravenous cyclophosphamide (added to corticosteroids) is currently assessed in a phase III RCT (EXAFIP<sup>5</sup>) [185].

<sup>5</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02460588.



The methodological limitations [126] and unfavorable results [127] of the Japanese trials that have assessed the effect of anticoagulants (warfarin in particular) in IPF have already been mentioned (see above). There is no demonstrated benefit of LMWH during acute exacerbations of IPF, but this treatment is sometimes used transiently. An anti-coagulant treatment may be prescribed in case of acute symptom worsening and suspicion of venous thromboembolic disease.

There are no data on the use of pirfenidone and nintedanib in the curative treatment of acute exacerbations. However, it may be reminded that nintedanib administered as a background treatment decreases the incidence of exacerbations in the INPULSIS® trials (pooled analysis) [106,186].

ECMO sometimes allows overcoming acute respiratory failure until lung transplantation [187].

In practical terms, the following scheme used in the EXAFIP trial may be cited for information:

- IV methylprednisolone, 10 mg/kg/d (1000 mg maximum) from D1 to D3, then prednisone 1 mg/kg/d × 1 week, 0.75 mg/kg/d × 1 week, 0.5 mg/kg/d × 1 week, 0.25 mg/kg/d × 1 week, then 0.125 mg/kg/d for up to 6 months;
- prophylactic doses of LMWH throughout the hospitalization;
- prophylaxis with cotrimoxazole for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia;
- broad-spectrum antibiotic during hospitalization;
- when IV cyclophosphamide is considered, it may be used at a dose of 600 mg/m<sup>2</sup> adapted to the age and renal function without exceeding a total dose of 1.2 g at D0, D15, M1, M2, in combination with uromitexan (H0, 200 mg/m<sup>2</sup> IV; H4, 200 mg/m<sup>2</sup> IV) at the time of each administration of cyclophosphamide for preventing hemorrhagic cystitis.

Guideline 45. It is proposed to include patients with acute exacerbations of IPF in clinical trials.

Guideline 46. It is proposed to use high-dose corticosteroids to treat acute exacerbations of IPF.

Guideline 47. It is proposed to use intravenous cyclophosphamide to treat the severe forms of acute exacerbation of IPF.

### Invasive and non-invasive ventilation, high-flow oxygen therapy

Several studies with a small sample size have assessed the use of mechanical ventilation in IPF patients with acute respiratory failure, and have shown a very high hospital mortality rate [188–197]. Inclusion criteria were variable; two

of these studies have included patients with acute respiratory failure of unknown etiology [182,191]. A representative study conducted in 23 IPF patients with acute respiratory failure who required mechanical ventilation has shown a hospital mortality rate of 96% [190]. A systematic review of mechanical ventilation in 135 IPF patients with acute respiratory failure (related or not to an acute exacerbation of IPF) has described a rate of hospital mortality of 87% [198]. Nevertheless, the prognosis seems slightly less poor in more recent publications [199,200].

Data on non-invasive ventilation in IPF are limited. A retrospective study that included a few patients with an acute exacerbation of IPF has suggested that, in this context, non-invasive ventilation may be preferred to invasive ventilation without increasing mortality [201]. It should be noted that minimally invasive management techniques have improved (high-flow oxygenation).

### Indications for transfer to intensive care unit

Given the high mortality associated with mechanical ventilation in IPF, this treatment should only be used after discussion with patients and their caregivers (ideally in advance) of the therapeutic targets, in particular reducing unnecessary suffering.

Intensive care measures in patients with acute exacerbation of IPF appear justified when lung transplantation is planned or if a reversible cause of worsening has been identified or if the etiology has not been investigated. In contrast, this transfer often appears to be unreasonable if the project of lung transplantation has been challenged and/or if no cause of acute worsening has been identified by a complete workup [202]. The clinician's appreciation is essential here.

Guideline 48. It is proposed to use invasive or non-invasive ventilation only in a minority of IPF patients with acute respiratory failure, in particular if patients meet the criteria for lung transplantation according to the super-emergency procedure, if it is an inaugural exacerbation of IPF, or if there is a potentially reversible cause or if the etiological diagnosis has not yet been made.

## Pulmonary hypertension

### Epidemiology, diagnosis

Precapillary PH is defined by a mean pulmonary arterial pressure  $\geq 25$  mmHg and a pulmonary artery wedge pressure  $\leq 15$  mmHg measured by right heart catheterization. Precapillary PH is reported in about 10% of patients with IPF at the time of diagnosis, and in 30–45% at the time of pre-lung transplantation assessment [203]. PH is severe (mean pulmonary artery pressure  $\geq 40$  mmHg) in 2–9% of patients with IPF [204,205]. When present, PH is associated with increased mortality [205], dyspnea, incapacity to exercise, an impaired DLco, increased hypoxemia and a risk of acute exacerbation of IPF [206].

The occurrence of PH in IPF should lead to investigate the presence of a non-IPF cause: thromboembolic venous

disease, obstructive sleep apnea (OSA), and/or left heart failure, the prevalence of which is increased in IPF.

Echocardiography is the first-line non-invasive examination to detect PH; nevertheless, it only allows assessing systolic pulmonary arterial pressure in about half of patients [207], may underestimate or overestimate pulmonary pressure [207,208], and the positive and negative predictive values for the diagnosis of precapillary PH are low [209]. Other approaches have been proposed, but they may also fail: chest CT scan [210], dosage of BNP [211], predictive score [212].

Right cardiac catheterization allows distinguishing precapillary PH from postcapillary PH, in particular related to heart failure with preserved systolic function. Right cardiac catheterization is not recommended in case of suspicion of PH in IPF except in the event of specific therapeutic consequences (lung transplantation, diagnosis other than group 1 or 4 PH, inclusion in a trial) [213]. If performed, catheterization should include a challenge with fluid infusion in case of doubt about left heart failure (including with preserved systolic function).

Guideline 49. It is proposed to perform echocardiography at the time of the diagnosis of IPF.

Guideline 50. It is recommended to refer to a specialized center patients with IPF for whom signs of severe pulmonary hypertension and/or right ventricular dysfunction are seen on echocardiography.

Guideline 51. It is proposed to perform right cardiac catheterization to diagnose pulmonary hypertension in patients with a confirmed diagnosis of IPF in the following situations:

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

## Treatment

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

The specific treatment of PH is not recommended in IPF [213,214]. Several published case series and therapeutic trials have assessed various drugs (ambrisentan, bosentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil, trepostinil) with overall disappointing results [215].

A retrospective study assessing the treatment with intravenous epoprostenol or oral bosentan in a few patients with PH and IPF has suggested an improvement in quality of life and 6MWT over a 6-month period [216]. However, a double-blind RCT that has compared bosentan to placebo in 60 patients was totally negative after 16 weeks of treatment [217].

After the unfavorable results of the ARTEMIS-IPF trial [139] (see above), and as a result of the early termination of the ARTEMIS-PH trial in patients with PH, ambrisentan is now contraindicated in IPF (including with severe PH). In a post-hoc analysis of the ARTEMIS-IPF trial, ambrisentan has shown no benefit at 12 months in patients with mild-to-moderate IPF [218].

As open-label studies with a small sample size have suggested a positive effect in terms of pulmonary hemodynamics and 6MWT with sildenafil [219–221], the latter has been formally assessed against placebo in a RCT in which 180 IPF patients with DLco  $\leq$  40% were included (the proportion of patients with PH was not clearly indicated). This trial has shown no significant difference at 12 weeks in favor of sildenafil in terms of improvement during the 6MWT (primary endpoint) [222]. However, sildenafil significantly improved arterial oxygenation, DLco, dyspnea and quality of life. An a posteriori analysis has suggested an improvement in 6MWT in patients with right ventricular dysfunction on echocardiography [223]. Data from the international register COMPERA suggest a short-term functional improvement in some patients treated with pulmonary vasodilators, mainly phosphodiesterase type 5 inhibitors [224].

A pilot open-label non-controlled study has assessed riociguat, a soluble stimulator of guanylate cyclase, in patients with interstitial pneumonia and precapillary PH and has shown an improvement in cardiac output without change in pulmonary pressures while oxygen saturation was lower [225]. A phase 2 study assessing riociguat in idiopathic ILD with symptomatic PH has been early terminated based on the recommendations of the independent monitoring committee of the trial due to an increase in mortality and serious AEs in the group treated with riociguat.<sup>6</sup> Following the results of this trial, the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM) has warned health professionals of the contraindication of riociguat in patients with PH associated with ILD.<sup>7</sup>

Guideline 52. In IPF patients with pulmonary hypertension, it is recommended to investigate the presence of and correct hypoxemia at rest, thromboembolic venous disease, left heart failure, and to assess the possibility of lung transplantation.

<sup>6</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02138825>.

<sup>7</sup> <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Riociguat-Adempas-contre-indication-chez-les-patients-avec-hypertension-pulmonaire-associ-ee-a-une-pneumopathie-interstitielle-idiopathique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

Guideline 53. It is not recommended to prescribe a specific treatment for pulmonary hypertension in IPF patients with precapillary pulmonary hypertension.

Guideline 54. It is recommended not to prescribe ambrisentan or riociguat in IPF patients.

study has suggested that the use of gastric anti-secretory agents improves the digestive tolerance of pirfenidone [239].

Guideline 55. It is proposed to question patients with a confirmed diagnosis of IPF about a history or symptoms of GERD. When GERD is suspected, it is proposed to explore and treat it.

## Gastroesophageal reflux disease

The frequency and severity of acidic and non-acidic gastroesophageal reflux disease (GERD) are increased in IPF [226], in particular because of the high prevalence of hiatal hernia in this population [227,228]. Asymptomatic in half of cases [9,229,230], GERD is particularly common when fibrosis is radiologically asymmetric [231]. GERD is a risk factor for inhalation, a known cause of pneumonia that may contribute, especially in case of asymptomatic but iterative micro-inhalations, to the chronic inflammation of respiratory airways and fibrosis [232].

### Treatment

Two retrospective series have described a stabilization of pulmonary function and oxygen requirements associated with the medical or surgical treatment of GERD [131,233]. According to another retrospective study, the medical treatment with proton pump inhibitors (PPI) or H<sub>2</sub> receptor antagonists (anti-H<sub>2</sub>) would be independently associated with an increased survival in IPF patients [234]. The methodological limitations of this study, but also the importance of this research axis have been highlighted [183,235]. The retrospective analysis of the placebo group of three therapeutic trials has shown a lower decrease in FVC at 30 weeks in patients treated with an anti-acid agent (IPP or anti-H<sub>2</sub>), but these results should be interpreted with caution because of the methodological limitations of this study [236]. Finally, a post-hoc study of the population of the CAPACITY-1 and -2 and ASCEND trials (624 patients of whom 291 received an anti-acid treatment at study baseline) has not confirmed the benefit of the anti-acid treatment on disease functional evolution, and has suggested an increased risk of respiratory infections in patients whose FVC was  $\leq 70\%$  [237].

The increased risk of pneumonia and osteoporosis related to the suppression of gastric acidity by IPP should be taken into account [238]. In IPF patients, the available data do not allow recommending a management different from that of GERD in the general population [238], but encourage a particular vigilance with regard to a possible reflux and an active management. The possible place of the management of non-acidic reflux is not known. An ongoing randomized trial aims to clarify the place of GERD surgery in IPF.<sup>8</sup> The presence of hiatal hernia may be investigated by chest CT scan [228].

Combining pirfenidone and omeprazole should be avoided because of the risk of drug interaction but other PPI may be used if necessary (Table 11). A Japanese

## Emphysema

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

Retrospective data suggest that the evolution of CPFE patients is poorer than that of patients with IPF alone [240,241] but no data adjusted for the various prognostic factors is available to assert that emphysema alters survival. The diagnosis of CPFE allows not to erroneously attribute pulmonary volume and output preservation to a mild form of IPF. Precapillary PH is particularly common in CPFE patients, and is the main predictive factor of mortality [242]. Analyses with adjustment for the presence or the absence of PH have shown no significant effect of emphysema on survival [242]. Limited data suggest that long-term oxygen therapy may be useful in patients with EFS [243]. EFS patients show lower longitudinal changes in FVC and DLco than IPF patients without emphysema [244]; the individual monitoring of the FVC and DLco does not allow accurately assessing the prognosis [245].

There are currently no data available to recommend a specific management of emphysema in IPF or of fibrosis in CPFE. The fibrosis component of CPFE may be treated with anti-fibrotic agents if the criteria for the diagnosis of IPF (with emphysema) are met, in particular if fibrosis seems to be radiologically, functionally and/or evolutionarily predominant over emphysema. An analysis of the subgroups of patients included in the INPULSIS<sup>®</sup> trials (see below) has suggested a comparable efficacy of nintedanib with or without emphysema at baseline [246]. The potential medical treatment (pirfenidone, nintedanib) should be assessed individually by taking into account the adverse effects, the absence of specific data regarding the potential benefit of treatment in this indication, and the difficulty of assessing disease evolution (little change in FVC).

<sup>8</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01982968>.

Guideline 56. It is recommended to investigate the presence of emphysema on the chest CT scan performed for diagnosing IPF, to avoid underestimating the severity of the syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema when volumes are preserved.

Guideline 57. When emphysema is present, it is proposed to manage it as in chronic obstructive pulmonary disease, including investigating the presence of  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency and prescribing inhaled bronchodilators if they improve dyspnea.

Guideline 58. It is proposed not to take into account the presence of emphysema in the choice of an anti-fibrotic drug in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

Guideline 59. It is proposed to monitor more specifically the risk of severe pulmonary hypertension when the syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema is present.

Guideline 60. Performing ventilatory polygraphy or polysomnography is recommended to investigate the presence of obstructive sleep apnea in patients with a confirmed diagnosis of IPF if clinical signs suggestive of sleep apnea are present. There is no specific data on the management of sleep apnea in IPF compared to patients without IPF.

Guideline 61. When present in patients with a confirmed diagnosis of IPF, it is proposed to treat OSA according to the applicable usual guidelines outside IPF.

## Obstructive sleep apnea

Several studies conducted in small series have shown a high frequency of OSA in patients with IPF [247–249]. A study that has included 50 IPF patients has shown that 88% of them had OSA [250]. Patient questioning has appeared much less sensitive than polysomnography to make this diagnosis. Obesity is not always present. Nevertheless, the clinical significance of detecting and treating OSA is not demonstrated in this context, in particular in patients who do not have symptoms of OSA.

There is no data available to formulate a guideline for the treatment of OSA in IPF patients. Continuous positive airway pressure appears to be effective in the context of IPF and may improve quality of life [251]. Data on the use of extra-thoracic negative pressure devices in these patients are too limited to recommend their use in routine [252,253]. In IPF patient, the available data do not allow recommending a management of OSA different from that of the general population [254].

## Lung cancer

Several studies have shown the high frequency and poor prognosis of lung cancer in IPF: compared to the general population, the relative risk of lung cancer in IPF was estimated to be 7.31 (95% CI: 4.47–11.93) [255]. The prevalence of lung cancer in IPF would range between 4.4 and 9.8% [255–257]. In a retrospective cohort study (103 patients

with IPF), the cumulative risk of developing lung cancer was 55% at 10 years [258]. In a recent retrospective cohort study, the prevalence of histologically proven lung cancer in patients with IPF was 13% and the cumulative incidence was 41% at 1 year and 82% at 3 years; the occurrence of cancer was a factor of poor prognosis in terms of survival [259]. The available data do not allow offering a screening of lung cancer in IPF, but physicians in charge of the follow-up should be aware of its frequency in order to take it into account in case of suggestive clinical or radiological change. Lung cancer is strongly associated with an increased risk of death in IPF (HR 2.9 [1.6–5.2],  $P < 0.0001$ ) [260].

The diagnosis of lung cancer in IPF or CPFE is often problematic because these fragile patients are difficult to explore due to underlying respiratory failure [261]. Small tumors occurring on fibrous lungs are often difficult to detect and appear as small round or oval solid nodules, most often developed in areas of fibrosis [262]. They are most often non-small cell lung carcinomas (NSCLC).

The available data do not allow recommending a specific management of NSCLC in IPF. The management is more difficult due to the risk of acute respiratory failure and/or acute exacerbation of IPF during cancer treatments (surgical resection, radiotherapy, chemotherapy) [263]. However, the management of these patients should be as close as possible to the guidelines for the management in the normal population. In localized cancers, the operability assessment should be carried out until a  $VO_{2max}$  is achieved. In patients whose operability is retained, lobectomy would result in a better survival, but the risk of exacerbation would be lower in case of limited resection [264]. A retrospective case ( $n = 12$ )/control ( $n = 16$ ) study has suggested that the use of an anti-fibrotic agent, such as pirfenidone may reduce the risk of postoperative exacerbation in IPF patients [265]. In inoperable patients, a retrospective study has suggested the feasibility of stereotactic radiotherapy with an increased risk of grade 3 and 4 radiation pneumonitis, but with an equivalent disease control and a similar survival [266]. In locally advanced cancers, no data are available, but conventional radiotherapy is not recommended [267]; these patients are managed as patients with advanced cancers. In advanced cancers, an oncogenic addiction (EGFR mutation and ALK rearrangement) should be investigated, but smoking frequency in IPF patients makes rare the detection of these anomalies [268–271]. In addition, the presence

of ILD is associated with a risk of pneumonia secondary to EGFR tyrosine kinase inhibitors multiplied by 2 or 3 [272], with a particular risk associated with gefitinib (OR 2.20 [1.03–4.70]) [273]. In the absence of oncogenic addiction and in patients eligible for chemotherapy, a platinum-based combination therapy may be proposed. This proposal is based on data from retrospective cohort studies, most of them assessing the carboplatin/paclitaxel combination [274–279]; the use of bevacizumab in some patients has not raised particular problems [278]. Data on the risk of exacerbations depending on the treatments used [280], the results of second-line chemotherapy [279] and immunotherapy in case of IPF are limited. All these elements emphasize the importance of referring patients with IPF and lung cancer to expert centers. Palliative care is often the only possible treatment.

The management of small cell lung cancer is based on the carboplatin/etoposide combination, including in localized thoracic forms, which, in case of IPF, cannot benefit from thoracic radiotherapy [281–285].

**Guideline 62.** It is proposed to inform the physician in charge of the monitoring about the frequency of lung cancer in patients with a confirmed diagnosis of IPF.

**Guideline 63.** It is recommended to advise patients to quit smoking if they are smokers and to inform them about the smoking cessation support services.

**Guideline 64.** It is proposed to perform annually a CT scan. When a CT scan is performed, it also allows detecting lung cancer, in particular in patients in whom respiratory functional data would allow surgical resection in case of localized lung cancer.

**Guideline 65.** In patients with a confirmed diagnosis of IPF and with lung cancer, it is recommended to take IPF into account in the therapeutic choices.

## Other comorbidities

The high frequency of other comorbidities associated with IPF has recently been confirmed by a systematic review of the literature [286]. Cardiovascular diseases are the most common comorbidities: their incidence increases with IPF duration and they are associated with an increased risk of mortality [287,288]. For example, in the German register INSIGHTS, arterial hypertension, coronary artery disease and carotid stenosis and/or stroke were found in about 54%, 25% and 8% of cases, respectively, at baseline [97]. Diabetes is present in about 10–20% of patients, and it has associated

with a poor prognosis [288]. The risk of thromboembolism is significantly increased, and seems to be associated with advanced IPF with a poor prognosis [289]. According to an observational study that compared nearly 9300 patients with IPF to age- and sex-matched control subjects, the relative risk is 15.5 for PH, 7 for pulmonary embolism and emphysema, 5.2 for chronic bronchopneumonia, 3.8 for heart failure, 3.6 for OSA, 2.4 for GERD, 2.1 for myocardial infarction, and 1.7 for deep vein thrombosis [290].

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

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

**Guideline 66.** It is proposed to investigate the presence of comorbidities (cardiovascular diseases, thromboembolic venous disease, diabetes, depression) in patients with a confirmed diagnosis of IPF and to inform the attending physician in charge of the monitoring.

