



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

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



French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. From the National Reference and the Competence centers for rare diseases and the Société de Pneumologie de Langue Française

V. Cottin^{a,*}, B. Crestani^b, D. Valeyre^c, B. Wallaert^d,
J. Cadranel^e, J.C. Dalphin^f, P. Delaval^g,
D. Israel-Biet^h, R. Kesslerⁱ, M. Reynaud-Gaubert^j,
J.F. Cordier^a, B. Aguilaniu^k, B. Bouquillon^l,
P. Carré^m, C. Danelⁿ, J.-B. Faivre^o, G. Ferreti^p,
N. Just^q, S. Kouzan^r, F. Lebargy^s,
S. Marchand Adam^t, B. Philippe^u, G. Prévot^v,
B. Stach^w, F. Thivolet-Béjui^x

^a Inra, UMR754, IFR 128, centre national de référence des maladies pulmonaires rares, centre de compétences de l'hypertension pulmonaire, service de pneumologie, université de Lyon, université Claude-Bernard Lyon 1, hospices civils de Lyon, hôpital Louis-Pradel, 28, rue du Doyen-Lépine, 69000 Lyon, France

^b CHU Bichat, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

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

- ^c Hôpital universitaire Avicenne, hôpital Avicenne, CHU de Bobigny, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France
- ^d Hôpital Albert Calmette, CHU de Lille, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, boulevard du Pr-Jules-Leclerc, 59037 Lille, France
- ^e Hôpital Tenon, CHU Tenon, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France
- ^f Hôpital Jean Minjot, CHU de Besançon, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, 3, boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon, France
- ^g Hôpital Ponchaillou, CHU de Rennes, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France
- ^h Hôpital européen Georges Pompidou, CHU Georges-Pompidou, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France
- ⁱ Hôpital Hautepierre, CHU de Strasbourg, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France
- ^j Hôpital Nord, CHU de Marseille, centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, chemin des Bourrely, 13915 Marseille cedex 20, France
- ^k Clinique du Mail, 43, avenue Marie-Reynoard, 38100 Grenoble, France
- ^l Opened Mind Health, 10, rue de la Poste, 59100 Roubaix, France
- ^m Polyclinique Montréal, BP1014, 11850 Carcassonne, France
- ⁿ Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France
- ^o Hôpital Albert Calmette, boulevard du Pr-Jules-Leclerc, 59037 Lille, France
- ^p Hôpital Albert Michallon, boulevard de la Chantourne, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France
- ^q Centre hospitalier Victor Provo, 11, boulevard Lacordaire, 59056 Roubaix, France
- ^r Centre hospitalier intercommunal Sud-Léman, Valsérine (Saint-Julien-en-Genevois) BP 14110, 74164 Saint-Julien-en-Genevois, France
- ^s Hôpital Maison Blanche, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims, France
- ^t Hôpital Bretonneau, 2, boulevard Tonnelé, 37044 Tours, France
- ^u Centre hospitalier René Dubos, 6, avenue de l'Île-de-France, 95 Pontoise, France
- ^v Hôpital Larrey, 24, chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse, France
- ^w Cabinet médical, 73 bis, avenue Saint-Roch, résidence Saint-Michel, 59300 Valenciennes, France
- ^x Centre de biologie et pathologie est, hôpital Louis Pradel, 28, avenue Doyen-Lépine, 69677 Lyon, France

Reçu le 28 juin 2013 ; accepté le 1^{er} septembre 2013

Disponible sur Internet le 25 octobre 2013

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 Etats-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 8,8/100 000 par an en France, 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 de 9 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 [2], 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, réalisé par le centre de référence et les centres de compétences, a pour objectif de proposer aux pneumologues un document synthétisant les données actuellement disponibles, et de 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.

Méthodes

Responsabilité des groupes

Ce document rédigé par des spécialistes français de la FPI est une synthèse pratique des recommandations internationales

sur le diagnostic et la prise en charge de la FPI publiées en 2011, complétée d'une 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.