## Acknowledgements

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

## Disclosure of interest

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

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

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

Jean-François Cordier: over the last 5 years, J.-F. Cordier has received fees or funding for participation in conferences, training activities, communications, counselling, research, expert panels, the role of principal investiga-

tor/coordinator/scientific manager of clinical studies from Actélon, Boehringer-Ingelheim and Roche laboratories.

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

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

Benoit Wallaert: B. Wallaert reports that he had no potential conflict of interest over the last 5 years related to the topic of the published article.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

François Lebargy: over the last 5 years, F. Lebargy has received fees or funding for participation in conferences, training activities, research, participation in therapeutic trials as a principal investigator from Boehringer-Ingelheim and Roche laboratories.

Bruno Philippe: B. Philippe reports that he had no potential conflict of interest over the last 5 years related to the topic of the published article.

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

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

Bruno Trumbic: B. Trumbic reports that he had no potential conflict of interest over the last 5 years related to the topic of the published article.

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

## Appendix A – Supplementary data

Supplementary data (Appendices 1–3) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2017.07.017>.

## Version française

### Introduction

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) idiopathique chronique chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie fibroproliférative, irréversible, de cause inconnue, dont l'évolution est habituellement progressive, survenant principalement à partir de 60 ans et limitée aux poumons. Qualifiée de maladie orpheline notamment en raison de l'absence de traitement ayant fait la preuve formelle de son efficacité jusqu'à une période très récente, la FPI est une maladie rare dont la prévalence a été évaluée aux États-Unis entre 14 et 28/100 000 personnes [1], ce qui correspondrait à un minimum de 9000 patients en France et une incidence entre 6,8 et 9/100 000 par an [1,2], soit un minimum de 4400 nouveaux patients par an en France.

L'organisation du diagnostic et de la prise en charge de la FPI, en France, repose sur un Centre national de référence pour les maladies pulmonaires rares et des Centres régionaux de compétences dans le cadre du Plan national maladies rares.

Depuis la publication en 2011 de recommandations internationales sur le diagnostic et la prise en charge de la FPI [3], et la publication des précédentes recommandations françaises [4], de nouvelles données ont été publiées notamment sur l'efficacité et la tolérance de certains traitements proposés pour modifier l'évolution de la maladie ou utilisés à titre symptomatique. Le présent travail vise à proposer aux médecins un document synthétisant les données actuellement disponibles, et à définir en termes aussi clairs que possible et adaptés à la réalité de la pratique quotidienne les modalités de diagnostic et de prise en charge de la FPI.

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

### Méthodes

#### Responsabilité des groupes

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

Le document a été rédigé en respectant les règles d'élaboration des « Bonnes pratiques cliniques » selon la méthode des « Recommandations pour la pratique clinique » de la Haute Autorité de santé [5].

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

**Tableau 1** Liste des acronymes.

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

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

Le comité de lecture, constitué de 2 pneumologues exerçant en CHU (à l'exclusion des centres de compétences), 3 pneumologues exerçant en centre hospitalier général, 2 pneumologues exerçant en secteur privé, 2 radiologues spécialisés et 2 anatomopathologistes spécialisés en pathologie thoracique, a eu pour mission d'apprécier à l'aide d'une échelle de 1 (désaccord total) à 9 (accord total) l'ensemble des thématiques abordées et des recommandations correspondantes dans le document soumis par le groupe de coordination. Le vote a été conduit par voie électronique, l'analyse des votes étant conduite de façon anonyme. Une proposition de recommandation figure dans le texte des recommandations soumis à l'avis du comité de lecture si elle a obtenu l'approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de rédaction. La cotation devait être fondée sur la synthèse des données publiées dans la littérature (jointe au questionnaire) et sur l'expérience du lecteur dans le domaine abordé. Les membres du comité de lecture pouvaient ne répondre qu'aux parties du questionnaire qui relevaient de leur compétence.

#### Composition des groupes

Groupe de coordination : V. Cottin (Lyon), J. Cadranet (Paris), J.-F. Cordier (Lyon), B. Crestani (Paris), S. Marchand-Adam (Tours), G. Prévot (Toulouse), D. Valeyre (Bobigny), B. Wallaert (Lille).

Groupe de rédaction : élargi aux autres responsables des centres de compétences des maladies pulmonaires rares : V. Cottin (Lyon), J. Cadranet (Paris), J.-F. Cordier (Lyon), B. Crestani (Paris), S. Marchand-Adam (Tours), G. Prévot (Toulouse), D. Valeyre (Bobigny), B. Wallaert (Lille), E. Bergot (Caen), P. Camus (Dijon), C. Dromer (Bordeaux), J.-C. Dalphin (Besançon), E. Gomez (Nancy), D. Israel-Biet (Paris), S. Jouneau (Rennes), R. Kessler (Strasbourg), C.H. Marquette (Nice), M. Reynaud-Gaubert (Marseille).

Comité de lecture : élargi aux médecins ci-dessous :

Pneumologues libéraux :

- Dr Philippe Carré (Carcassonne) ;
- Dr Philippe Terrioux (Meaux).

Pneumologues de centres hospitaliers généraux :

- Dr Daniel Bonnet (Bayonne) ;
- Dr Nicolas Just (Roubaix) ;
- Dr Bruno Philippe (Pontoise).

Pneumologues de centres hospitaliers universitaires :

- Pr Bernard Aguilaniu (Grenoble) ;
- Pr François Lebarry (Reims).

Radiologues :

- Pr Gilbert Ferretti (Grenoble) ;
- Dr Jean Baptiste Faivre (Lille).

(Anatomo)-pathologistes :

- Dr Claire Danel (Paris) ;
- Pr Françoise Thivolet-Béjui (Lyon).

Médecins généralistes :

- Dr Bertrand Legrand (Tourcoing).

Paramédicaux :

- Mme Catherine Paganon (Cadre infirmier).

Associations de patients :

- association Pierre Enjalran pour la fibrose pulmonaire idiopathique ;
- association lutte contre la fibrose pulmonaire.

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

## Étapes d'établissement des recommandations

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

- recueil des remarques et suggestions préliminaires des centres de compétences et de leurs correspondants pneumologues libéraux et hospitaliers ;
- rédaction d'une première version du document par le groupe de coordination ;
- lecture de la première version du document par le groupe de rédaction ;
- réponses et version révisée par le groupe de coordination ;
- lecture et votes du comité de lecture ;
- réponses et version révisée par le groupe de coordination des questions de niveau de consensus insuffisant ;
- lecture et votes du comité de lecture ;

- réponses et version révisée par le groupe de coordination ;
- lecture par le conseil scientifique de la SPLF ;
- réponses et version révisée par le groupe de coordination ;
- soumission à la *Revue des maladies respiratoires*.

Le conseil scientifique de la SPLF a émis un avis sur la pertinence, la rédaction et l'applicabilité des recommandations.

Une recommandation figure dans le texte des recommandations si elle a obtenu l'approbation d'au moins 90 % des membres du comité de lecture ( $\geq 90$  % des réponses du comité de lecture dans l'intervalle [5–9]) (Annexe 1).

Les recommandations ont été formulées de la façon suivante :

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

La méthodologie des recommandations a été approuvée par le conseil scientifique de la SPLF le 27 octobre 2016. Le texte des recommandations a été approuvé par le conseil scientifique de la SPLF le 04 février 2017.

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

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

## Diagnostic

La FPI débute majoritairement après l'âge de 60 ans avec une légère prédominance masculine [6–9]. Les signes cliniques de la FPI ne sont pas spécifiques et le diagnostic est souvent porté (trop) tardivement. Le tableau initial associe une dyspnée d'effort, d'installation progressive et une toux non productive ; les râles crépitants secs bilatéraux (reproduisant le bruit du « velcro », râles velcro) sont quasiment constants et précoces [3,10–13]. Un hippocratisme digital est présent dans près de 50 % des cas. Un amaigrissement ou une altération de l'état général sont plus rares. La cyanose et les signes d'insuffisance ventriculaire droite ne s'observent qu'à un stade avancé. La maladie évolue en l'absence de traitement vers l'insuffisance respiratoire chronique restrictive et le décès. Une hypertension pulmonaire (HP) précapillaire est souvent présente à un stade avancé, notamment en cas d'emphysème associé. La présence d'un aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC ; ou *usual interstitial pneumonia* [UIP] selon la terminologie anglo-américaine), radiologique et/ou



**Tableau 2** Diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique : critères tomодensitométriques de pneumopathie interstitielle commune.

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

D'après Raghu et al. [3].  
PIC : pneumopathie interstitielle commune.

histopathologique, est indispensable pour que le diagnostic de FPI puisse être porté.

### Critères radiologiques et histopathologiques de diagnostic positif

La FPI est une PID fibrosante de cause inconnue, associée à un aspect radiologique (Tableau 2) et/ou histopathologique (Tableau 3) de PIC [3].

En l'absence de biopsie pulmonaire, le diagnostic peut être retenu en présence d'une PID idiopathique (en l'absence de manifestation extrathoracique associée et de contexte étiologique), si le scanner thoracique de haute résolution montre un aspect de PIC certaine (Fig. 1). Lorsqu'une biopsie pulmonaire est réalisée, le diagnostic de FPI est retenu selon une combinaison de l'aspect du scanner thoracique et de la biopsie pulmonaire montrant un aspect de PIC (Tableau 4).

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

Il est à noter que la reproductibilité de l'identification de l'aspect en rayon de miel, même par des radiologues experts des PID, est faible [14]. De même, la reproductibilité entre radiologues pour identifier un aspect de PIC est modérée [15]. Dans certains cas, le scanner thoracique montre un aspect de PIC possible et il n'est pas réalisé de biopsie pulmonaire (biopsie contre-indiquée ou dont le risque est important, biopsie non proposée pour des raisons diverses, refus du patient) ; il n'est alors pas possible de porter le diagnostic de FPI selon les recommandations internationales [3].

Certains auteurs suggèrent qu'un aspect de PIC possible dans un contexte compatible avec une FPI pourrait être suffisant pour poser le diagnostic de FPI en l'absence de biopsie pulmonaire. Néanmoins, cet argument repose sur

une étude méthodologiquement faible (analyse post-hoc d'un essai thérapeutique de patients sélectionnés pour une suspicion de FPI) [16] et sur l'analyse post-hoc du sous-groupe de patients inclus dans les études Inpulsis®, qui ne présentaient pas de rayon de miel sur le scanner et n'avaient pas eu de biopsie pulmonaire chirurgicale [17]. Ce dernier travail montre que ces patients ont un déclin de la fonction respiratoire (capacité vitale forcée [CVF]) comparable à celui des patients ayant un rayon de miel ou ayant eu une biopsie pulmonaire chirurgicale.

### Scanner thoracique sans biopsie pulmonaire

Le scanner thoracique de haute résolution est indispensable au diagnostic de FPI. Il permet d'apprécier au mieux la topographie des lésions. La méthode de réalisation de cet examen est indiquée dans le Tableau 5. Dans environ 50 % des cas, le scanner [3,18] montre un aspect caractéristique réalisant un aspect de PIC (Fig. 2), permettant de porter le diagnostic de FPI si l'analyse est réalisée par une équipe pneumologique et radiologique expérimentée dans le domaine des PID et dans un contexte compatible. Dans les autres cas, l'imagerie n'est pas caractéristique (Fig. 3) et le diagnostic ne peut pas être affirmé en l'absence de biopsie pulmonaire. Parfois le scanner montre des aspects incompatibles avec une PIC (Fig. 4). Les critères de PIC certaine ou possible au scanner sont indiqués dans le Tableau 2. Un aspect en rayon de miel est nécessaire pour retenir un aspect de PIC certaine au scanner thoracique.

Des critères de diagnostic radiologique de « PIC probable » ont été proposés afin de limiter le nombre de patients relevant en théorie d'une biopsie pulmonaire [19,20], mais ces critères nécessitent d'être validés, notamment en termes d'impact sur les décisions de prise en charge.

### Place de la biopsie pulmonaire chirurgicale

Le diagnostic de FPI peut être porté en présence d'une présentation radiologique de PIC et/ou d'un aspect

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

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

D'après Raghu et al. [3].

PIC : pneumopathie interstitielle commune.

<sup>a</sup> Peuvent être présentes en cas d'exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire idiopathique.

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

<sup>c</sup> Atteinte disséminée (ou éparse, *patchy*) : alternance de territoires de fibrose et de territoires préservés traduisant l'hétérogénéité spatiale des lésions.

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

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

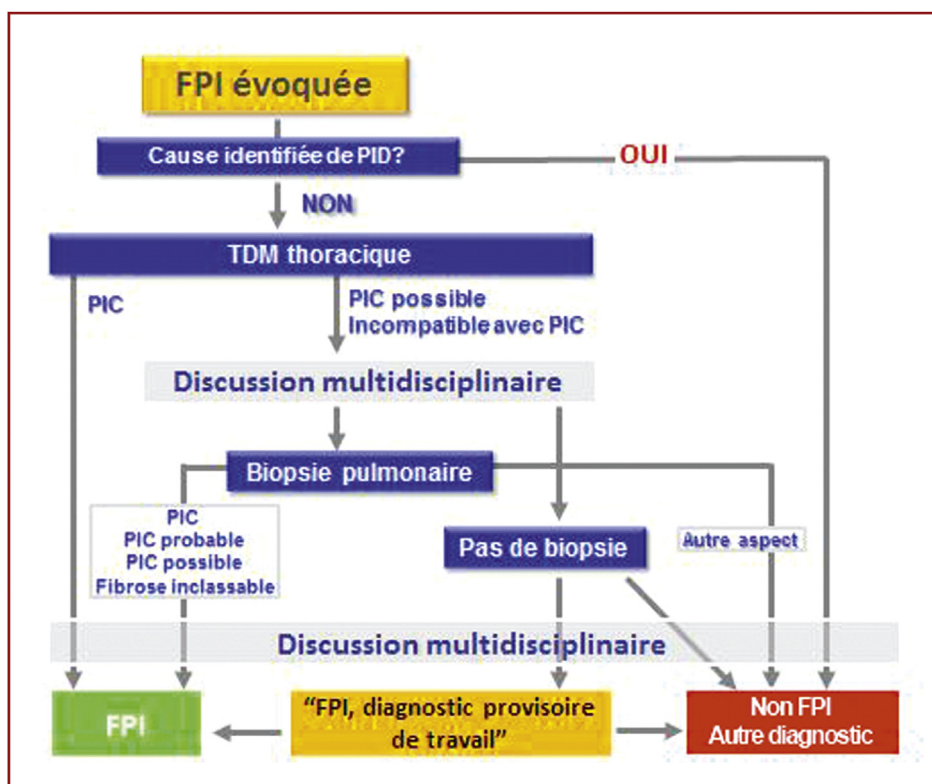
	Aspect histopathologique					
	PIC	PIC probable	PIC possible	Fibrose inclassable	Non PIC	Biopsie non faite <sup>a</sup>
<i>Aspect radiologique</i>						
PIC	FPI	FPI	FPI	FPI	Non FPI	FPI
PIC possible	FPI	FPI	FPI probable	FPI probable	Non FPI	Selon discussion multidisciplinaire <sup>b</sup>
Non PIC	FPI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

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune.

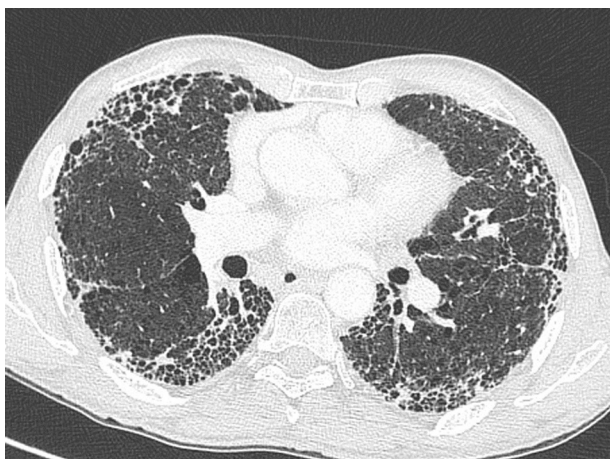
<sup>a</sup> Catégorie non présente dans les recommandations internationales et proposée par le groupe de coordination.

<sup>b</sup> Une FPI est relativement fréquente.

<sup>c</sup> Une FPI n'est pas exclue.



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



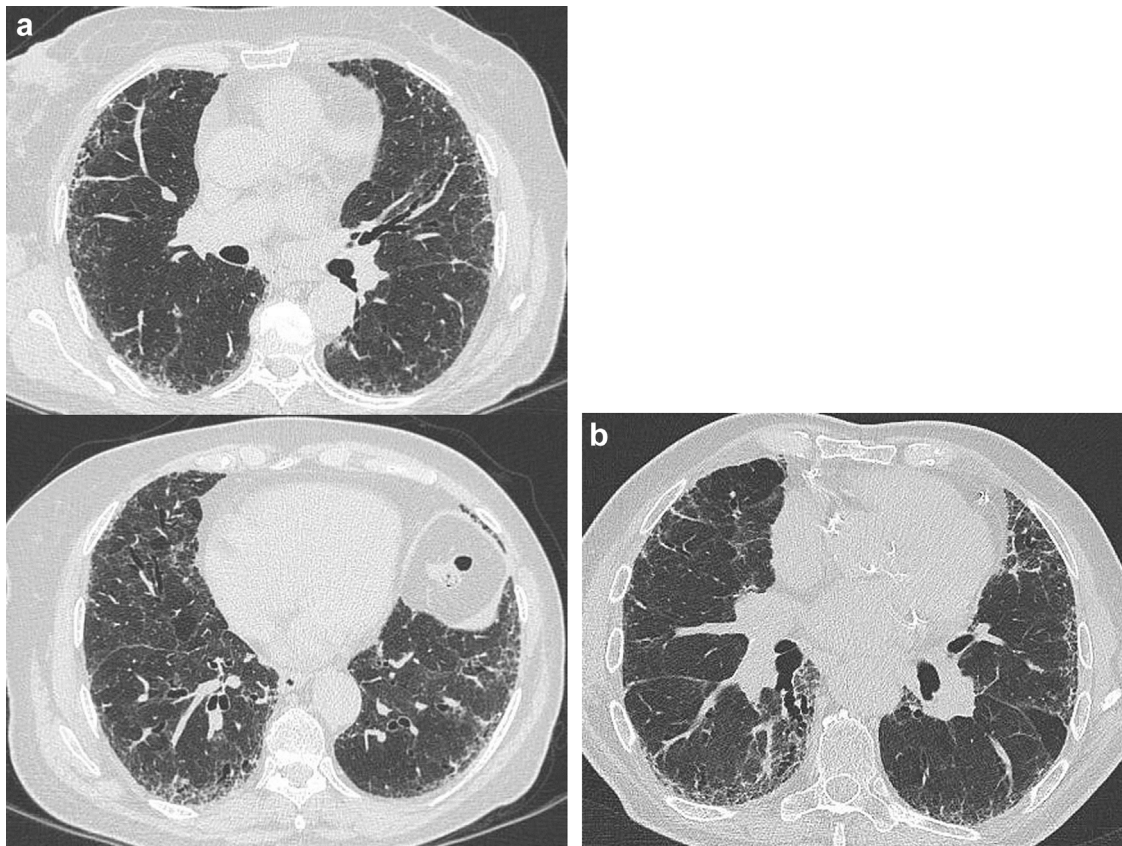
**Figure 2.** Aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune, comportant des opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale, un aspect en rayon de miel, des bronchectasies par traction, en l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic (homme, fumeur, 68 ans).

histopathologique de PIC (Tableau 3) et dans un contexte idiopathique. Lorsque l'aspect radiologique n'est pas celui de PIC certaine, le diagnostic de FPI n'est certain que si la biopsie pulmonaire met en évidence un aspect histopathologique de PIC selon une combinaison de l'aspect radiologique et de l'aspect histopathologique (Tableau 4) [3]. La décision de proposer une biopsie pulmonaire

vidéo-chirurgicale est laissée à l'appréciation des cliniciens à l'issue de la discussion multidisciplinaire (Tableau 6), en tenant compte notamment de l'évaluation du risque éventuel de la biopsie [21,22], de l'âge, de l'existence de comorbidités, du stade, des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), de l'évolutivité de la pneumopathie interstitielle, et des conséquences thérapeutiques éventuelles.

Le risque iatrogène est faible si la maladie est peu évoluée (par exemple, CVF > 70 % et capacité de diffusion du monoxyde de carbone [DLco] > 40 %) et si elle n'est pas en cours d'accélération ; en revanche, la biopsie comporte un risque plus élevé si elle est réalisée en urgence, à un âge plus élevé (par exemple âge physiologique > 75 ans) et en présence de comorbidités [21]. La biopsie pulmonaire doit être réalisée et analysée par une équipe expérimentée (pneumologue, chirurgien thoracique, anatomopathologiste). Les sites de la biopsie (au moins deux dans deux lobes différents) sont discutés au préalable avec le chirurgien. La biopsie peut confirmer le diagnostic de PIC ou mettre en évidence d'autres aspects, par exemple de pneumopathie interstitielle non spécifique ou de pneumopathie d'hypersensibilité. La biopsie permet aussi de réaliser une analyse minéralogique.

Dans certains cas, le scanner montre seulement un aspect de PIC possible et il n'est pas réalisé de biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale (biopsie contre-indiquée ou dont le risque est important, biopsie non proposée, refus du patient) ; il n'est alors pas possible de porter formellement le diagnostic de FPI selon les recommandations internationales [3].



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

### Cryobiopsies

La technique relativement récente de cryobiopsie est réalisée sous anesthésie générale, de préférence par bronchoscopie rigide et à l'aide d'une crysonde flexible [23]. Son rendement diagnostique est meilleur que celui des biopsies transbronchiques (74 % à 98 %) [24] grâce à l'obtention de fragments biopsiques plus volumineux, comportant moins d'artefacts. En revanche, elle pourrait être associée à un taux supérieur de complications (hémorragies, pneumothorax) [25]. Même si elle est encore peu diffusée en pratique, la cryobiopsie pratiquée par des centres entraînés semble être une alternative possible à la biopsie chirurgicale, car elle est moins invasive (par exemple, pas de ventilation sur poumon unique) [26–28]. Une étude a exploré la place de la cryobiopsie dans l'algorithme diagnostique et a suggéré un apport diagnostique comparable à celui de la biopsie pulmonaire chirurgicale pour obtenir un consensus diagnostique en discussion multidisciplinaire [29].

### Diagnostic différentiel

Le diagnostic positif de la FPI nécessite l'exclusion des autres formes de PID [30]. Celles-ci comprennent principalement les pneumopathies interstitielles :

- de cause connue : antigène inhalé responsable de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) (voir [http://](http://maladies-pulmonaires-rares.fr/)

[maladies-pulmonaires-rares.fr/](http://maladies-pulmonaires-rares.fr/)<sup>9</sup> pour une liste non exhaustive des agents en cause), médicaments (voir [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)), agent minéral responsable de pneumoconiose (notamment silice, amiante), cancer primitif ou secondaire, œdème pulmonaire lésionnel ou hémodynamique ;

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

Ces affections sont évoquées sur les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, et de l'imagerie, et posent généralement peu de difficultés de diagnostic différentiel avec la FPI, à l'exception de l'asbestose pulmonaire, et des formes chroniques fibrosantes de PHS (notamment aviaires), dont la présentation radiologique est parfois comparable à celle de la FPI. Les pneumopathies

<sup>9</sup> <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/ckfinder/userfiles/files/documents-telecharger/RPA/RPA%20causes%20PHS%202010.pdf>.

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

**Nécessaire**

Patient en décubitus ; puis, patient en procubitus si des opacités liées à la gravito-dépendance gênent l'analyse en décubitus ; ou procubitus d'emblée  
 Sans injection de produit de contraste  
 Coupes en apnée inspiratoire  
 Coupes axiales contiguës (ou non) reconstruites à  $\leq 2$  cm d'intervalle  
 Épaisseur de coupe  $\leq 2$  mm  
 Champ de reconstruction focalisé sur les poumons  
 Acquisition respectant les normes européennes d'irradiation (en évitant l'ultra-basse dose pour le diagnostic)  
 Lecture des images reconstruites avec un « filtre dur » et une fenêtre parenchymateuse  
 Archivage des acquisitions en coupes fines sur CD, DVD, ou serveur pour relecture ultérieure

**Optionnel**

Reconstructions en *minimal intensity projection* (minIP) en épaisseur de 5 à 8 mm dans le plan sagittal<sup>a</sup>  
 Images en procubitus si des opacités liées à la gravito-dépendance gênent l'analyse en décubitus  
 Coupes en expiration pour exclure un piégeage aérique lobulaire<sup>b</sup>  
 Reconstructions coronales et sagittales, si on dispose d'acquisitions volumiques

<sup>a</sup> Afin de différencier les bronchiolectasies de traction du rayon de miel.

<sup>b</sup> L'acquisition en expiration n'est pas systématique, est d'indication discutée, mais est parfois utile en cas de suspicion de pneumopathie d'hypersensibilité. La présence d'au moins 5 lobules avec piégeage aérique au sein d'au moins 3 lobes pulmonaires est considérée comme significative.



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

environnementales sont donc essentielles à rechercher. Selon une étude, l'enquête environnementale approfondie et la relecture des biopsies permettent parfois de requalifier un diagnostic initial de FPI en forme chronique de PHS [31]. Une évaluation par un conseiller en environnement peut être demandée. Il faut interroger le patient sur son cursus professionnel et orienter en cas de doute vers une consultation spécialisée en pathologies professionnelles. Des questionnaires et listes standardisés sont utiles pour identifier une cause professionnelle (amiante) ou une exposition à un antigène organique (cf. site Internet : <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/10>). Un aspect de PIC certaine au scanner ne préjuge pas du caractère idiopathique ou secondaire de la pneumopathie infiltrante. Dans certains cas, les formes chroniques de PHS peuvent prendre un aspect de PIC indiscernable de celui d'une FPI. La présence sur le scanner de zones d'hypo-atténuation (voire de mosaïque) et de micronodules centrolobulaires,

**Recommandation 1**

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

et l'absence de prédominance aux bases sont alors des éléments d'orientation en faveur de la PHS [32].

Les causes infectieuses (*Mycoplasma pneumoniae*, virus, *Pneumocystis jiroveci*) sont plutôt responsables de PID aiguës. Les causes médicamenteuses sont assez rarement en cause dans les PIC [33]. L'identification éventuelle d'une cause de PID chronique exclut le diagnostic de FPI. Une fois les causes de PID exclues, on admet le diagnostic de PID idiopathique et il est alors important de distinguer la FPI

<sup>10</sup> <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/ckfinder/userfiles/files/documents-telecharger/RPA/RPA%20causes%20PHS%202010.pdf>.

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

Indication	Absence d'image tomodensitométrique permettant le diagnostic de FPI <sup>a</sup>
Lieu	Centre chirurgical ayant une activité de biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale pour pneumopathies interstitielles diffuses et anatomopathologiste expérimenté dans la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses
Technique	Vidéo-chirurgie si possible (biopsies transbronchiques exclues) <sup>b</sup>
Prélèvements	Profonds, au niveau de plusieurs lobes <sup>c</sup> , en évitant les pointes de la lingula et du lobe moyen, ainsi que les territoires sièges de destruction sévère en rayon de miel

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique.  
<sup>a</sup> Indication théorique à confronter lors d'une discussion multidisciplinaire avec le risque de la biopsie, l'âge, les comorbidités éventuelles, et à discuter avec le patient. Une cause de fibrose doit avoir été écartée.  
<sup>b</sup> Pour obtenir une biopsie de taille suffisante.  
<sup>c</sup> Les lésions peuvent différer selon les lobes.

### Recommandation 2

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

des autres PID idiopathiques sur les données de l'imagerie et, si elle est disponible, de l'histopathologie.

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

### Explorations biologiques

Une PID réalisant un aspect radiologique et/ou histopathologique compatible avec une PIC [34] peut être la manifestation clinique inaugurale d'une connectivité [35]. Lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, l'existence de signes extraréspiratoires et d'auto-anticorps évocateurs d'une connectivité sont à rechercher d'autant

### Recommandation 3

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

plus s'il s'agit d'une femme et/ou d'un sujet âgé de moins de 50 ans.

Les examens proposés sont les suivants : anticorps antinucléaires, anticorps antipeptides cycliques citrullinés et facteur rhumatoïde. En fonction de l'orientation clinique, ou s'il existe des anticorps antinucléaires, l'analyse peut être élargie, par exemple, vers la recherche d'anticorps et de biomarqueurs associés au syndrome de Gougerot-Sjögren (anti-SSA, anti-SSB), à la sclérodémie systémique (anticentromères, antitopoisomérase), aux myopathies inflammatoires (anticorps anti-Mi-2, anti-U3RNP, anti-ARNt-synthétases, créatine phosphokinase par exemple). L'existence d'un auto-anticorps sans manifestation extraréspiratoire est possible au cours de la FPI, comme dans la population générale (anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde notamment). Les anticorps anti-ARNt-synthétase comportent les anticorps anti-histidyl-ARNt-synthétase (Jo1), anti-alanyl-ARNt-synthétase (PL12), anti-threonyl-ARNt-synthétase (PL7) et sept autres anticorps plus rares [36]. Les anticorps anti-synthétase et les autres anticorps des myosites (anti-MDA5, -NXP2, -TIF1 $\gamma$ , -Ku, etc.) sont souvent non détectés par les techniques de dépistage en immunofluorescence et doivent être recherchés systématiquement, si la présentation radioclinique est compatible (sujet jeune, signes cliniques, biologiques ou électromyographiques de dermatomyosite et installation aiguë ou subaiguë). L'apparition au cours de l'évolution de signes, symptômes ou anomalies sérologiques évocateurs d'une connectivité peut conduire à remettre en cause le diagnostic de FPI. Des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont souvent recherchés du fait de l'association possible de la FPI avec une vascularite à ANCA (polyangéite microscopique) [37]. Dans une série coréenne, 6,6 % des patients présentant une FPI avaient également des ANCA [38]. Dans une série japonaise de 111 patients ayant une FPI, 4 ont développé une polyangéite microscopique avec des ANCA antimyéloperoxydase [39].

Les explorations biologiques comportent également des éléments destinés à détecter un syndrome inflammatoire ou une atteinte extraréspiratoire : numération formule sanguine, protéine C-réactive, créatininémie, transaminases,  $\gamma$ -glutamyltransférase et phosphatases alcalines. La recherche de précipitines (Annexe 2) est justifiée s'il existe une exposition à des antigènes organiques ou une suspicion de PHS. La recherche d'agents infectieux notamment par lavage bronchoalvéolaire (cf. ci-après) est justifiée en cas de doute pour une infection. La recherche d'une pathologie lymphoproliférative (électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines, immunofixation urinaire, cryoglobulinémie) est justifiée en cas de présentation faisant suspecter une PID autre qu'une FPI.

En ce qui concerne le diagnostic et l'évaluation de la fibrose pulmonaire, plusieurs biomarqueurs sont en cours d'évaluation (par exemple, KL-6 [*Krebs von den Lungen-6*], MMP7 [*matrix metalloproteinase-7*], analyse génomique sur cellules mononuclées circulantes) mais aucun n'est recommandé pour l'instant [40,41]. Parmi ces biomarqueurs, les produits de dégradation du collagène sont particulièrement prometteurs pour évaluer l'évolutivité de la maladie et, peut-être, prédire une réponse au traitement [42].

#### Recommandation 4

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

#### Recommandation 5

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

## Lavage broncho-alvéolaire

La technique du lavage broncho-alvéolaire (LBA) doit suivre les recommandations internationales [43]. Il faut notamment respecter les contre-indications et éviter de pratiquer le LBA si l'état respiratoire du sujet ne le permet pas. L'examen montre au cours de la FPI une hypercellularité avec augmentation des polynucléaires neutrophiles (> 3 %), voire des polynucléaires éosinophiles (> 1 %, mais habituellement inférieurs au taux des neutrophiles). Un profil lymphocytaire (> 30 %) fait évoquer un autre diagnostic que celui de FPI : sarcoïdose, PHS, PINS, connectivite, pneumopathie médicamenteuse ou radique, maladie lymphoproliférative, pneumopathie organisée [43,44].

L'apport diagnostique du LBA est surtout important lorsque la présentation radiologique n'est pas de PIC certaine, si une PHS chronique est envisagée [3], ou en cas d'exposition à l'amiante pour une étude minéralogique.

## Enquête génétique

La question des fibroses pulmonaires familiales/génétiques a fait l'objet d'une revue générale en 2015 par Borie et al.

#### Recommandation 6

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

[45] : les paragraphes suivants sont issus de cette revue, dont ils résument les points-clés.

### Fibroses pulmonaires familiales

On parle de fibrose pulmonaire familiale quand il existe au moins deux cas de fibrose pulmonaire dans une même famille [46], mais toute PID, de cause connue ou inconnue, peut être familiale et s'associer à une maladie génétique. Entre 2 % et 20 % des FPI sont familiales et la transmission semble suivre un mode autosomique dominant [46]. Au sein d'une famille atteinte, les PID sont plus fréquentes chez les hommes, les fumeurs et les personnes plus âgées.

Au scanner, les PID familiales se manifestent le plus souvent par un aspect de PIC, plus rarement de PINS ou de pneumopathie organisée [47]. Au plan histopathologique, les aspects habituellement retrouvés sont ceux des PIC, mais il existe des formes inclassables ou des aspects de PINS, de PHS ou de pneumopathie organisée [47]. Le profil évolutif des fibroses pulmonaires familiales est comparable à celui des formes sporadiques [48,49].

Les principaux gènes incriminés dans la survenue des fibroses pulmonaires génétiques sont rappelés au [Tableau 7](#). Aucun facteur génétique constamment associé aux FPI sporadiques n'a été identifié.

### Mutations du complexe télomérase

Le complexe télomérase catalyse l'addition de séquences répétées d'ADN au niveau des télomères, protégeant ainsi les chromosomes du raccourcissement lors des mitoses. Il comporte plusieurs protéines, dont la transcriptase inverse de la télomérase (TERT). Les mutations du gène *TERT* sont les plus fréquemment retrouvées dans les fibroses familiales ; ces mutations induisent des atteintes extraréspiratoires diverses [50], cutanéomuqueuses (dyskératose congénitale avec dystrophie unguéale, hyperpigmentation cutanée localisée et leucoplasie orale), hématoLOGIQUES (aplasie médullaire, myélodysplasie, leucémie aiguë, anémie d'origine centrale), hépatiques (cirrhose), ainsi que des déficits immunitaires cellulaires et humoraux, des rétinopathies exsudatives et une atteinte neurologique centrale. En cas de mutation du gène *TERT*, la survenue d'une PID dépend de l'âge : inexistante avant 40 ans, elle survient chez plus de 60 % des patients mutés après 60 ans [51]. Des mutations portant sur d'autres composants du complexe télomérase ou interagissant avec lui ont été décrites en association avec une fibrose pulmonaire (*RTEL1*, *PARN*, *RAF1*, *DKC1*, *TINF2*) ou avec des manifestations cutanées, hématologiques, neurologiques ou gastro-intestinales sans fibrose pulmonaire (*RTEL1*, *NOP10*, *NHP2*, *CTC1*). Certains emphysemes familiaux sont également en rapport avec des mutations du complexe télomérase.

**Tableau 7** Principaux gènes associés aux fibroses pulmonaires.

Gène	Fonction	Maladies associées	Transmission	Variation
<i>TERT</i> , <i>TR</i> , <i>RTEL1</i> , <i>PARN</i> , <i>NAF1</i> , <i>TINF2/DKC1</i>	Téломérase	Dyskératose congénitale, téломéropathie	Autosomique domi- nant/récessif liée à l’X	Mutations [291–294]
<i>SFTPC</i> - <i>SFTPA2/SFTPB</i> - <i>ABCA3</i> <i>ELMOD2</i>	Surfactant	Cancer du poumon, syndrome emphysème – fibrose	Autosomique domi- nant/récessif Monogénique	Mutations [54]
<i>NF-1</i>	Réponse antivirale Suppresseur de tumeur	Neurofibromatose	Autosomique dominant	Pas de mutation identifiée [295] Mutations [296]
<i>NKX-2 (TTF1)</i>	Facteur de transcription	Neuropathie, hypothyroïdie	Autosomique dominant	Mutations et délétions [297]
<i>HPS-1 à 8/AP-3B1</i>	Lysosomes	Hermansky-Pudlak	Autosomique récessif	Mutations [298]
<i>FAM111B</i>	Inconnu	Myopathie, poïkilodermie	Autosomique dominant	Mutations [299]

D’après Borie et al. [45].

La mutation de *TERT* ou *TR* s’accompagne d’une diminution de la longueur des télomères, mais la mesure de cette longueur ne permet pas le diagnostic de la mutation. Le raccourcissement des télomères survient physiologiquement avec l’âge [52], en cas d’exposition au tabac ou aux pesticides et au cours de nombreuses maladies chroniques. Au cours des FPI sporadiques, on peut observer des télomères courts sans mutation de *TERT* ni de *TR* [52].

Il n’existe pas de traitement spécifique de ces fibroses. En cas de transplantation pulmonaire, il existe un risque accru de cytopénie sous immunosuppresseurs [53]. Devant toute fibrose pulmonaire associée à une mutation de la téломérase, on conseille aux patients d’éviter les toxiques respiratoires, hépatiques et médullaires, que ce soit le tabac, les toxiques environnementaux ou les cytotoxiques médicamenteux par exemple.

### Autres anomalies génétiques

Les PID familiales de l’adulte peuvent aussi être dues à des mutations des gènes codant pour les protéines du surfactant, le gène le plus souvent concerné étant *SFTPC*, dont la transmission est autosomique dominante (avec des néomutations fréquentes). Les mutations peuvent également porter sur *SFTPA1*, *SFTPA2* (risque de cancer associé), *SFTPB* et *ABCA3*. L’aspect radiologique le plus fréquent associe verre dépoli prédominant, épaississements septaux, kystes, puis plus tardivement lésions en rayon de miel [54]. Ces mutations sont évoquées plutôt chez un patient jeune.

Des fibroses pulmonaires ont été décrites au cours de certains syndromes familiaux rares, comme le syndrome d’Hermansky-Pudlak, les neurofibromatoses et les mutations hétérozygotes de *NKX-2 (TTF1)* (PID, hypothyroïdie, anomalies neurologiques et poïkilodermie). Par ailleurs, on a incriminé plusieurs polymorphismes génétiques au cours des FPI, dont celui dans le promoteur de *MUC5B*, d’autres dans *TOLLIP*, *TLR9*, *TERT*, *TR*. Enfin, certaines formes de fibrose pulmonaire familiale pourraient être induites par des

mécanismes de régulation épigénétique, comme des modifications de la méthylation de certains gènes.

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

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

Les mutations souvent recherchées sont *TERT*, *TR* pour le complexe téломérase (en cas de suspicion de fibrose pulmonaire entrant dans le cadre d’une téломéropathie) et *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPC* et *ABCA3* pour le surfactant. En cas d’identification d’une mutation chez un cas index, on évalue les risques des apparentés en fonction du mode de transmission et on peut le préciser par l’exploration moléculaire des individus apparentés qui en font la demande.

L’attitude à adopter chez les sujets apparentés à un patient porteur d’une FPI génétique reste du domaine de la recherche clinique. Le risque de transmission de la mutation *TERT* ou *TR* pour un apparenté au premier degré est toujours inférieur à 50 % (risque de transmission de 50 % multiplié par la pénétrance de la maladie). Quand la mutation est avérée, le risque de développer une fibrose pulmonaire est de 60 % chez les hommes et de 50 % chez les femmes après 60 ans [55]. Le risque des manifestations extrapulmonaires associées est difficile à estimer.