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

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.

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 3 pneumologues exerçant en CHU (à l'exclusion des centres de compétences), 3 pneumologues exerçant en centre hospitalier général, 3 pneumologues exerçant en secteur privé, 2 radiologues spécialisés, et 2 anatomo-pathologistes 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 comité de lecture. 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 groupe de lecture si elle a obtenu l'approbation d'au moins 80% des membres du groupe de rédaction [3]. 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 groupe de lecture pouvaient ne répondre qu'aux parties du questionnaire qui relevaient de leur compétence.

Composition des groupes

Groupe de pilotage : V. Cottin (Lyon), B. Crestani (Paris), D. Valeyre (Bobigny), B. Wallaert (Lille), J.F. Cordier (Lyon).

Groupe de rédaction : élargi aux autres responsables des centres de compétences des maladies pulmonaires rares : V. Cottin (Lyon), B. Crestani (Paris), D. Valeyre (Bobigny), B. Wallaert (Lille), J.F. Cordier (Lyon), J. Cadranet (Paris), J.C. Dalphin (Besançon), P. Delaval (Rennes), D. Israel-Biet (Paris), R. Kessler (Strasbourg), M. Reynaud-Gaubert (Marseille).

Groupe de relecture : élargi aux médecins ci dessous.

Pneumologues libéraux :

- Dr Philippe Carré (Carcassonne) ;

- Dr Bruno Stach (Valenciennes) ;
- Dr Bernard Aguilaniu (Grenoble).

Pneumologues de centres hospitaliers généraux :

- Dr Nicolas Just (Roubaix) ;
- Dr Serge Kouzan (Saint-Julien en Genevois) ;
- Dr Bruno Philippe (Pontoise).

Pneumologues de centres hospitaliers universitaires :

- Pr François Lebargy (Reims) ;
- Pr Sylvain Marchand Adam (Tours) ;
- Dr Grégoire Prévot (Toulouse).

Radiologues :

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

(Anatomo)-pathologistes :

- Dr Claire Danel (Paris)
- Pr Françoise Thivolet (Lyon)

Étapes d'établissement des recommandations

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

- 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 groupe de lecture ($\geq 90\%$ des réponses du groupe de lecture dans l'intervalle [5–9]) [3].

Les recommandations ont été formulées de la façon suivante :

- « Il est recommandé de » signifie que la mesure doit être appliquée chez la majorité des patients (exemple d'un traitement d'efficacité établie) ;
- « il est proposé de » signifie que la mesure peut être appliquée chez une partie des patients (exemple d'un traitement d'efficacité très vraisemblable) ;
- « il est possible » signifie que la mesure peut être appliquée chez certains patients sans que les données disponibles ne permettent plus de se prononcer (exemple d'un traitement d'efficacité incertaine) ;
- « 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).

Tableau 1 Diagnostic de la FPI : critères tomodensitométriques idiopathique.

Présence de critères de l'aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC)		Signes tomodensitométriques incompatibles avec un aspect de PIC (un 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 péri-bronchovasculaire
Rayon de miel avec ou sans bronchectasies de traction	Absence de signes incompatibles avec aspect de PIC (voir ci-contre)	Opacités en verre dépoli plus étendues que les réticulations
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

La méthodologie des recommandations a été approuvée par le conseil scientifique de la SPLF le 10/1/2013. Le texte des recommandations a été approuvé par le conseil scientifique de la SPLF le 12/06/2013.

Un soutien logistique a été apporté par OpenedMind Health, avec un soutien financier de la Fondation partenariale Lyon 1 (<http://www.lyon1fondation.org/>).

Les déclarations d'intérêts des experts des différents groupes sont mentionnées à la fin du présent document.

Diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique

La FPI est une PID fibrosante de cause inconnue, associée à un aspect histopathologique et/ou radiologique de pneumopathie interstitielle commune (PIC) selon la terminologie anglo-américaine, ou *usual interstitial pneumonia* : UIP [2]. En l'absence de biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, le diagnostic peut être retenu en présence d'une PID idiopathique (en l'absence de manifestation extra-respiratoire associée et de contexte étiologique), si le scanner thoracique de haute résolution montre un aspect de PIC (certaine) (Fig. 1) (Tableau 1). Lorsqu'une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale 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 2). 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.

La FPI débute majoritairement entre 60 et 70 ans, avec une légère prédominance masculine [4–7]. Les signes cliniques de la FPI ne sont pas spécifiques, et le diagnostic est souvent porté (trop) tardivement. Le tableau initial associe

Tableau 2 Diagnostic de synthèse.

Aspect tomodensitométrique	Aspect histopathologique
<i>FPI certaine</i> PIC certaine	Pas de biopsie PIC certaine PIC probable PIC possible Fibrose inclassable
PIC possible	PIC certaine PIC probable
<i>FPI probable</i> PIC possible	PIC possible Fibrose inclassable
<i>FPI possible</i> Non compatible avec PIC	PIC certaine
<i>Incompatible avec une FPI</i> PIC certaine PIC possible	Non PIC Non PIC
Non compatible avec PIC	PIC probable PIC possible Fibrose inclassable Non PIC

Dans certains cas, le scanner thoracique montre 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 pour des raisons diverses, refus du patient) ; il n'est alors pas possible de porter le diagnostic de FPI selon les recommandations internationales [2].

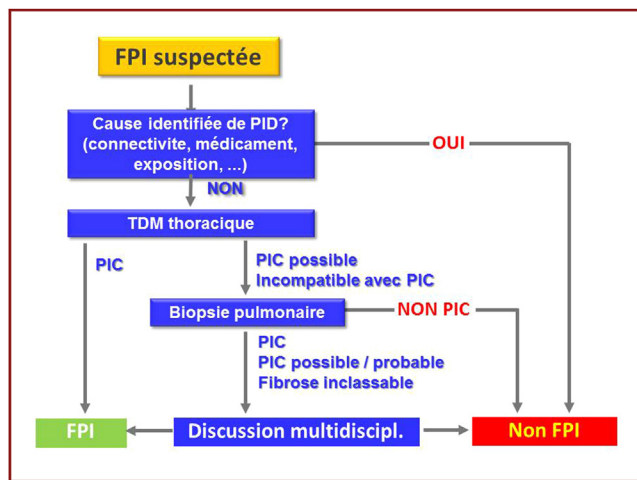


Figure 1. Algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique. FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC, pneumopathie interstitielle commune ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse, TDM, tomodensitométrie.

une dyspnée d'effort, d'installation progressive, une toux non productive ; les râles crépitants secs bilatéraux (reproduisant le bruit du « velcro », râles velcro) sont constants et précoces [2,8–10]. 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 vers l'insuffisance respiratoire chronique restrictive et le décès. Une hypertension pulmonaire précapillaire est souvent présente à un stade avancé, notamment en cas d'emphysème associé. La présence d'un aspect de PIC, radiologique et/ou histologique, est indispensable pour que le diagnostic de FPI puisse être posé.

Quelles sont les principales causes de pneumopathie interstitielle diffuse à rechercher cliniquement chez un patient chez lequel une FPI est suspectée ?

Le diagnostic de FPI est un diagnostic qui nécessite l'exclusion des autres PID [11]. Celles-ci comprennent principalement les pneumopathies interstitielles :

- de cause connue : antigène organique inhalé responsable de pneumopathie d'hypersensibilité, médicaments (voir www.pneumotox.com), agent minéral responsable de pneumoconiose (silice, amiante), cancer primitif ou secondaire, œdème pulmonaire lésionnel ou hémodynamique ;
- de cause inconnue mais survenant dans un contexte défini :
 - d'une connectivite ou autre maladie systémique, en particulier la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodémie systémique,
 - d'une sarcoïdose,
 - d'une PID bien définie comme une lymphangioléiomyomatose, une granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans ou une pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles.