La réalisation d’un test diagnostique n’est pas anodine, notamment sur le plan psychologique et médicojuridique et doit être effectuée dans le cadre d’une prise en charge



globale, par une équipe pluridisciplinaire. En pratique, elle est réalisée dans les centres de compétence et de référence (Annexe 3). Le recueil d'un consentement écrit après information éclairée est obligatoire. Le rendu des résultats doit être réalisé en consultation et accompagné d'une proposition de conseil génétique. Une consultation spécialisée de génétique est proposée.

Le diagnostic génétique n'est pas utile chez les patients de plus de 50 ans présentant une FPI sporadique sans aucun signe évocateur de téloméropathie.

On ne connaît pas précisément les conséquences des anomalies génétiques sur la réponse au traitement des patients atteints de FPI, mais il est établi qu'une mutation du complexe télomérase augmente significativement le risque de mortalité après transplantation pulmonaire, notamment du fait de cytopénies sous immunosuppresseurs, en particulier l'azathioprine [53,56,57].

#### Recommandation 7

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

#### Recommandation 8

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

## Validation du diagnostic

### Discussion multidisciplinaire

Le diagnostic de FPI est le résultat d'une synthèse des aspects clinique, radiologique, fonctionnel respiratoire, et éventuellement histopathologique, et il est porté à l'occasion d'une discussion multidisciplinaire. Celle-ci est réalisée idéalement en centre spécialisé, notamment dans les cas difficiles (centre de référence ou centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares [www.maladies-pulmonaires-rares.fr], ou service de pneumologie expérimenté dans les PID), si possible en présence de chacun des spécialistes concernés, expérimentés dans le domaine des PID et en lien avec le pneumologue traitant. Elle intègre l'ensemble des données disponibles et peut utiliser une fiche de synthèse (Annexe 4 et sur [http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/08/206015-DIAGNOSTIC\\_FPI-CR-CC.pdf](http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/08/206015-DIAGNOSTIC_FPI-CR-CC.pdf)).

La discussion multidisciplinaire augmente le degré de consensus et améliore l'évaluation pronostique des cas difficiles [58]. Dans une étude, un retard à la prise en charge dans un centre expérimenté dans les PID a été associé à une moindre survie [59].

### Concept de « Diagnostic provisoire de travail »

Chez d'assez nombreux patients, on ne parvient pas à une certitude diagnostique selon les critères internationaux de 2011, alors même qu'une décision diagnostique et thérapeutique est nécessaire. Dans ce cas, il est proposé de parler de « Diagnostic provisoire de travail » de FPI, s'il n'y a pas de diagnostic différentiel plus probable [60]. Ce choix relève souvent d'une décision en discussion multidisciplinaire. Le concept pragmatique de diagnostic provisoire de travail peut être sujet à révision selon l'évolution ultérieure de la maladie (son « comportement ») [61,62].

#### Recommandation 9

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

#### Recommandation 10

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

## Récapitulatif des examens complémentaires

La liste des explorations qui doivent ou peuvent être réalisées pour le diagnostic de FPI et préparer le suivi ultérieur est indiquée au Tableau 8.

## Pronostic et suivi

### Évaluation initiale du pronostic

Les données disponibles suggèrent que les éléments suivants sont associés à une augmentation de la mortalité associée à la FPI [63] :

- facteurs démographiques : âge, sexe masculin ;
- signes et symptômes initiaux : importance de la dyspnée, DLco < 35–40 % de la valeur théorique, saturation percutanée en oxygène < 88 % au cours du test de marche de six minutes (TM6) en air ambiant, étendue de l'aspect en rayon de miel sur le scanner thoracique, HP précapillaire ;
- signes et symptômes apparaissant au cours de l'évolution : aggravation de la dyspnée, diminution de la CVF de plus de 5 % en valeur absolue ou 10 % en valeur absolue de la CVF théorique (exemple : diminution de 65 % à 55 % de la théorique) ou relative par rapport à la valeur absolue de la CVF (exemple : diminution de 2 L à 1,8 L) en 6 mois [64], diminution de la DLco de plus de 15 % en valeur absolue ou relative en 6 mois, diminution de la distance parcourue

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

Au diagnostic de la FPI	
Systématiques	Scanner thoracique de haute résolution Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone Échographie cardiaque avec doppler Anticorps antinucléaires Anticorps antipeptides cycliques citrullinés Facteur rhumatoïde Numération formule sanguine Protéine C-réactive Créatininémie Transaminases, $\gamma$ -glutamyltransférase, phosphatases alcalines
Parfois	Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale éventuelle (voir texte) Formule cytologique sur lavage broncho-alvéolaire (voir texte) Capacité pulmonaire totale, gazométrie artérielle en air au repos Test de marche de 6 minutes avec mesure de saturation percutanée en oxygène
Selon le contexte	Analyse génétique (voir texte) Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles Anticorps anti-SSA, anti-SSB Anticorps anticentromères, antitopoisomérase Anticorps anti-ARNt-synthétases (notamment anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12) Autres auto-anticorps des myosites : anti-Mi-2, -U3RNP, -MDA5, -NXP2, -TIF1 $\gamma$ , -Ku, etc. Créatine phosphokinase Précipitines (selon exposition) Recherche d'agents infectieux par lavage broncho-alvéolaire Électrophorèse des protéines sanguines, immunoelectrophorèse des protéines, immunofixation urinaire, cryoglobulinémie Recherche d'un reflux gastro-œsophagien (endoscopie digestive haute, pH-métrie) Recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil (polygraphie ventilatoire, polysomnographie)
Au cours du suivi	
Tous les 3 à 6 mois	Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone Radiographie thoracique
Tous les ans	Scanner thoracique (sans injection)
Selon le contexte	Scanner thoracique (sans ou avec injection selon l'indication) Échographie cardiaque avec doppler Capacité pulmonaire totale Gazométrie artérielle en air Test de marche de 6 minutes Cathétérisme cardiaque droit (voir texte)

au TM6 de plus de 50 m [65], aggravation de la fibrose sur le scanner thoracique ;

- l'estimation du pronostic vital à 1, 2 et 3 ans peut être réalisée par le calculateur GAP ou le score GAP basés sur l'âge, le sexe et le retentissement sur la fonction respiratoire (<http://www.acponline.org/journals/annals/extras/gap/>) [66,67]. L'intégration dans le score GAP des antécédents d'hospitalisation respiratoire et de la variation de la CVF sur 24 semaines (score GAP longitudinal) améliore l'évaluation pronostique au cours du suivi [68,69]. Lorsqu'on ne dispose pas de la DLco pour calculer le score GAP, un score de fibrose au scanner peut apporter la même information pronostique [70] ;
- le score CPI (*composite physiologic index*) peut être utilisé pour évaluer la gravité de la fibrose indépendamment de l'existence éventuelle d'emphysème [71] ;

- une exacerbation aiguë est associée à une forte mortalité à court et moyen terme.

Ces différents éléments peuvent être utiles pour évaluer l'indication de la transplantation pulmonaire. Le handicap respiratoire doit également faire l'objet d'une évaluation.

Lorsque le diagnostic de FPI n'est pas formel (diagnostic provisoire de travail de FPI), une information pronostique importante est ajoutée par l'aggravation progressive irréversible de la maladie au cours du suivi (notion de « comportement clinique de la maladie » ; **Tableau 9**) [61].

Le déclin fonctionnel respiratoire est variable dans le temps, même chez un patient donné, mais il prédit la mortalité [72]. La réévaluation des EFR en cours d'évolution a une valeur pronostique.

**Tableau 9** Pneumopathies interstitielles idiopathiques : classification selon la notion de « comportement clinique » de la maladie.

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

D'après Travis et al. [61].  
DIP : pneumopathie interstitielle desquamative ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; POC : pneumopathie organisée cryptogénique ; RB-ILD : *respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease*.

## Explorations fonctionnelles respiratoires

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

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

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

- la réduction de la capacité fonctionnelle de travail évaluée par la distance parcourue lors du TM6 ou sur cyclo-ergomètre (diminution de la consommation maximale d'oxygène et de la puissance maximale à l'exercice) ;
- la diminution de la saturation percutanée en oxygène à l'exercice (baisse de SpO<sub>2</sub> > 4 %) au cours d'un test d'exercice, standardisé ou non, notamment au TM6 ;
- la recherche d'une hypoxémie à l'exercice, souvent absente au repos, ou d'une élévation du gradient alvéolo-artériel de PO<sub>2</sub> au cours d'une exploration fonctionnelle sur cyclo-ergomètre et pouvant être la seule anomalie fonctionnelle respiratoire présente initialement.

Dans les essais thérapeutiques, comme lors du suivi des patients atteints de FPI, la CVF est fréquemment utilisée car sa mesure est reproductible et sa diminution est liée au pronostic [64,73–75]. L'exploration à l'exercice est utile notamment en cas de dyspnée mal expliquée (patients dyspnéiques ayant une déficience pulmonaire légère à modérée) ou si une réhabilitation respiratoire est envisagée [76,77].

### Recommandation 11

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

### Recommandation 12

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

## Examens de suivi et réévaluation du pronostic

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

Les examens utiles pour assurer le suivi des patients atteints de FPI sont indiqués au [Tableau 8](#). Il n'y a pas de donnée disponible permettant de recommander la fréquence de réalisation du scanner thoracique lors du suivi, mais un scanner annuel sans injection et basse dose est proposé, avec une attention particulière accordée à la recherche de cancer, qui survient fréquemment dans ce contexte, avec des conséquences majeures sur la prise en charge (dont la contre-indication de la transplantation). Il est légitime de le renouveler en cas de suspicion d'exacerbation aiguë de FPI (sans puis avec injection de produit de contraste) car il participe au diagnostic de cette complication, en cas de modification clinique inexpliquée, de suspicion clinique ou radiologique de cancer bronchique et lors de l'évaluation pour transplantation pulmonaire. L'espacement des visites de suivi peut être de trois à six mois. Ces visites doivent être effectuées en centre spécialisé (centre de référence, centre de compétences ou service hospitalier spécialisé dans les pneumopathies interstitielles diffuses) au moins annuellement, ou de façon plus rapprochée en cas de détérioration. Des visites tous les trois mois doivent être effectuées par le pneumologue traitant en alternance avec un centre spécialisé, préférentiellement dans le cadre d'un réseau de soins formel ou informel impliquant le médecin traitant.

#### Recommandation 13

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

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

#### Recommandation 14

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

#### Recommandation 15

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

#### Recommandation 16

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

#### Recommandation 17

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

## Traitements médicaux de la FPI à visée antifibrosante

### Pirféridone

La pirféridone<sup>11</sup> (dérivé synthétique de la pyridine ou 5-méthyl-1-phényl-2-[1H]-pyridone) est une molécule de petite taille dont l'effet antifibrosant a été démontré in vitro et in vivo sur des modèles animaux. Elle agit par l'inhibition de la synthèse du *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ) en limitant l'expression, la synthèse et/ou l'accumulation du collagène et en inhibant le recrutement et/ou l'expression des fibroblastes. Elle présente en outre des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes [78].

Son développement clinique a débuté en 1999 par une étude pilote de phase II chez des patients atteints de FPI évoluée [79], puis s'est poursuivi par une série d'essais contrôlés randomisés (ECR) contre placebo [80–83].

### Efficacité

Deux études japonaises versus placebo ont testé les effets de la pirféridone à la dose de 1800 mg/j : le premier, un ECR de phase II (107 patients), a suggéré qu'elle diminue l'incidence des exacerbations aiguës et ralentit la dégradation de la capacité vitale à 36 semaines [80]. Le second, un ECR de phase III (275 patients), a montré sous pirféridone une réduction significative du déclin de la capacité vitale et une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) à la 52<sup>e</sup> semaine [81].

### Études Capacity 1 et Capacity 2

L'efficacité de la pirféridone a ensuite été évaluée par deux études pivot de phase III en double insu, CAPACITY-1 (344 patients) et Capacity-2 (435 patients) [82], menées dans 110 centres de 13 pays, répartis sur trois continents. Dans Capacity-2, la pirféridone a été administrée à la dose de 2403 mg/j (174 patients) ou 1197 mg/j (87 patients) comparativement au placebo (174 patients ; randomisation 2:1:2). Capacity-1 a comparé l'effet de la pirféridone à 2403 mg/j ( $n=171$ ) au placebo ( $n=173$  ; randomisation 1:1). Les patients éligibles étaient atteints de FPI légère à modérée (définie par une CVF  $\geq 50$  % et une DLco  $\geq 35$  % de la

<sup>11</sup> Esbriet® : laboratoire Roche – 30, cours de l'île Seguin, 92650 Boulogne-Billancourt.

valeur théorique) et parcouraient au moins 150 m au TM6. Le critère de jugement principal était la différence absolue du pourcentage de la CVF théorique à la 72<sup>e</sup> semaine.

L'analyse en intention de traiter a montré des résultats discordants sur le critère principal : la différence était significative à la 72<sup>e</sup> semaine entre pirfénidone 2403 mg/j et placebo dans Capacity-2 (réduction de la CVF de  $-8\%$  vs.  $-12,4\%$  ;  $p=0,001$ ) mais non significative dans Capacity-1 ( $-9,0\%$  vs.  $-9,6\%$ ), bien que dans cette dernière un effet significatif ait été observé jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine et à toutes les évaluations intermédiaires. En outre, Capacity-2 a montré une amélioration significative de la SSP (définie par la baisse confirmée  $\geq 10\%$  du pourcentage de CVF théorique, la baisse  $\geq 15\%$  du pourcentage de la DLco théorique, ou le décès) (hazard ratio [HR] 0,64 ; intervalle de confiance à 95 % [IC 95] 0,44–0,95 ;  $p=0,023$ ).

#### Analyses groupées du programme Capacity

L'analyse groupée des études Capacity-1 et Capacity-2 a montré la supériorité statistiquement significative de la pirfénidone à 2403 mg/j sur le placebo en termes [82] :

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

Ces différences sont cliniquement pertinentes [64,65,84]. Il n'y avait pas de différence significative du temps jusqu'à l'aggravation de la FPI (délai jusqu'à exacerbation aiguë, décès, transplantation pulmonaire, ou hospitalisation pour cause respiratoire) [82].

Une méta-analyse de la *Cochrane Collaboration* des deux essais du programme Capacity [82] et de l'essai japonais de phase III [81] (1046 patients au total) a confirmé l'amélioration significative de la SSP sous pirfénidone (HR 0,70 ; IC 95 : 0,56–0,88 ;  $p=0,002$ ) [85].

#### Étude ASCEND

Un autre ECR de phase III en double insu contre placebo, l'étude ASCEND, a comparé l'effet de la pirfénidone (2403 mg/j) à celui du placebo, administrés pendant 52 semaines, chez 555 patients [83]. Le critère de jugement principal était la modification de la CVF ou le décès à 52 semaines. Les critères secondaires étaient la distance parcourue au TM6, la SSP, la dyspnée, les décès de toute cause ou par FPI. Les critères d'éligibilité étaient proches de ceux du programme Capacity mais modifiés de façon à inclure une population plus homogène de patients ayant un diagnostic de FPI très probable, et à haut risque de progression, incluant une CVF comprise entre 50 % et 90 % de la théorique, une DLco comprise entre 30 % et 90 % de la théorique, un rapport volume expiratoire maximal seconde (VEMS)/CVF  $\geq 0,8$  (permettant d'exclure la plupart des patients ayant un emphysème) et une revue centralisée des données de la spirométrie, du scanner, de la biopsie pulmonaire (si pratiquée) et des causes de décès.

À l'inclusion, la CVF moyenne était de  $67,8 \pm 11,2\%$  de la théorique et la DLco de 42 % de la théorique environ. De façon notable, 95 % des patients présentaient un aspect

de PIC au scanner et environ 30 % avaient eu une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale.

Les résultats à 52 semaines ont montré, sous pirfénidone comparativement au placebo, une réduction de 47,9 % de la proportion de patients ayant une diminution  $\geq 10\%$  de la CVF ou qui étaient décédés et une augmentation relative de 132,5 % de la proportion de patients sans baisse de la CVF ( $p<0,001$ ). De plus, il existait une réduction du déclin de la distance parcourue au TM6 ( $p=0,04$ ), et une amélioration significative de la SSP ( $p<0,001$ ) sous pirfénidone. Il n'y avait pas de différence significative en termes de scores de dyspnée, de mortalité de toutes causes, ou de mortalité par FPI [83].

Une analyse de sensibilité a confirmé la robustesse de la différence statistique entre pirfénidone et placebo en termes d'évolution de la CVF [86].

#### Analyses complémentaires

Une analyse groupée des essais Capacity et Ascend a montré que, comparativement au placebo, la pirfénidone diminue significativement de 48 % le risque de décès (HR 0,52 ; IC 95 : 0,31–0,87 ;  $p=0,01$ ), tant en termes de décès de toute cause ( $p=0,01$ ) que de décès par FPI ( $p=0,006$ ) [83].

L'analyse groupée de la mortalité à 52 semaines dans les essais Ascend et Capacity (1247 patients) a montré que la pirfénidone diminue de 43,8 % (IC 95 : 29,3–55,4 %) la proportion de patients décédés ou ayant une baisse  $\geq 10\%$  de la CVF théorique et augmente de 59,3 % (IC 95 : 29,0–96,8 %) la proportion de patients indemnes de baisse de la CVF [87]. Un bénéfice a également été noté en termes de SSP, TM6 et de dyspnée. La qualité de vie n'a pas été étudiée dans ces études.

L'effet de la pirfénidone en termes de ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire constaté dans les essais randomisés a été reproduit par plusieurs études observationnelles réalisées dans les conditions de la pratique hospitalo-universitaire courante, le bénéfice semblant être particulièrement prononcé chez les patients ayant la plus forte dégradation de la CVF initiale [88–93].

Les effets de la pirfénidone à long terme sont en cours d'évaluation par l'étude RECAP (suivi prolongé en ouvert des patients ayant terminé les essais Capacity) : celle-ci semble confirmer le maintien du bénéfice en termes de proportion de patients ayant une baisse  $\geq 10\%$  de la CVF [94].

#### Sécurité d'emploi, tolérance

La tolérance de la pirfénidone a été évaluée dans les études individuelles et par une analyse groupée des données de quatre ECR où 789 patients ont été exposés à la pirfénidone pendant une durée médiane de 2,6 ans (exposition cumulée de 2059 patients-années) [95]. Les effets indésirables (EI) digestifs et cutanés étaient les plus fréquents, presque toujours d'intensité faible à modérée et rarement cause d'arrêt du traitement. L'élévation des transaminases ( $> 3$  fois la limite supérieure de la normale) concernait 2,7 % patients, avec une incidence ajustée de 1,7 pour 100 patients-années d'exposition. Une méta-analyse de 6 ECR (1073 patients) a montré que les arrêts du traitement sont significativement plus fréquents sous pirfénidone que sous placebo [96]. L'étude a également confirmé l'incidence accrue des EI digestifs (nausées, dyspepsie, diarrhée, anorexie), neurologiques (fatigue, vertiges) et cutanés (photosensibilité,

éruptions) sous pirféridone, comparativement au placebo. Une étude prospective multicentrique observationnelle allemande a inclus 502 patients atteints de FPI, dont 44,2 % ont reçu la pirféridone (en monothérapie le plus souvent) et n'a pas observé d'EI émergent [97].

### Modalités d'utilisation

La pirféridone bénéficie actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) au Japon, en Europe (FPI légère à modérée), au Canada et aux États-Unis, à la dose maximale conseillée de 2403 mg/j (3 gélules de 267 mg × 3 par jour, administrées conjointement à un aliment). Il faut éviter les inhibiteurs du CYP1A2 (fluvoxamine, jus de pamplemousse) ainsi que les inducteurs enzymatiques (tabac, oméprazole).

L'expérience clinique d'utilisation à long terme de la pirféridone a confirmé les résultats des ECR de phase III en termes de sécurité d'emploi et de tolérance, avec un taux d'arrêts du traitement de 15 % environ en raison d'EI digestifs ou cutanés. Des conseils pratiques issus de cette expérience clinique cumulée facilitent beaucoup l'acceptation, la tolérance et l'observance du traitement (Tableau 10) [98]. La prise en charge des EI digestifs et cutanés associe une combinaison ou une succession de mesures à type de réduction des doses, arrêt temporaire du traitement et utilisation de traitements symptomatiques. La tolérance hépatobiliaire doit être appréciée par un bilan hépatique réalisé avant puis périodiquement au cours du traitement ; l'élévation des enzymes hépatiques justifie la réduction des doses, voire un arrêt du traitement.

#### Recommandation 18

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

### Nintédanib

Le nintédanib ésilate<sup>12</sup> est un inhibiteur de plusieurs tyrosine-kinases (ITK) impliquées dans la fibrose pulmonaire, ciblant en particulier les tyrosine-kinases associées aux récepteurs du *platelet-derived growth factor*, du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et du *fibroblast growth factor* [99]. Il modifie le métabolisme des fibroblastes de patients atteints de FPI (prolifération, migration, différenciation en myofibroblastes, sécrétion de la matrice extracellulaire) et interfère avec la voie du TGF- $\beta$  [100–103].

**Tableau 10** Conseils pour la prévention et la prise en charge des effets indésirables associés au traitement par la pirféridone.

#### Administration et adaptations posologiques

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

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

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

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

La ré-augmentation des doses après un arrêt temporaire peut être plus progressive qu'au départ  
Toutes les décisions relatives au traitement doivent être prises en concertation avec le patient et dans l'optique d'un équilibre entre les objectifs d'efficacité et de qualité de vie

#### Mesures complémentaires visant à prendre en charge les EI digestifs

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

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

##### Prévention des photosensibilisations

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

Éviter l'exposition solaire pendant quelques heures après le repas au cours duquel la pirféridone a été prise

Se protéger du soleil par le port de vêtements couvrants, chapeaux à larges bords, lunettes de soleil, chemises à manches longues et pantalons longs, de gants pour les activités de plein air et la conduite automobile

Appliquer fréquemment et soigneusement sur les zones exposées des écrans solaires à indice de protection élevé contre les UVA et UVB

##### Prise en charge des éruptions cutanées

En cas d'éruption cutanée, diminuer la dose de pirféridone ; en cas de persistance de l'éruption après 7 jours, interrompre le traitement pendant 15 jours, puis le réintroduire très progressivement après la disparition des symptômes

Si les éruptions sont en rapport avec un mécanisme allergique, le traitement par la pirféridone doit être définitivement arrêté

D'après Costabel et al. [98].

EI : effet indésirable ; UV : ultra-violets.

<sup>12</sup> Ofev® : laboratoire Boehringer Ingelheim, France, 14, rue Jean-Antoine-De-Baïf, 75644 Paris cedex 13.

## Efficacité

L'essai randomisé en double insu de phase II Tomorrow a inclus 432 patients atteints de FPI et a permis de sélectionner la dose de 150 mg  $\times$  2/j. À cette posologie, le nintédanib était associé, après 12 mois de traitement et comparativement au placebo, à un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire (CVF), à une diminution de l'incidence des exacerbations aiguës et une stabilisation de la qualité de vie évaluée par le score respiratoire de Saint-George [104].

## Essais Inpulsis®

Les études pivot Inpulsis®-1 et Inpulsis®-2 sont deux ECR similaires de phase III en double insu, ayant inclus 1066 patients au total et comparé le nintédanib (150 mg  $\times$  2/j) au placebo dans le cadre d'un traitement de 52 semaines [105,106].

Les critères d'éligibilité associaient : CVF  $\geq$  50 % de la théorique et DLco comprise entre 30 % et 79 % de la théorique ; aspect radiologique au minimum compatible avec le diagnostic de FPI selon une relecture centralisée ; rapport VEMS/CVF  $\geq$  0,7 (sans exclusion des sujets ayant un aspect d'emphysème au scanner). N'étaient pas éligibles les patients à haut risque hémorragique (antécédents hémorragique, double anti-agrégation plaquettaire, traitement anticoagulant) et ceux ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable. L'administration concomitante d'une corticothérapie à dose stable (prednisone  $\leq$  15 mg/j ou équivalent) était autorisée.

À l'inclusion, les patients avaient en moyenne une CVF de 80 % de la théorique et une DLco de 47 % de la théorique. De façon notable, une proportion significative (environ 30 %) de participants avait un aspect radiologique de PIC possible avec bronchectasies par traction sans confirmation par biopsie pulmonaire, empêchant de poser formellement le diagnostic de FPI selon les critères internationaux, mais réalisant une situation fréquente en pratique quotidienne. Environ 40 % des sujets avaient un emphysème associé à la FPI.

Le critère principal d'évaluation, représenté par la pente du taux de déclin annuel de la CVF (calculée par analyse de régression), était significativement moins important avec le nintédanib qu'avec le placebo dans les deux essais, avec une différence moyenne de 109,9 mL/an (IC 95 : 75,9–144,0 mL/an ;  $p < 0,001$ ) dans l'analyse groupée des deux études [106]. Cet effet bénéfique sur la fonction respiratoire était retrouvé par l'analyse des critères secondaires pertinents (variation absolue du pourcentage de CVF théorique, proportion de patients « répondeurs » n'ayant pas de déclin  $> 5$  % ou  $> 10$  % de la CVF théorique). Les deux critères secondaires principaux – délai jusqu'à la première exacerbation aiguë de FPI diagnostiquée par les investigateurs et score respiratoire de Saint-George – étaient statistiquement significatifs dans l'essai Inpulsis®-2, mais pas dans l'essai Inpulsis®-1, ni dans l'analyse groupée des deux essais. En revanche, l'analyse groupée des deux essais en ce qui concerne les exacerbations aiguës suspectées ou confirmées par un comité d'adjudication a montré une réduction significative des événements sous nintédanib (HR : 0,32 ; IC 95 : 0,16–0,65 ;  $p = 0,001$ ). En termes de mortalité, l'analyse a suggéré une tendance non significative en faveur du nintédanib (HR : 0,70 ; IC 95 : 0,43–1,12 ;  $p = 0,14$ ), mais l'essai n'était pas doté d'une puissance suffisante pour évaluer ce critère.

## Analyses complémentaires

Une analyse prévue au protocole des données groupées d'Inpulsis®-1 et -2 n'a pas montré de variations significatives de l'efficacité du nintédanib sur le critère principal (déclin de la CVF) et les critères secondaires clés (délai jusqu'à la première exacerbation aiguë, score de Saint-George) dans les sous-groupes définis par l'âge ( $<$  ou  $\geq 65$  ans), l'origine ethnique (Blanc, Asiatique), le score de Saint-George initial ( $\leq$  ou  $> 40$ ), le niveau de CVF ( $\leq$  ou  $> 70$  % ou 90 %), le statut tabagique (fumeur actuel/passé ou jamais), l'utilisation d'une corticothérapie générale (oui/non) et de bronchodilatateurs (oui/non) à l'entrée dans l'étude [107,108].

Une analyse post-hoc a montré que l'effet du nintédanib est indépendant de la présence ou de l'absence d'emphysème et que le traitement ralentit le déclin fonctionnel aussi bien chez les patients ayant un rapport VEMS/CVF  $> 0,8$  que ceux ayant VEMS/CVF  $\leq 0,8$  [109]. Des données préliminaires et méthodologiquement faibles provenant de l'étude d'extension Inpulsis-ON® suggèrent que l'effet sur le déclin de la fonction serait également observé chez les patients ayant une CVF  $< 50$  % [110].

L'analyse groupée des données des essais Tomorrow et Inpulsis® a montré une tendance non significative à la réduction de la mortalité de toute cause (HR : 0,70 ; IC 95 : 0,46–1,08 ;  $p = 0,095$ ) et de la mortalité d'origine respiratoire (HR : 0,62 ; IC 95 : 0,37–1,06 ;  $p = 0,078$ ) [111].

## Sécurité d'emploi, tolérance

L'essai de phase II Tomorrow a montré que les principaux EI du nintédanib sont de nature digestive et dose-dépendants : diarrhée, nausées et vomissements, élévation des transaminases [104]. Ce profil d'EI a été confirmé par les essais Inpulsis® au cours desquels les diarrhées ( $> 60$  %) et les nausées ( $> 20$  %) étaient les EI plus fréquents dans le groupe nintédanib [106]. La plupart de ces EI étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont conduit à un arrêt définitif du traitement que dans moins de 5 % des cas.

Les études de suivi prolongé en ouvert des patients inclus dans les essais Tomorrow et Inpulsis®, actuellement en cours, suggèrent que ce profil de tolérance reste stable à long terme.

## Modalités d'utilisation

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

Le problème des EI digestifs, notamment des diarrhées, est gérable en pratique par une stratégie associant réduction des doses, voire arrêt temporaire du nintédanib, et traitement symptomatique (réhydratation, traitement anti-diarrhéique, antiémétique). Sauf intolérance grave, après la résolution des symptômes, le traitement peut être repris à une dose réduite de 100 mg 2 fois/j ou à la dose maximale recommandée de 150 mg 2 fois/j. Les enzymes hépatiques doivent être dosées avant le début du traitement, puis périodiquement pendant son administration. En raison de son mode d'action (inhibition du récepteur du VEGF), le nintédanib doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque accru d'hémorragie (antécédents hémorragiques, double anti-agrégation plaquettaire, traitement anticoagulant) ou de perforation gastro-intestinale. Il ne

doit pas être utilisé en cas d'allergie à l'arachide ou au soja. L'administration conjointe de kétoconazole augmente sensiblement l'exposition au nintédanib, alors que celle de la rifampicine la diminue.

#### Recommandation 19

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

### En pratique

La comparaison des principales caractéristiques pratiques de la pirféridone et du nintédanib apparaît au [Tableau 11](#).

En l'absence de données suffisantes, l'association pirféridone–nintédanib n'est pas recommandée en dehors d'un contexte de recherche clinique. Cependant, d'assez nombreux médicaments nouveaux sont actuellement en cours d'évaluation : à cet égard, en situation d'échec ou d'intolérance des médicaments approuvés, ou dans les circonstances autres que l'AMM des médicaments approuvés, il est important d'adresser les patients aux centres investigateurs (centre de référence, centres de compétence) pour envisager une inclusion dans ces études.

Il n'existe pas d'étude permettant de savoir si la pirféridone ou le nintédanib peuvent causer des problèmes de cicatrisation en cas d'intervention chirurgicale. Le risque hémorragique lié à l'activité anti-angiogénique du nintédanib est mal connu en cas d'intervention. En pratique, la plupart des équipes arrêtent temporairement le traitement antifibrosant – environ trois semaines avant – en cas d'intervention chirurgicale majeure programmée ; la pratique varie selon les équipes de transplantation pulmonaire (dans une étude, les traitements étaient maintenus jusqu'à la transplantation sans complication particulière [112]).

#### Quand débuter le traitement ?

Il n'existe actuellement pas de recommandation précise sur le moment où il faut commencer le traitement antifibrosant. Cependant, la plupart des experts le débute dès que le diagnostic de FPI est confirmé. Chez les patients asymptomatiques ou dont la fonction respiratoire est préservée au diagnostic, un temps d'observation initial avant le démarrage du traitement est proposé parfois car, à ce stade, les EI des traitements peuvent dépasser leurs bénéfices cliniques. Cependant, il a été montré que même chez les patients ayant une fonction pulmonaire préservée, la maladie s'aggrave irrémédiablement, à la même vitesse, et les traitements ont le même bénéfice sur le déclin de la CVF [107,113]. Dans l'analyse post-hoc des essais Capacity et Ascend, l'effet de pirféridone sur le score de dyspnée était significatif par rapport au placebo dans le sous-groupe des patients ayant à la randomisation une CVF  $\leq 80$  % ou un score GAP II-III, mais pas chez les patients ayant une CVF  $> 80$  % ou un score GAP I [113]. Dans l'analyse post-hoc des essais

Inpulsis<sup>®</sup>, le nintédanib était associé à une moindre augmentation du score Saint-George de qualité de vie dans le groupe traité par rapport au placebo chez les patients ayant à la randomisation une CVF  $\leq 70$  %, mais il n'y avait pas de différence entre les deux groupes chez ceux dont la CVF était  $> 70$  % [107]. Ces observations suggèrent que l'effet du traitement sur la détérioration de la qualité de vie et l'aggravation de la dyspnée survient chez les patients dont la maladie s'accompagne d'une restriction fonctionnelle et peuvent participer à la décision thérapeutique. Il n'y a pas de donnée suffisante pour justifier le démarrage d'un traitement chez les patients dont la CVF est  $< 50$  % de la théorique et/ou la DLco  $< 30$  % de la théorique.

Le choix du traitement de première intention (pirféridone ou nintédanib) tient compte des éléments figurant au [Tableau 11](#), notamment en ce qui concerne les données démontrées pour les différents critères d'évaluation, la tolérance, les interactions médicamenteuses et les comorbidités. L'expérience du clinicien et la préférence du patient informé du bénéfice attendu (y compris pour la dyspnée et la qualité de vie) et des effets indésirables éventuels des traitements interviennent également dans la décision. Des études sont en cours pour mieux évaluer le bénéfice et la tolérance du traitement à différents stades de la maladie.

#### Recommandation 20

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

### Traitements à visée antifibrosante non recommandés

#### *Trithérapie associant prednisone–azathioprine – N-acétylcystéine*

L'essai Ifigenia, un ECR publié en 2005 [114], avait suggéré un bénéfice fonctionnel respiratoire associé à l'administration de la N-acétylcystéine (NAC) à posologie antioxydante (1,8 g/j) chez les patients atteints de FPI et recevant, par ailleurs, une association de prednisone et d'azathioprine. Cependant, cette étude ne permettait pas de comparer directement au placebo le traitement triple combiné, ni le NAC en monothérapie.

L'essai randomisé à trois bras Panther a comparé les effets de la trithérapie azathioprine – prednisone – NAC à ceux de la NAC en monothérapie et du placebo, en termes de déclin de la CVF à 60 semaines [115]. Le bras trithérapie a été arrêté prématurément en raison d'une augmentation significative de la mortalité globale ( $p=0,01$ ) et des hospitalisations non programmées ( $p < 0,001$ ) comparativement au placebo, sans différence significative en termes de fonction respiratoire mesurée par la CVF.

#### *N-acétylcystéine*

L'essai Panther (cf. ci-dessus) n'a pas montré de différence significative entre NAC et placebo en termes d'évolution de la CVF à la 60<sup>e</sup> semaine de traitement (critère principal) [115].



**Tableau 11** Pirfénidone et nintédanib : synthèse pour la pratique.

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

ASMR : amélioration du service médical rendu ; CVF : capacité vitale forcée ; DLco : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; P-gp : p-glycoprotéine ; SMR : service médical rendu ; TM6 : test de marche de 6 minutes.

<sup>a</sup> Pour une information plus complète, voir le résumé des caractéristiques du produit.

<sup>b</sup> Les autres inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés.

**Recommandation 21**

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

Une analyse pharmacogénomique post-hoc de l'essai Panther a suggéré que le traitement par NAC pourrait être bénéfique chez certains patients porteurs d'un polymorphisme du gène *TOLLIP* présent dans environ 25 % de la population ; inversement, il serait délétère chez 25 % et sans effet chez 50 % des sujets [116]. Ces données restent à confirmer avant d'être appliquées à la clinique. Une étude récente indique que l'association de la NAC à la pirfénidone pourrait avoir un effet délétère sur les effets de la pirfénidone, selon des mécanismes non définis [117].

**Recommandation 22**

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

**Recommandation 23**

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

**Corticothérapie**

Les études (non contrôlées, anciennes et de faible effectif) n'ont pas montré d'amélioration de la survie des patients traités par corticothérapie [10,118]. La corticothérapie est associée à une morbidité importante à long terme [119].

Les biais méthodologiques [120–122] ou les résultats contradictoires [123,124] des études ayant évalué l'effet de la corticothérapie associée à un traitement immunomodulateur (par exemple, azathioprine ou cyclophosphamide) sur la survie des patients ne permettent pas de recommander cette association dans le traitement de la FPI.

Une corticothérapie orale ne dépassant pas 10 mg/j de prednisonne est parfois proposée pour son effet sur la toux lorsqu'elle est invalidante (cf. ci-dessous) [125]. La corticothérapie à posologie élevée est proposée en cas d'exacerbation aiguë (cf. ci-dessous) [3].

Il est à noter que dans les essais thérapeutiques ayant validé l'utilisation de la pirfénidone et du nintédanib (cf. ci-dessous) l'utilisation de faibles doses de prednisonne (< 15 mg/j) était possible, en association à ces médicaments ; les analyses a posteriori n'ont pas montré d'interaction avec l'effet bénéfique de ces agents et n'ont pas suggéré l'existence d'un bénéfice associé à la corticothérapie elle-même. En revanche, des données issues de ces analyses a posteriori suggèrent que les corticoïdes utilisés seuls, même à ces doses faibles, pourraient favoriser la survenue d'exacerbations [107].

#### Recommandation 24

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

### Traitement anticoagulant

Un essai caractérisé par des limites méthodologiques importantes avait suggéré l'existence d'une amélioration de la survie associée à un traitement anticoagulant (warfarine au long cours ; héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire [HBPM] lors d'une hospitalisation) [126]. Un autre essai plus récent et de meilleure qualité méthodologique, ayant comparé la warfarine au placebo, a été arrêté prématurément en raison d'un excès de mortalité ( $p=0,005$ ) dans le groupe warfarine et d'une prévalence élevée des EI, sans bénéfice apparent sur la progression de la maladie [127]. L'effet défavorable des anticoagulants n'était pas lié à une augmentation des événements hémorragiques. Une étude observationnelle a suggéré que l'effet délétère des antivitaminiques K sur la survie s'observe également lorsqu'ils sont utilisés dans une autre indication que la FPI [128]. Il n'y a pas de donnée disponible sur l'effet des anticoagulants oraux directs au cours de la FPI.

#### Recommandation 25

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

### Colchicine

Plusieurs essais prospectifs n'ont pas montré de bénéfice clinique associé à la colchicine dans le traitement de la FPI [129–131]. Une étude rétrospective n'a montré aucun effet de la colchicine sur la survie [10]. **Recommandation 26**

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

### Ciclosporine

Deux études ayant inclus des effectifs limités de patients atteints de FPI, receveurs de greffe pulmonaire et dont le traitement immunosuppresseur comprenait de la ciclosporine, ont montré une progression de la maladie au niveau du poumon non transplanté [132,133].

#### Recommandation 27

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

### Interféron-gamma-1b

Deux ECR, dont l'un a inclus plus de 800 patients atteints d'une forme non avancée de FPI, ont montré l'absence d'effet de l'interféron- $\gamma$ -1b sur la progression de la maladie [134] et sur la survie globale [135].

#### Recommandation 28

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

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

Un ECR de phase II du bosentan, un antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline-1, n'a pas montré d'amélioration du critère principal d'évaluation (TM6 modifié) [136]. Un ECR pivot ultérieur chez des patients ayant une FPI confirmée par biopsie pulmonaire n'a pas montré d'effet du bosentan sur le critère principal d'évaluation (délai jusqu'à l'aggravation de la FPI ou le décès), ni sur la qualité de vie ou la dyspnée [137].

L'essai contrôlé randomisé Music n'a pas montré de bénéfice du macitentan, un autre antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline-1, sur le critère principal d'évaluation (variation de la CVF par rapport à la valeur initiale) [138].

L'essai contrôlé randomisé ARTEMIS-IPF [139] a montré un effet défavorable de l'ambrisentan, antagoniste des récepteurs A de l'endothéline-1, sur le critère principal d'évaluation (délai jusqu'au décès ou l'aggravation fonctionnelle respiratoire) et un taux plus élevé d'hospitalisations pour complications respiratoires ; l'ambrisentan est maintenant contre-indiqué au cours de la FPI (y compris la FPI avec HP sévère).

### Étanercept

Un ECR de l'étanercept, un récepteur recombinant du *tumour necrosis factor- $\alpha$*  humain, n'a pas montré de

**Recommandation 29**

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

**Recommandation 30**

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

différence comparativement au placebo en termes de changement de la CVF sur 48 semaines [140].

**Recommandation 31**

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

**Carlumab**

Un ECR de phase II a évalué le carlumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le *CC-chemokine ligand 2*, chez 126 patients atteints de FPI et n'a pas montré de bénéfice comparativement au placebo, en termes d'évolution de la CVF à toutes les posologies testées [141].

**Recommandation 32**

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

**Simtuzumab**

Un ECR de phase II du simtuzumab, un anticorps monoclonal humanisé *anti-lysyl-oxylase-like 2* (LOXL2), a été arrêté prématurément début 2016 en raison d'une absence d'efficacité [142].

**Recommandation 33**

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

**Transplantation pulmonaire**

Les données disponibles indiquent que la transplantation pulmonaire améliore la survie des patients atteints de FPI à un stade avancé [143–145]. Cependant, comme le montrent les données du registre de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), les résultats dans la FPI sont significativement moins bons que dans la mucoviscidose ou l'HP [146].

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

Quand adresser en centre de transplantation	Quand inscrire sur liste d'attente
Histologie de PIC ou PINS fibreuse, quelle que soit l'EFR	Déclin de la CVF $\geq 10\%$ en 6 mois (un déclin $\geq 5\%$ est associé à un mauvais pronostic et pourrait justifier une inscription)
CVF $< 80\%$ ou DLco $< 40\%$	Déclin de la DLco $\geq 15\%$ en 6 mois
Dyspnée ou limitation fonctionnelle attribuable à la maladie	Désaturation $< 88\%$ ou distance $< 250\text{ m}$ en 6 minutes, ou diminution $> 50\text{ m}$ au TM6 en 6 mois
Nécessité d'une oxygénothérapie même à l'exercice	HP au cathétérisme cardiaque droit ou à l'échocardiographie
Pour les PID inflammatoires, absence d'amélioration de la dyspnée, des besoins en oxygène et/ou de la fonction pulmonaire sous traitement médical	Hospitalisation pour aggravation respiratoire, pneumothorax ou exacerbation aiguë
D'après Weill et al. [147].	
CVF : capacité vitale forcée ; DLco : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; HP : hypertension artérielle pulmonaire ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; TM6 : test de marche de six minutes.	

En termes d'indications, un consensus de l'ISHLT invite à scinder le problème en deux questions [147] (Tableau 12) :

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

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

L'âge par lui-même ne constitue pas une contre-indication à la transplantation [147]. La limite d'âge de 65 ans environ (âge physiologique) est relative et doit tenir compte des comorbidités. Au-delà de 65 ans, la transplantation peut s'envisager exceptionnellement en l'absence de comorbidités significatives. Le choix entre transplantation monopulmonaire ou bipulmonaire n'est pas tranché [148] et dépend en partie des équipes. Une étude récente conclut à l'absence de différence de survie actuarielle entre les deux techniques [149].

Il existe, en France, une procédure de transplantation en super urgence qui ouvre pendant 15 jours un accès

prioritaire à un greffon en cas d'insuffisance respiratoire aiguë, c'est-à-dire en cas d'intubation ou d'hypoxémie mal corrigée sous oxygénothérapie à 12 L/min. Elle s'adresse à des patients déjà inscrits sur liste d'attente ou ayant finalisé un bilan prétransplantation éliminant des contre-indications à la greffe (ou des comorbidités qui compromettraient le pronostic de la greffe). Une oxygénation extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation* [ECMO]) peut être utilisée dans cette attente. Les résultats de la transplantation après ECMO sont presque comparables à ceux de la transplantation en conditions habituelles.

#### Recommandation 34

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

#### Recommandation 35

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

#### Recommandation 36

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

## Transplantation pulmonaire et FPI génétique

Une mutation du complexe télomérase (cf. ci-dessus) augmente significativement le risque de mortalité après transplantation pulmonaire : ce constat souligne l'intérêt de l'enquête génétique dans les fibroses pulmonaires familiales. La transplantation pulmonaire n'est pas contre-indiquée dans cette situation, mais le surcroît de risque doit être communiqué au patient, discuté ensemble, évalué sur le plan hématologique (recherche d'une anomalie hématologique, avis hématologique spécialisé). L'azathioprine doit être évitée.

#### Recommandation 37

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

## Autres traitements médicaux

### Vaccination antigrippale et antipneumococcique

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

#### Recommandation 38

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

## Traitements symptomatiques (toux, dyspnée)

### Toux

Des données limitées suggèrent que les corticoïdes oraux et la thalidomide peuvent atténuer la toux chronique associée à la FPI [125,150,151]. L'utilisation des corticoïdes oraux à posologie élevée et de la thalidomide est déconseillée du fait de leur mauvaise tolérance.

Bien que le reflux gastro-œsophagien soit fréquent au cours de la FPI, une étude randomisée contre placebo sur 18 patients n'a pas montré d'effet bénéfique du traitement antireflux sur la toux [152]. Des études sont en cours pour évaluer l'effet de la pirféridone sur la toux.

#### Recommandation 39

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

### Dyspnée

Lorsqu'elle est réalisable, la réhabilitation respiratoire est le traitement non médicamenteux le plus efficace pour améliorer la dyspnée d'effort [153–156]. L'efficacité de la réhabilitation est le plus souvent maintenue à six mois. Le maintien des acquis à plus long terme est discuté et non retrouvé dans la majorité des études.

Une étude ayant inclus un effectif limité a montré une amélioration de la capacité d'exercice chez les patients atteints de FPI et recevant une oxygénothérapie en raison d'une hypoxémie au repos [157]. Selon deux études rétrospectives, l'oxygénothérapie ambulatoire peut améliorer significativement les performances au TM6 et la dyspnée chez les patients atteints de FPI [158,159]. Dans

ces deux études, le débit d'oxygène était augmenté par paliers successifs jusqu'à ce que la saturation percutanée en oxygène soit  $\geq 88\%$  ou  $90\%$ . Les modalités optimales de l'oxygénothérapie chez ces patients restent toutefois à préciser. Cet effet bénéfique de l'oxygénothérapie de déambulation sur la dyspnée n'a pas été retrouvé dans une étude récente [160].

Les dérivés morphiniques à faible dose (10 à 30 mg/j) [161,162] peuvent être utilisés en cas de dyspnée importante en surveillant attentivement les effets indésirables de ce traitement [163]. La morphine inhalée n'est pas efficace.

#### Recommandation 40

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

#### Recommandation 41

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

## Oxygénothérapie

Des preuves indirectes d'un effet bénéfique de l'oxygénothérapie sont suggérées par les études ayant inclus des patients atteints de maladies pulmonaires obstructives [164,165]. L'oxygénothérapie de longue durée est habituellement indiquée au cours de l'insuffisance respiratoire chronique grave :  $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$  (7,3 kPa) (soit  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ ) mesurée au repos en état stable à deux reprises ; ou  $\text{PaO}_2$  entre 55–60 mmHg (7,3–8,0 kPa) en présence de l'un au moins des critères suivants : polyglobulie (hématocrite  $> 55\%$ ), signes d'HP, signes documentés d'insuffisance cardiaque droite. Les indications optimales de l'oxygénothérapie de longue durée au cours de la FPI restent toutefois à préciser.

Le bénéfice de l'oxygénothérapie de déambulation dans la FPI est discuté. Selon un ECR en double insu vs. air ambiant, elle semble améliorer la capacité à l'exercice mais le bénéfice sur la dyspnée est incertain, variable d'un patient à l'autre [160] (cf. ci-dessus).

#### Recommandation 42

Il est recommandé d'utiliser l'oxygénothérapie de longue durée chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une insuffisance respiratoire chronique grave, définie par une  $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ .

## Réhabilitation respiratoire

Deux ECR ont montré une amélioration de la distance de marche, des symptômes ou de la qualité de vie chez des patients atteints de FPI suivant un programme de réhabilitation respiratoire [166,167]. Ses effets positifs sur la dyspnée ont été évoqués ci-dessus.

Les effets bénéfiques de la réadaptation respiratoire seraient plus marqués chez les patients ayant une forme avancée de FPI [168]. Toutefois, dans une autre étude, les améliorations du TM6 ont été d'autant plus prononcées que la maladie était moins sévère [169]. Le bénéfice de la réhabilitation semble persister à six mois si le maintien de l'activité physique est supervisé [170]. Les effets bénéfiques de la réhabilitation respiratoire seraient moins prononcés qu'au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive [171]. Dans une cohorte de 402 patients atteints de PID (dont la FPI), la réhabilitation respiratoire a été suivie d'une amélioration moyenne du périmètre de marche de 6 minutes de  $46 \pm 3 \text{ m}$ , et d'une amélioration d'un score de santé physique et mentale (SF-36), sans modification du score de dyspnée [172].

La réhabilitation respiratoire n'est pas possible chez tous les patients atteints de FPI. Ses modalités restent à préciser ; elle peut inclure un entraînement à l'effort, un sevrage tabagique, une aide psychosociale et des soins de support. Elle est réalisable à domicile et susceptible d'améliorer la qualité de vie dans ce contexte [173]. Les indications prennent en compte les déficiences fonctionnelles (respiratoire, cardiovasculaire, et musculaire) mesurées par la consommation maximale d'oxygène et/ou le TM6, et le handicap lié à la dyspnée et la dégradation de la qualité de vie qui lui est associée (restriction de la diversité des activités de la vie quotidienne et diminution de la participation à ces activités, telles que la marche).

#### Recommandation 43

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

## Soins palliatifs

Il est souhaitable que la prise en charge palliative des patients atteints de FPI se développe et se structure en France [174]. Par rapport aux patients atteints de cancer, les patients atteints de PID sont moins pris en charge dans des structures de soins palliatifs, et ont une dyspnée plus importante [175]. Une étude randomisée a montré que la discussion collégiale des soins palliatifs ou des soins de support est acceptable et bénéfique au plan symptomatique et psychologique [176]. Il est souhaitable aussi de recueillir les directives anticipées des patients atteints de FPI. L'oxygénation à haut débit pourrait être intéressante dans les situations de fin de vie, mais elle est souvent peu efficace sur la dyspnée [177].

## Complications et comorbidités

### Exacerbations aiguës

#### Diagnostic

La notion d'exacerbation aiguë de FPI a été récemment revue et modifiée par un groupe coopérateur international [178]. Une nouvelle notion, celle d'aggravation respiratoire aiguë a été introduite car elle est associée à un mauvais pronostic. La nouvelle définition identifie une détérioration respiratoire aiguë cliniquement manifeste durant moins de 1 mois qui, si elle correspond à une cause parenchymateuse avec à l'imagerie un aspect en verre dépoli bilatéral ou alvéolaire bilatéral, est appelée exacerbation aiguë de FPI (Tableau 13). Cette dernière peut être classée en exacerbation idiopathique ou exacerbation déclenchée (par une infection, une procédure diagnostique, une cause médicamenteuse, une inhalation). Dans de rares cas, l'exacerbation aiguë est révélatrice de la maladie. L'aggravation respiratoire aiguë est de mauvais pronostic, même quand elle admet une cause sous-jacente, si elle nécessite une hospitalisation [179]. Le pronostic des exacerbations aiguës est sombre, le taux de mortalité à 3 ou 4 mois étant de 50 % environ [178].

Les facteurs de risque établis comprennent une maladie respiratoire avancée (DLco basse, périmètre de marche diminué, HP, mauvaise oxygénation, dyspnée importante, diminution récente de la CVF) et d'autres facteurs (âge jeune, coronaropathie, index de masse corporelle élevé et antécédent d'exacerbation aiguë) [180]. Le risque d'exacerbation est augmenté aux pics de pollution d'ozone et de dioxyde d'azote [181].

Un angioscanner est indispensable pour éliminer une embolie pulmonaire. Le scanner permet également d'éliminer un pneumothorax ou une pneumopathie.

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

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

D'après Collard et al. [178].

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

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

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

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

Les investigations complémentaires à la recherche d'une cause d'aggravation respiratoire peuvent donc comporter : un scanner thoracique (en inspiration avec coupes millimétriques sans injection pour évaluation des opacités en verre dépoli ; et, si les D-dimères sont positifs, un angioscanner à la recherche d'une embolie pulmonaire), une gazométrie artérielle au repos, une échographie cardiaque, un examen cyto bactériologique des expectorations, un dosage de *pro-brain natriuretic peptide*, de protéine C-réactive, de D-dimères, éventuellement de procalcitonine, des recherches de virus respiratoires sur sécrétions nasopharyngées, des antigènes urinaires pneumococciques et de légionelle, des anticorps antinucléaires (si non recherchés antérieurement) et, si l'état clinique du patient l'autorise, un prélèvement endobronchique (analyse microbiologique ; éventuelle formule cytologique) et éventuellement une spirométrie. Une aggravation de l'hypoxémie (diminution de 10 mmHg de la PaO<sub>2</sub>) est habituelle. Il n'est habituellement pas réalisé de biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, qui comporte dans ce contexte un risque très élevé ; elle montrerait un aspect de dommage alvéolaire diffus associé à un aspect de PIC (parfois associé à des lésions de pneumopathie organisée) [182].

#### Recommandation 44

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

#### Traitement

L'exacerbation aiguë de la FPI est une urgence thérapeutique en raison de son mauvais pronostic. Néanmoins, les traitements utilisés sont fondés sur de faibles niveaux de preuve, faute d'études adéquates de bonne qualité.

Les corticoïdes à posologie élevée sont couramment prescrits et cités par les recommandations internationales bien qu'aucun essai contrôlé ne permette d'affirmer leur efficacité [183].

Des observations isolées ont suggéré un bénéfice des immunosuppresseurs. La ciclosporine A a également été

utilisée, sans résultats concluants. Après qu'un effet a été suggéré par quelques observations [184], le cyclophosphamide intraveineux (ajouté à la corticothérapie) est actuellement évalué par un ECR de phase III (EXAFIP<sup>13</sup>) [185].

Les limites méthodologiques [126] et les résultats défavorables [127] des essais japonais ayant évalué l'effet des anticoagulants (warfarine notamment) dans la FPI ont déjà été mentionnés (cf. ci-dessus). Il n'y a pas de bénéfice démontré des HBPM au cours des exacerbations aiguës de FPI, mais ce traitement est parfois utilisé transitoirement. Un traitement anticoagulant peut être prescrit en cas d'aggravation aiguë des symptômes et de suspicion de maladie veineuse thrombo-embolique.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la pirfédonide et du nintédanib dans le traitement curatif des exacerbations aiguës. Néanmoins, on peut rappeler que le nintédanib administré en traitement de fond diminue l'incidence des exacerbations dans les essais Inpulsis<sup>®</sup> (analyse groupée) [106,186].

Une oxygénothérapie extracorporelle par membrane (ECMO) permet parfois de passer le cap de l'insuffisance respiratoire aiguë jusqu'à la transplantation pulmonaire [187].

En termes pratiques, on peut citer à titre indicatif le schéma suivant utilisé dans l'essai EXAFIP :

- méthylprednisolone i.v., 10 mg/kg/j (1000 mg au maximum) de j1 à j3, puis prednisone 1 mg/kg/j × 1 semaine, 0,75 mg/kg/j × 1 semaine, 0,5 mg/kg/j × 1 semaine, 0,25 mg/kg/j × 1 semaine, puis 0,125 mg/kg/j jusqu'à 6 mois ;
- HBPM à doses prophylactique pendant la durée de l'hospitalisation ;
- prophylaxie de la pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* par cotrimoxazole ;
- antibiothérapie à large spectre pendant l'hospitalisation ;
- lorsque l'on envisage de recourir au cyclophosphamide intraveineux (i.v.), il peut être utilisé à la posologie 600 mg/m<sup>2</sup> adaptée à l'âge et à la fonction rénale sans dépasser 1,2 g dose totale à j0, j15, m1, m2, en association à l'uromitexan (H0, 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. ; H4, 200 mg/m<sup>2</sup> i.v.) lors de chaque administration de cyclophosphamide, en prévention de la cystite hémorragique.

#### Recommandation 45

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

#### Recommandation 46

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

#### Recommandation 47

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

### Ventilation invasive et non invasive, oxygénothérapie à haut débit

Plusieurs études ayant inclus des effectifs faibles ont évalué la ventilation mécanique chez des patients atteints de FPI en insuffisance respiratoire aiguë et ont montré un taux de mortalité hospitalière très élevé [188–197]. Les critères d'inclusion étaient variables ; deux de ces études ont inclus des patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë d'étiologie inconnue [182,191]. Une étude représentative de 23 patients atteints de FPI et présentant une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique a montré un taux de mortalité hospitalière de 96 % [190]. Une revue systématique de la ventilation mécanique chez 135 patients atteints de FPI et présentant une insuffisance respiratoire aiguë (liée ou non à une exacerbation aiguë de FPI) a décrit un taux de mortalité hospitalière de 87 % [198]. Néanmoins, le pronostic semble un peu moins sombre dans les publications plus récentes [199,200].

Il existe très peu de données concernant la ventilation non invasive au cours de la FPI. Une étude rétrospective ayant inclus quelques patients présentant une exacerbation aiguë de FPI a suggéré que, dans ce contexte, la ventilation non invasive peut être préférée à la ventilation invasive sans accroître la mortalité [201]. Il est à noter que les techniques de prise en charge peu invasive se sont améliorées (oxygénation à fort débit).

#### Indications du transfert en réanimation

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

Les mesures de réanimation chez un patient en exacerbation aiguë de FPI apparaissent justifiées lorsqu'existe un projet de transplantation pulmonaire ou qu'une cause réversible d'aggravation a été identifiée, voire si la recherche étiologique n'a pas été effectuée. A contrario, ce transfert apparaît souvent déraisonnable si le projet de transplantation pulmonaire a été récusé et/ou si aucune cause d'aggravation aiguë n'a été identifiée par un bilan complet [202]. L'appréciation du clinicien est ici essentielle.

### Hypertension pulmonaire

#### Épidémiologie, diagnostic

L'hypertension pulmonaire (HP) précapillaire est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne  $\geq 25$  mmHg et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion  $\leq 15$  mmHg mesurée par cathétérisme cardiaque droit. Une HP précapillaire est présente chez 10 % environ des patients atteints de FPI au moment du diagnostic et chez 30–45 % lors du bilan prétransplantation pulmonaire [203]. L'HP est sévère (pression artérielle pulmonaire moyenne  $\geq 40$  mmHg) chez

<sup>13</sup> ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT02460588.

**Recommandation 48**

Il est proposé de n'utiliser la ventilation invasive ou non invasive que chez une minorité de patients atteints de FPI et en état d'insuffisance respiratoire aiguë, notamment si le patient répond aux critères de transplantation pulmonaire selon la procédure de 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.

2–9 % des patients atteints de FPI [204,205]. Lorsqu'elle est présente, l'HP est associée à une augmentation de la mortalité [205], de la dyspnée, de l'incapacité à l'exercice, à une altération de la DLco, une hypoxémie plus marquée et à un risque d'exacerbation aiguë de la FPI [206].

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

L'échographie cardiaque est l'examen non invasif de première intention pour détecter l'HP ; néanmoins, l'échographie cardiaque avec Doppler ne permet d'évaluer la pression artérielle pulmonaire systolique que chez la moitié environ des patients [207], peut sous-estimer ou surestimer la pression pulmonaire [207,208], et les valeurs prédictives positives et négatives pour le diagnostic d'HP précapillaire sont faibles [209]. D'autres approches ont été proposées, mais elles peuvent aussi être prises en défaut : scanner thoracique [210], dosage de BNP [211], score prédictif [212].

Le cathétérisme cardiaque droit permet de distinguer l'HP précapillaire d'une HP post-capillaire, notamment liée à une insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. Le cathétérisme cardiaque droit n'est pas recommandé en cas de suspicion d'HP au cours de la FPI sauf s'il admet des conséquences thérapeutiques concrètes (transplantation pulmonaire, autre diagnostic comme une HP du groupe 1 ou 4, inclusion dans un essai) [213]. S'il est réalisé, le cathétérisme doit comporter une épreuve de remplissage en cas de doute sur une insuffisance cardiaque gauche (notamment à fonction systolique préservée).

**Recommandation 49**

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

**Recommandation 50**

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

**Recommandation 51**

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

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

**Traitement**

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

Le traitement spécifique de l'HP au cours de la FPI n'est pas recommandé [213,214]. Plusieurs séries de cas et essais thérapeutiques ont été publiés qui testaient divers médicaments (ambrisentan, bosentan, époprosténol, iloprost, sildenafil, trépostinil) avec des résultats globalement décevants [215].

Une étude rétrospective du traitement par l'époprosténol intraveineux ou le bosentan oral chez quelques patients atteints d'HP et de FPI avait suggéré une amélioration de la qualité de vie et du TM6 sur une période de 6 mois [216]. Cependant, un ECR en double insu ayant comparé le bosentan au placebo chez 60 patients a été totalement négatif à 16 semaines de traitement [217].

Suite aux résultats défavorables de l'essai ARTEMIS-IPF [139] (cf. ci-dessus), et en conséquence de l'arrêt prématuré de l'essai ARTEMIS-PH chez les patients ayant une HP, l'ambrisentan est maintenant contre-indiqué au cours de la FPI (y compris avec HP sévère). Dans une analyse post-hoc de l'essai ARTEMIS-IPF, l'ambrisentan n'a pas montré de bénéfice à 12 mois chez des patients ayant une FPI légère à modérée [218].

Des études ouvertes réalisées sur de petits effectifs ayant suggéré un effet positif en termes d'hémodynamique pulmonaire et de TM6 avec le sildenafil [219–221], ce dernier a été formellement évalué contre placebo par un ECR ayant inclus 180 patients atteints de FPI avec DLco  $\leq$  40 % (la proportion de ceux ayant une HP n'étant pas clairement indiquée). Cet essai n'a pas montré de différence significative à 12 semaines en faveur du sildenafil en termes d'amélioration du TM6 (critère principal) [222]. Le sildenafil a toutefois amélioré significativement l'oxygénation artérielle, la DLco, la dyspnée et la qualité de vie. Une analyse a posteriori a suggéré une amélioration du TM6 chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire droite à l'échographie cardiaque [223]. Les données du registre international Compera suggèrent une amélioration fonctionnelle à court terme chez certains patients traités par vasodilatateurs pulmonaires, essentiellement des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 [224].



Une étude pilote ouverte non contrôlée a évalué le riociguat, stimulateur soluble de la guanylate-cyclase, chez des patients atteints de pneumopathie interstitielle et d'HP précapillaire et a montré une amélioration du débit cardiaque sans modification des pressions pulmonaires, au prix d'une moins bonne saturation [225]. Une étude de phase 2 testant le riociguat dans les PID idiopathiques avec HP symptomatique a été interrompue de façon précoce sur les recommandations du comité indépendant de suivi de l'essai en raison d'une augmentation de la mortalité et des événements indésirables graves dans le groupe recevant le riociguat<sup>14</sup>. À la suite des résultats de cet essai, l'agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé a alerté les professionnels de santé sur la contre-indication du riociguat chez les patients ayant une HP associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique<sup>15</sup>.

#### Recommandation 52

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

#### Recommandation 53

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

#### Recommandation 54

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

## Reflux gastro-œsophagien

La fréquence et l'importance du reflux gastro-œsophagien (RGO) acide et non acide sont augmentées au cours de la FPI [226], notamment en raison d'une forte prévalence des hernies hiatales dans cette population [227,228]. Asymptomatique dans la moitié des cas [9,229,230], le RGO est particulièrement fréquent lorsque la fibrose est radiologiquement asymétrique [231]. Le RGO est un facteur de risque d'inhalation, cause connue de pneumopathie pouvant contribuer, notamment lorsqu'il s'agit

de micro-inhalations asymptomatiques mais itératives, à l'inflammation chronique des voies respiratoires et à la fibrose [232].

### Traitement

Deux séries rétrospectives ont décrit une stabilisation de la fonction pulmonaire et des besoins en oxygène associés au traitement médical ou chirurgical du RGO [131,233]. Selon une autre étude rétrospective, le traitement médical par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (anti-H<sub>2</sub>) serait associé de façon indépendante à une augmentation de la survie chez les patients atteints de FPI [234]. Les faiblesses méthodologiques de cette étude, mais aussi l'intérêt de cet axe de recherche ont été soulignés [183,235]. L'analyse rétrospective du groupe placebo de trois essais thérapeutiques a montré une moindre diminution de la CVF à 30 semaines chez les patients ayant reçu un traitement anti-acide (IPP ou anti-H<sub>2</sub>), mais ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison des limites méthodologiques de cette étude [236]. Enfin, une étude post-hoc de la population des essais Capacity-1 et -2 et Ascend (624 patients dont 291 recevaient un traitement anti-acide à l'entrée dans l'étude) n'a pas confirmé le bénéfice du traitement anti-acide sur l'évolution fonctionnelle de la maladie et a suggéré une augmentation du risque d'infections respiratoires chez les patients dont la CVF était ≤ 70 % [237].

Il convient de tenir compte du risque accru de pneumonie et d'ostéoporose lié à la suppression de l'acidité gastrique par les IPP [238]. Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge différente du RGO chez les patients atteints de FPI par rapport à la population générale [238], mais incitent à une vigilance particulière vis-à-vis d'un possible reflux et une prise en charge active. La place éventuelle de la prise en charge du reflux non acide n'est pas connue. Un essai randomisé en cours vise à préciser la place de la chirurgie du RGO dans la FPI<sup>16</sup>. La présence d'une hernie hiatale peut être recherchée au scanner thoracique [228].

L'association pirféridone – oméprazole doit être évitée en raison du risque d'interaction médicamenteuse mais d'autres IPP peuvent être utilisés si nécessaire (Tableau 11). Une étude japonaise suggère que l'utilisation d'antisécrétoires gastriques améliore la tolérance digestive de la pirféridone [239].

#### Recommandation 55

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

## Emphysème

L'existence d'un emphysème associé à la FPI modifie la présentation clinique (aggravation de la dyspnée) et l'EFR

<sup>14</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02138825>.

<sup>15</sup> <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Riociguat-Adempas-contre-indication-chez-les-patients-avec-hypertension-pulmonaire-associee-a-une-pneumopathie-interstitielle-idiopathique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

<sup>16</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01982968>.

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

Des données rétrospectives suggèrent que l'évolution des patients atteints de SEF est plus défavorable que celle des patients atteints de FPI seule [240,241] mais il n'existe pas de données ajustées pour les différents facteurs pronostiques permettant d'affirmer que l'emphysème modifie la survie. Le diagnostic de SEF permet de ne pas attribuer à tort la conservation des volumes et débits pulmonaires à une forme légère de FPI. L'HP précapillaire est particulièrement fréquente chez les patients atteints de SEF et représente le principal facteur prédictif de mortalité [242]. Les analyses avec ajustement sur la présence ou l'absence d'une HP n'ont pas montré d'effet significatif de l'emphysème sur la survie [242]. Des données limitées suggèrent que l'oxygénothérapie au long cours peut être utile chez les patients atteints de SEF [243]. Les patients présentant un SEF ont des variations longitudinales de CVF et de DLco plus faibles que les patients atteints de FPI sans emphysème [244] ; le suivi individuel de la CVF et de la DLco ne permet pas d'évaluer précisément le pronostic [245].

Il n'y a actuellement pas de données permettant de recommander une prise en charge particulière de l'emphysème au cours de la FPI, ni de la fibrose au cours du SEF. La composante de fibrose du SEF peut être traitée par antifibrosants si les critères sont remplis pour le diagnostic de FPI (avec emphysème) et notamment si la fibrose semble prédominante sur l'emphysème au plan radiologique, fonctionnel respiratoire, et/ou évolutif. Une analyse des sous-groupes de patients inclus dans les essais Inpulsis® (cf. ci-dessus) a suggéré une efficacité comparable du nintédanib avec ou sans emphysème à l'inclusion [246]. Le traitement médical éventuel (pirfénidone, nintédanib) doit être évalué individuellement en tenant compte des effets indésirables, de l'absence de donnée spécifique concernant le bénéfice potentiel du traitement dans cette indication et de la difficulté de juger de l'évolution de la maladie (peu de variation de la CVF).

#### Recommandation 56

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

#### Recommandation 57

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

#### Recommandation 58

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

#### Recommandation 59

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

## Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Plusieurs études conduites sur de petites séries ont montré une fréquence élevée du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) chez les patients atteints de FPI [247–249]. Une étude ayant inclus 50 patients atteints de FPI a montré que 88 % d'entre eux présentaient un SAOS [250]. L'interrogatoire s'est révélé beaucoup moins sensible que la polysomnographie pour établir ce diagnostic. Une obésité n'est pas toujours présente. Néanmoins, l'importance clinique de la recherche et du traitement d'un SAOS n'est pas démontrée dans ce contexte, en particulier chez les patients ne présentant pas de symptômes de SAOS.

Il n'existe pas de donnée permettant de formuler une recommandation relative au traitement du SAOS chez les patients atteints de FPI. Le traitement par pression positive continue semble efficace dans le contexte de la FPI et pourrait améliorer la qualité de vie [251]. Les données concernant l'utilisation de dispositifs extrathoraciques à pression négative chez ces patients sont trop limitées pour pouvoir les recommander en routine [252,253]. Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge différente du SAOS chez les patients atteints de FPI par rapport à la population générale [254].

#### Recommandation 60

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

**Recommandation 61**

Lorsqu'il est présent chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de traiter un SAOS selon les recommandations habituelles en vigueur en dehors de la FPI.

**Cancer bronchopulmonaire**

Plusieurs études ont montré la fréquence élevée et le mauvais pronostic du cancer bronchopulmonaire (CBP) au cours de la FPI : comparativement à la population générale, le risque relatif de CBP au cours de la FPI a été estimé à 7,31 (IC 95 : 4,47–11,93) [255]. La prévalence du CBP au cours de la FPI serait située entre 4,4 et 9,8 % [255–257]. Dans une étude rétrospective de cohorte (103 patients atteints de FPI), le risque cumulé de développer un CBP a atteint 55 % à 10 ans [258]. Dans une récente étude rétrospective de cohortes, la prévalence du CBP histologiquement prouvé chez les patients atteints de FPI était de 13 % et l'incidence cumulée a atteint 41 % à un an et 82 % à trois ans ; la survenue du cancer était de mauvais pronostic en termes de survie [259]. Les données disponibles ne permettent pas de proposer un dépistage du CBP au cours de la FPI, mais le médecin en charge du suivi doit être informé de sa fréquence afin d'en tenir compte en cas de modification clinique ou radiologique évocatrice. Le CBP est fortement associé à une augmentation du risque de décès au cours de la FPI (HR 2,9 [1,6–5,2],  $p < 0,0001$ ) [260].

Le diagnostic de CBP sur FPI ou SEF est souvent problématique car ces patients fragiles sont difficiles à explorer en raison de l'insuffisance respiratoire sous-jacente [261]. Les petites tumeurs survenant sur poumon fibreux sont souvent difficiles à détecter et apparaissent comme de petits nodules solides de forme ronde ou ovale, développés le plus souvent en zone de fibrose [262]. Il s'agit le plus souvent de carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge spécifique du CBNPC au cours de la FPI. La prise en charge est rendue plus difficile par le risque d'insuffisance respiratoire aiguë et/ou d'exacerbation aiguë de FPI lors des traitements du cancer (exérèse chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie) [263]. Cependant, la prise en charge de ces malades doit se rapprocher le plus possible des recommandations de prise en charge en population normale. Dans les cancers localisés, le bilan d'opérabilité doit être mené jusqu'à la réalisation d'une VO<sub>2</sub> max. Chez les malades dont l'opérabilité est retenue, la lobectomie permettrait d'obtenir une meilleure survie, mais le risque d'exacerbation serait moindre en cas de résection limitée [264]. Une étude rétrospective cas ( $n = 12$ )/témoins ( $n = 16$ ) suggère que l'utilisation d'un antifibrosant comme la pirféridone pourrait réduire le risque d'exacerbation postopératoire chez des malades atteints de FPI [265]. Chez les malades inopérables, une étude rétrospective a suggéré la faisabilité de la radiothérapie stéréotaxique avec un risque accru de pneumopathie radique de grade 3 et 4, mais avec un contrôle de la maladie équivalent et une survie similaire [266]. Dans

les cancers localement avancés, il n'y a pas de données disponibles, mais la radiothérapie conventionnelle est déconseillée [267] ; ces malades sont pris en charge comme des cancers étendus. Dans les cancers étendus, la recherche d'une addiction oncogénique (mutation d'*EGFR* et réarrangement de *ALK*) doit être réalisée, mais la fréquence du tabagisme chez les malades atteints de FPI rend rare la fréquence de détection de ces anomalies [268–271]. Par ailleurs, la présence d'une PID est associée à un risque multiplié par 2 ou 3 de pneumopathie secondaire aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'*EGFR* [272], avec un risque particulier associé au gefitinib (OR 2,20 [1,03–4,70]) [273]. En l'absence d'addiction oncogénique et chez les malades éligibles à une chimiothérapie, un doublet à base de platine peut être proposé. Cette proposition repose sur des données issues d'études de cohortes rétrospectives et reposant pour la plupart sur l'association carboplatine/paclitaxel [274–279] ; l'utilisation du bevacizumab chez quelques malades n'a pas posé de problème particulier [278]. Il existe très peu de données concernant le risque d'exacerbations en fonction des traitements utilisés [280], les résultats de chimiothérapies de deuxième ligne [279] et l'immunothérapie en cas de FPI. Tous ces éléments soulignent l'importance de l'orientation des malades atteints de FPI et de cancer bronchique vers des centres experts. La prise en charge palliative est souvent le seul recours possible.

La prise en charge des cancers bronchiques à petites cellules repose sur l'association carboplatine/étoposide, y compris dans les formes localisées au thorax, qui en cas de FPI ne peuvent pas bénéficier d'une radiothérapie thoracique [281–285].

**Recommandation 62**

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

**Recommandation 63**

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

**Recommandation 64**

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

**Recommandation 65**

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

**Autres comorbidités**

La fréquence élevée des autres comorbidités associées à la FPI a été récemment confirmée par une revue systématique de la littérature [286]. Les maladies cardiovasculaires sont les comorbidités les plus fréquentes : leur incidence augmente avec l'ancienneté de la FPI et elles sont associées à un risque accru de mortalité [287,288]. Par exemple, dans le registre allemand INSIGHTS, on retrouvait à l'inclusion une hypertension artérielle, une coronaropathie et une sténose carotidienne et/ou un accident vasculaire cérébral dans environ 54 %, 25 % et 8 % des cas, respectivement [97]. Le diabète est présent chez 10 % à 20 % des patients environ et il est de mauvais pronostic [288]. Le risque thrombo-embolique est significativement augmenté et semble plutôt associé à une FPI évoluée à pronostic défavorable [289]. Selon une étude observationnelle ayant comparé près de 9300 patients atteints de FPI à des témoins appariés pour l'âge et le sexe, le risque relatif est de 15,5 en ce qui concerne l'HP, 7 environ pour l'embolie pulmonaire et l'emphysème, 5,2 pour la bronchopneumopathie chronique, 3,8 pour l'insuffisance cardiaque, 3,6 pour le SAOS, 2,4 pour le RGO, 2,1 pour l'infarctus du myocarde et 1,7 pour la thrombose veineuse profonde [290].

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

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

**Recommandation 66**

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

**Remerciements**

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

**Déclaration de liens d'intérêts**

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

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

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

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

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

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

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

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

Jean-Charles Dalphin : au cours des 5 dernières années, J.-C. Dalphin a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès, actions de formation, conseil et participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Boehringer Ingelheim et Roche.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Benoît Wallaert, Bruno Philippe et Bruno Trumbic déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Annexe. Matériel complémentaire

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

## References

- [1] Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21:355–61.
- [2] Hopkins RB, Burke N, Fell C, et al. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J* 2016;48:187–95.
- [3] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
- [4] Cottin V, Crestani B, Valeyre D, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir* 2013;30:879–902.
- [5] Haute Autorité de santé. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Saint-Denis: HAS; 2010.

- [6] Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980–5.
- [7] Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *Br Med J* 1990;301:1015–7.
- [8] Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1548–52.
- [9] Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–42.
- [10] Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1172–8.
- [11] King Jr TE, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171–81.
- [12] Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2012;40:519–21.
- [13] Sellares J, Hernandez-Gonzalez F, Lucena CM, et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine* 2016;95:e2573.
- [14] Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Inter-observer variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013;266:936–44.
- [15] Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N, et al. Inter-observer agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 2016;71:45–51.
- [16] Raghu G, Lynch D, Godwin JD, 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* 2014;2:277–84.
- [17] Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78–85.
- [18] Cottin V, Capron F, Grenier P, et al. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Classification de Consensus international multidisciplinaire de l’American Thoracic Society et de l’European Respiratory Society, principales entités anatomo-cliniques, et conduite du diagnostic. *Rev Mal Respir* 2004;21:299–318.
- [19] Chung JH, Chawla A, Peljto AL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015;147:450–9.
- [20] Gruden JF. CT in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and beyond. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:495–507.
- [21] Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, et al. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1161–7.
- [22] Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, et al. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997–2008. *Eur Respir J* 2016;48:1453–61, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00378-2016> [Epub 2016 Sep 22].
- [23] Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009;78:203–8.
- [24] Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, et al. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1828–38.
- [25] Ganganah O, Guo SL, Chiniah M, et al. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016;21:834–41.
- [26] Poletti V, Benzaquen S. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease. A new star in the horizon. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:178–81.
- [27] Gershman E, Fruchter O, Benjamin F, et al. Safety of cryo-transbronchial biopsy in diffuse lung diseases: analysis of three hundred cases. *Respiration* 2015;90:40–6.
- [28] Poletti V, Casoni GL, Gurioli C, et al. Lung cryobiopsies: a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? *Respirology* 2014;19:645–54.
- [29] Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745–52, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201504-0711OC>.
- [30] American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304 [This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001].
- [31] Morell F, Villar A, Montero MA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2013;1:685–94.
- [32] Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary sarcoidosis: differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR* 2014;35:47–58.
- [33] Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, et al. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? *Eur Respir Rev* 2014;23:308–19.
- [34] Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705–11.
- [35] Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing *formes frustes* of connective tissue disease? *Eur Respir J* 2006;28:893–6.
- [36] Lega JC, Reynaud Q, Belot A, et al. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 2015;24:216–38.
- [37] Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med* 2008;102:1392–8.
- [38] Kang BH, Park JK, Roh JH, et al. Clinical significance of serum auto-antibodies in idiopathic interstitial pneumonia. *J Korean Med Sci* 2013;28:731–7.
- [39] Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, et al. Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2014;9:e94775.
- [40] Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:181–200.
- [41] Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;307:L681–91.
- [42] Jenkins RG, Simpson JK, Saini G, et al. Longitudinal change in collagen degradation biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the prospective, multicenter PRO-FILE study. *Lancet Respir Med* 2015;3:462–72.
- [43] Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility

- of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004–14.
- [44] Ohshimo S, Bonella F, Cui A, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1043–7.
- [45] Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, et al. Fibroses pulmonaires familiales. *Rev Mal Respir* 2015;32:413–34.
- [46] Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1146–52.
- [47] Lee HY, Seo JB, Steele MP, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2012;142:1577–83.
- [48] Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest* 2005;127:2034–41.
- [49] Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016;48:1710–20.
- [50] Borie R, Tabeze L, Thabut G, et al. Prevalence and characteristics of *TERT* and *TERC* mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:1721–31.
- [51] Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (*TERT*) mutations. *PLoS One* 2010;5:e10680.
- [52] Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:729–37.
- [53] Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:538–46.
- [54] van Moorsel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1419–25.
- [55] Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Yilmaz C, et al. Subclinical lung disease, macrocytosis, and premature graying in kindreds with telomerase (*TERT*) mutations. *Chest* 2011;140:753–63.
- [56] Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med* 2014;2:557–65.
- [57] Garcia CK. Running short on time: lung transplant evaluation for telomere-related pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;147:1450–2.
- [58] Walsh SL, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4:557–65.
- [59] Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:842–7.
- [60] Wells AU. Any fool can make a rule and any fool will mind it. *BMC Med* 2016;14:23.
- [61] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733–48.
- [62] Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: a review. *Respirology* 2016;21:51–6.
- [63] Ley B, Collard HR, King Jr TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431–40.
- [64] du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1382–9.
- [65] du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1231–7.
- [66] du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:459–66.
- [67] Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;156:684–91.
- [68] Ley B, Bradford WZ, Weycker D, et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1374–81.
- [69] Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: gender-age-physiology index stage for predicting future lung function decline. *Chest* 2016;148:88–95.
- [70] Ley B, Elicker BM, Hartman TE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: CT and risk of death. *Radiology* 2014;273:570–9.
- [71] Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:962–9.
- [72] Schmidt SL, Tayob N, Han MK, et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest* 2014;145:579–85.
- [73] Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:830–6.
- [74] Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2012;67:407–11.
- [75] 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;68:309–10.
- [76] Aguilaniu B. EFX et pneumopathies interstitielles diffuses : qu'en attendre et quelle place dans la prise en charge ? *Lett Pneumol* 2016;19:17–20.
- [77] Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease – mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis* 2010;7:101–11.
- [78] Carter NJ. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs* 2011;71:1721–32.
- [79] Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1061–9.
- [80] Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–7.
- [81] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–9.
- [82] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760–9.
- [83] King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083–92.
- [84] Vancheri C, du Bois RM. A progression-free end-point for idiopathic pulmonary fibrosis trials: lessons from cancer. *Eur Respir J* 2013;41:262–9.
- [85] Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003134.

- [86] Lederer DJ, Bradford WZ, Fagan EA, et al. Sensitivity analyses of the change in FVC in a Phase 3 trial of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;148:196–201.
- [87] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243–53.
- [88] Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, et al. Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone. *Respirology* 2014;19:239–45.
- [89] Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, et al. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 2014;83:32–8.
- [90] Loeh B, Drakopanagiotakis F, Bandelli GP, et al. Intraindividual response to treatment with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:110–3.
- [91] Harari S, Caminati A, Albera C, et al. Efficacy of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: an Italian real life study. *Respir Med* 2015;109:904–13.
- [92] Oltmanns U, Kahn N, Palmowski K, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a German tertiary referral center for interstitial lung diseases. *Respiration* 2014;88:199–207.
- [93] Kreuter M. Pirfenidone: an update on clinical trial data and insights from everyday practice. *Eur Respir Rev* 2014;23:111–7.
- [94] Costabel U, Albera C, Bradford WZ, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: an open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:198–205.
- [95] Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2014;19:740–7.
- [96] Jiang C, Huang H, Liu J, et al. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7:e47024.
- [97] Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015;46:186–96.
- [98] Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther* 2014;31:375–91.
- [99] Griminger F, Gunther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1426–33.
- [100] Wollin L, Maillat I, Quesniaux V, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;349:209–20.
- [101] Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1434–45.
- [102] Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E, et al. Antifibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2014;15:157.
- [103] Rangarajan S, Kurundkar A, Kurundkar D, et al. Novel mechanisms for the antifibrotic action of nintedanib. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:51–9.
- [104] Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079–87.
- [105] Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014;108:1023–30.
- [106] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–82.
- [107] Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:178–85.
- [108] Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72:340–6.
- [109] Cottin V. Nintedanib: a new treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Invest* 2015;5:621–32.
- [110] Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, et al. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of  $\leq 50\%$  of predicted value. *Lung* 2016;194:739–43.
- [111] Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med* 2016;113:74–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.001> [Epub 2016 Feb 3].
- [112] Delanote I, Wuyts WA, Yserbyt J, et al. Safety and efficacy of bridging to lung transplantation with antifibrotic drugs in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *BMC Pulm Med* 2016;16:156.
- [113] Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016;48:843–51.
- [114] Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229–42.
- [115] Raghu G, Anstrom KJ, King Jr TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968–77.
- [116] Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1475–82.
- [117] Behr J, Bendstrup E, Crestani B, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:445–53.
- [118] Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, et al. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:209–14.
- [119] Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063–72.
- [120] Winterbauer RH, Hammar SP, Hallman KO, et al. Diffuse interstitial pneumonitis. Clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone/azathioprine. *Am J Med* 1978;65:661–72.
- [121] Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:291–6.
- [122] Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, et al. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280–8.
- [123] Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;125:2169–74.
- [124] Pereira CA, Malheiros T, Coletta EM, et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med* 2006;100:340–7.



- [125] Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, et al. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:995–1002.
- [126] Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475–82.
- [127] Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88–95.
- [128] Kreuter M, Wijnsbeek MS, Vasakova M, et al. Unfavourable effects of medically indicated oral anticoagulants on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;47:1776–84.
- [129] Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12:105–11.
- [130] Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;28:496–504.
- [131] Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:220–5.
- [132] Grgic A, Lausberg H, Heinrich M, et al. Progression of fibrosis in usual interstitial pneumonia: serial evaluation of the native lung after single lung transplantation. *Respiration* 2008;76:139–45.
- [133] Wahidi MM, Ravenel J, Palmer SM, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis in native lungs after single lung transplantation. *Chest* 2002;121:2072–6.
- [134] Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004;350:125–33.
- [135] King Jr TE, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:222–8.
- [136] King Jr TE, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75–81.
- [137] King Jr TE, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:92–9.
- [138] Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Efficacy and safety of macitentan in idiopathic pulmonary fibrosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A3631.
- [139] Raghu G, Behr JB, Egan KK, et al. ARTEMIS-IPF: a placebo-controlled trial of ambrisentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A3632.
- [140] Raghu G, Brown KK, Costabel U, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:948–55.
- [141] Raghu G, Martinez FJ, Brown KK, et al. CC-chemokine ligand 2 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 trial of carlumab. *Eur Respir J* 2015;46:1740–50.
- [142] Raghu G, Brown KK, Collard HR, 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;5:22–32.
- [143] Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1121–8.
- [144] Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc* 2009;41:289–91.
- [145] Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:469–75.
- [146] The International Society for Heart Lung Transplantation. Adult Lung Transplantation Statistics; 2015 <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>.
- [147] Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1–15.
- [148] Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009;151:767–74.
- [149] Chauhan D, Karanam AB, Merlo A, et al. Post-transplant survival in idiopathic pulmonary fibrosis patients concurrently listed for single and double lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:657–60.
- [150] Horton MR, Danoff SK, Lechtzin N. Thalidomide inhibits the intractable cough of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2008;63:749.
- [151] Horton MR, Santopietro V, Mathew L, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:398–406.
- [152] Kilduff CE, Counter MJ, Thomas GA, et al. Effect of acid suppression therapy on gastroesophageal reflux and cough in idiopathic pulmonary fibrosis: an intervention study. *Cough* 2014;10:4.
- [153] Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, et al. Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2015;193:345–54.
- [154] Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2014;88:378–88.
- [155] Kenn K, Gloeckl R, Behr J. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis – a review. *Respiration* 2013;86:89–99.
- [156] Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006322.
- [157] Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest* 1992;102:542–50.
- [158] Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2011;38:987–90.
- [159] Frank RC, Hicks S, Duck AM, et al. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J* 2012;40:269–70.
- [160] Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y, et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med* 2013;107:1241–6.
- [161] Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939–44.
- [162] Kohberg C, Andersen CU, Bendstrup E. Opioids: an unexplored option for treatment of dyspnea in IPF. *Eur Clin Respir J* 2016;3:30629.
- [163] Allen S, Raut S, Woollard J, et al. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med* 2005;19:128–30.
- [164] Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391–8.
- [165] Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report

- of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681–6.
- [166] Holland AE, Hill CJ, Conron M, et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008;63:549–54.
- [167] Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394–9.
- [168] Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009;135:442–7.
- [169] Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, et al. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir Med* 2012;106:429–35.
- [170] Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med* 2014;108:203–10.
- [171] Koza R, Senjyu H, Jenkins SC, et al. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011;81:196–205.
- [172] Huppmann P, Szczepanski B, Boensch M, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:444–53.
- [173] Rammaert B, Leroy S, Cavestri B, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir* 2009;26:275–82.
- [174] Taillé C. Où meurent les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique ? *Info Respir* 2015;127:26.
- [175] Ahmadi Z, Wysham NG, Lundstrom S, et al. End-of-life care in oxygen-dependent ILD compared with lung cancer: a national population-based study. *Thorax* 2016;71:510–6.
- [176] Bajwah S, Ross JR, Wells AU, et al. Palliative care for patients with advanced fibrotic lung disease: a randomised controlled phase II and feasibility trial of a community case conference intervention. *Thorax* 2015;70:830–9.
- [177] Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:784–93.
- [178] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an International Working Group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265–75.
- [179] Brown AW, Fischer CP, Shlobin OA, et al. Outcomes after hospitalization in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Chest* 2015;147:173–9.
- [180] Luppi F, Cerri S, Taddei S, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review. *Intern Emerg Med* 2015;10:401–11.
- [181] Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* 2014;43:1124–31.
- [182] Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636–43.
- [183] Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: increased survival with gastroesophageal reflux therapy: fact or fallacy? *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1330–2.
- [184] Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V, et al. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses. *Eur Respir J* 2011;38:1487–9.
- [185] Assistance publique–Hôpitaux de Paris. Cyclophosphamide for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP); 2016 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02460588?term=exafip&rank=1>.
- [186] Richeldi L. Time for prevention of idiopathic pulmonary fibrosis exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:S181–5.
- [187] Trudzinski FC, Kaestner F, Schafers HJ, et al. Outcome of patients with interstitial lung disease treated with extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:527–33.
- [188] Blivet S, Philit F, Sab JM, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001;120:209–12.
- [189] Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006;27:143–50.
- [190] Molina-Molina M, Badia JR, Marin-Arguedas A, et al. Outcomes and clinical characteristics of patients with pulmonary fibrosis and respiratory failure admitted to an intensive care unit. A study of 20 cases. *Med Clin* 2003;121:63–7.
- [191] Saydain G, Islam A, Afessa B, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:839–42.
- [192] Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999;54:390–5.
- [193] Stern JB, Mal H, Groussard O, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001;120:213–9.
- [194] Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004;11:117–22.
- [195] Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intens Care Med* 2001;27:1868–74.
- [196] Mollica C, Paone G, Conti V, et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2010;79:209–15.
- [197] Rangappa P, Moran JL. Outcomes of patients admitted to the intensive care unit with idiopathic pulmonary fibrosis. *Crit Care Resusc* 2009;11:102–9.
- [198] Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med* 2008;102:1355–9.
- [199] Rush B, Wiskar K, Berger L, et al. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: a nationwide retrospective cohort analysis. *Respir Med* 2016;111:72–6.
- [200] Gaudry S, Vincent F, Rabbat A, et al. Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:47–53.
- [201] Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Non-invasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010;49:1509–14.
- [202] Mullier A, Cottin V, Richard J-C, et al. Fibrose pulmonaire : dans quels cas et sur quels critères envisager une admission en réanimation ? *Reanimation* 2013:45–53.
- [203] Nathan SD, Cottin V. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Mon* 2012;57:148–60.
- [204] Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715–21.
- [205] Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–52.
- [206] Judge EP, Fabre A, Adamali HI, et al. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;40:93–100.
- [207] Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;102:1305–10.

- [208] Swanson KL, Utz JP, Krowka MJ. Doppler echocardiography – right heart catheterization relationships in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and suspected pulmonary hypertension. *Med Sci Monit* 2008;14:CR177–82.
- [209] Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735–40.
- [210] Devaraj A, Wells AU, Meister MG, et al. The effect of diffuse pulmonary fibrosis on the reliability of CT signs of pulmonary hypertension. *Radiology* 2008;249:1042–9.
- [211] Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744–50.
- [212] Zisman DA, Karlamangla AS, Kawut SM, et al. Validation of a method to screen for pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008;133:640–5.
- [213] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–75.
- [214] Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D109–16.
- [215] Nathan SD, King CS. Treatment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: shortfall in efficacy or trial design? *Drug Des Devel Ther* 2014;8:875–85.
- [216] Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, et al. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102:1015–20.
- [217] Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:208–17.
- [218] Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J* 2015;46:1370–7.
- [219] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900.
- [220] Madden BP, Allenby M, Loke TK, et al. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006;44:372–6.
- [221] Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, et al. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:897–9.
- [222] Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–8.
- [223] Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013;143:1699–708.
- [224] Hooper MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One* 2015;10:e0141911.
- [225] Hooper MM, Halank M, Wilkens H, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J* 2013;41:853–60.
- [226] Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastroesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42:1322–31.
- [227] Noth I, Zangan SM, Soares RV, et al. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;39:344–51.
- [228] Tossier C, Dupin C, Plantier L, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:833–42.
- [229] Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804–8.
- [230] Sweet MP, Patti MG, Leard LE, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1078–84.
- [231] Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011;66:226–31.
- [232] Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010;123:304–11.
- [233] Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:438–46.
- [234] Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390–4.
- [235] Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012;39:242–5.
- [236] Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369–76.
- [237] Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:381–9.
- [238] DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190–200.
- [239] Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, et al. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2014;52:136–43.
- [240] Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136:10–5.
- [241] Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586–93.
- [242] Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–11.
- [243] Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an experimental and clinically relevant phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1606.
- [244] Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:1209–15.
- [245] Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J* 2011;38:176–83.
- [246] Cottin V, Taniguchi H, Richeldi L, et al. Effect of baseline emphysema on reduction in FVC decline with nintedanib in the INPULSIS™ trials. In: 18th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis. 2004.
- [247] Clark M, Cooper B, Singh S, et al. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001;56:482–6.

- [248] Aydogdu M, Ciftci B, Firat Guven S, et al. Assessment of sleep with polysomnography in patients with interstitial lung disease. *Tuberk Toraks* 2006;54:213–21.
- [249] Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2007;185:173–8.
- [250] Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:772–8.
- [251] Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath* 2015;19:385–91.
- [252] Series F, Cormier Y, Lampron N, et al. Increasing the functional residual capacity may reverse obstructive sleep apnea. *Sleep* 1988;11:349–53.
- [253] Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:114–7.
- [254] Société de pneumologie de langue française, Société française d'anesthésie réanimation, Société française de cardiologie SFdMdT, et al. Recommandations pour la pratique clinique. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. *Rev Mal Respir* 2010;27:806–33.
- [255] Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5–8.
- [256] Turner-Warwick ME, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171–80.
- [257] Harris JM, Johnston ID, Rudd R, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer: the BTS study. *Thorax* 2010;65:70–6.
- [258] Ozawa Y, Suda T, Naito T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009;14:723–8.
- [259] Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;147:157–64.
- [260] Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016;11:e0151425.
- [261] Girard N, Marchand-Adam S, Naccache JM, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: a series of 47 Western patients. *J Thorac Oncol* 2014;9:1162–70.
- [262] Oh SY, Kim MY, Kim JE, et al. Evolving early lung cancers detected during follow-up of idiopathic interstitial pneumonia: serial CT features. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:1190–6.
- [263] Fell CD. Idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbidities. *Clin Chest Med* 2012;33:51–7.
- [264] Sato T, Teramukai S, Kondo H, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1604e3–11e3.
- [265] Iwata T, Yoshida S, Nagato K, et al. Experience with perioperative pirfenidone for lung cancer surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Today* 2015;45:1263–70.
- [266] Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, et al. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:116–25.
- [267] Yamaguchi S, Ohguri T, Ide S, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors in patients with subclinical interstitial lung disease: the potential risk of extensive radiation pneumonitis. *Lung Cancer* 2013;82:260–5.
- [268] Sekine A, Tamura K, Satoh H, et al. Prevalence of underlying lung disease in smokers with epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer. *Oncol Rep* 2013;29:2005–10.
- [269] Usui K, Ushijima T, Tanaka Y, et al. The frequency of epidermal growth factor receptor mutation of non-small cell lung cancer according to the underlying pulmonary diseases. *Pulm Med* 2011;2011:290132.
- [270] Fujimoto D, Tomii K, Otsu T, et al. Preexisting interstitial lung disease is inversely correlated to tumor epidermal growth factor receptor mutation in patients with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013;80:159–64.
- [271] Primiani A, Dias-Santagata D, Iafrate AJ, et al. Pulmonary adenocarcinoma mutation profile in smokers with smoking-related interstitial fibrosis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:525–31.
- [272] Qi WX, Sun YJ, Shen Z, et al. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials. *J Chemother* 2015;27:40–51.
- [273] Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, et al. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist* 2015;20:400–10.
- [274] Shukuya T, Ishiwata T, Hara M, et al. Carboplatin plus weekly paclitaxel treatment in non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Anticancer Res* 2010;30:4357–61.
- [275] Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer* 2011;71:70–4.
- [276] Okuda K, Hirose T, Oki Y, et al. Evaluation of the safety and efficacy of combination chemotherapy with vinorelbine and platinum agents for patients with non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Anticancer Res* 2012;32:5475–80.
- [277] Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Efficacy of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013;85:326–31.
- [278] Shimizu R, Fujimoto D, Kato R, et al. The safety and efficacy of paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab for treating patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:1159–66.
- [279] Choi MK, Hong JY, Chang W, et al. Safety and efficacy of gemcitabine or pemetrexed in combination with a platinum in patients with non-small-cell lung cancer and prior interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:1217–25.
- [280] Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:1242–6.
- [281] Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, et al. The feasibility study of carboplatin plus etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol* 2011;6:801–7.
- [282] Yoshida T, Yoh K, Goto K, et al. Safety and efficacy of platinum agents plus etoposide for patients with small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Anticancer Res* 2013;33:1175–9.
- [283] Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Clin Oncol* 2014;19:260–5.
- [284] Miyazaki K, Satoh H, Kurishima K, et al. Interstitial lung disease in patients with small cell lung cancer. *Med Oncol* 2010;27:763–7.
- [285] Togashi Y, Masago K, Handa T, et al. Prognostic significance of preexisting interstitial lung disease in Japanese patients with small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2012;13:304–11.

- [286] Raghu G, Amatto VC, Behr J, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113–30.
- [287] Vancheri C, Cottin V, Kreuter M, et al. IPF, comorbidities and management implications. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015;32:17–23.
- [288] Hyltdgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2014;108:647–53.
- [289] Navaratnam V, Fogarty AW, McKeever T, et al. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *Thorax* 2014;69:207–15.
- [290] Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ* 2012;15:829–35.
- [291] Armanios M, Price C. Telomeres and disease: an overview. *Mutat Res* 2012;730:1–2.
- [292] Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, et al. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor NAF1 predispose to pulmonary fibrosis-emphysema. *Sci Transl Med* 2016;8:351ra107.
- [293] Stuart BD, Choi J, Zaidi S, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet* 2015;47:512–7.
- [294] Kannengiesser C, Borie R, Menard C, et al. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;46:474–85.
- [295] Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006;79:149–54.
- [296] Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, et al. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J* 2007;29:210–4.
- [297] Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest* 2013;144:794–804.
- [298] Dell'Angelica EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, et al. Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta 3A subunit of the AP-3 adaptor. *Mol Cell* 1999;3:11–21.
- [299] Mercier S, Kury S, Shaboodien G, et al. Mutations in FAM111B cause hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contracture, myopathy, and pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2013;93:1100–7.