Ces différentes affections peuvent le plus souvent être évoquées sur les données de l'interrogatoire et de l'imagerie, et posent assez peu de difficultés de diagnostic différentiel avec la FPI, à l'exception de l'asbestose pulmonaire, et de formes chroniques de pneumopathie d'hypersensibilité (notamment aviaires), dont la présentation est parfois comparable à celle de la FPI. Des questionnaires standardisés sont utiles pour identifier une cause professionnelle (amiante) ou une exposition à un antigène organique. Les causes infectieuses (*Mycoplasma pneumoniae*, virus, *Pneumocystis jiroveci*) sont plutôt responsables de PID aigus. L'identification éventuelle d'une cause 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 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) et les formes inclassables de PID idiopathique.

- 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 organique inhalé, à des agents minéraux, une connectivite, ou un contexte de cancer.

Quels examens biologiques prescrire chez un patient chez lequel une FPI est suspectée ?

Une pneumopathie interstitielle diffuse réalisant un aspect radiologique et/ou histopathologique compatible avec une pneumopathie interstitielle commune (PIC) [12] peut être la manifestation clinique inaugurale d'une connectivite [13]. Lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, il convient donc de rechercher une connectivite par la recherche systématique de signes extra-respiratoires et de marqueurs biologiques. Cette recherche est d'autant plus importante 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 anti-nucléaires, anticorps anti-peptides cycliques citrullinés et facteur rhumatoïde. En fonction de l'orientation clinique, ou s'il existe des anticorps anti-nucléaires, 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 (anti-centromères, anti-topoisomérase), aux myopathies inflammatoires (anticorps anti-Mi-2, anti-U3RNP, anti-ARNt-synthétases, créatine phosphokinase par exemple), et aux thyroïdites (anticorps anti-thyroïde). L'existence d'un auto-anticorps sans manifestation extra-respiratoire est possible au cours de la FPI comme dans la population générale (anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde notamment). Les anticorps anti-ARNt-synthétase comportent les anticorps anti-histidyl-ARNt-synthétase (Jo1), anti-alanyl-ARNt-synthétase

(PL12), anti-thréonyl-ARNt-synthétase (PL7), anti-isoleucyl-ARNt-synthétase (OJ), anti-glycyl-ARNt-synthétase (EJ), anti-phénylalaninyl-ARNt-synthétase (Zo), anti-tyrosyl-ARNt-synthétase (Ha), anti-asparaginyl-ARNt-synthétase (KS), et anti-glutaminyl-ARNt-synthétase (JS). L'apparition au cours de l'évolution de signes, symptômes ou anomalies sérologiques évocateurs d'une connectivite peut conduire à remettre en cause le diagnostic de FPI. Le bilan biologique comporte également des éléments destinés à détecter un syndrome inflammatoire ou une atteinte extra-respiratoire : numération formule sanguine, protéine C-réactive, créatininémie, transaminases, gamma-glutamyltransférase, et phosphatases alcalines. La recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (caractéristiques des vascularites) est proposée par certains [14]. La recherche de précipitines est justifiée s'il existe une exposition à des antigènes organiques ou une suspicion de pneumopathie d'hypersensibilité. La recherche d'agents infectieux notamment par lavage broncho-alvéolaire est justifiée en cas de doute pour une infection. La recherche d'une pathologie lymphoproliférative (électrophorèse et immunoelectrophorèse des protéines, immunofixation urinaire, cryoglobulinémie) est justifiée en cas de présentation faisant suspecter une PID autre qu'une FPI.

- Il est recommandé de rechercher des signes biologiques de connectivite lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté.
- Il est proposé de réaliser un bilan biologique lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, comportant : numération formule sanguine, protéine C-réactive, créatininémie, transaminases, gamma-glutamyltransférase, phosphatases alcalines, anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, facteur rhumatoïde, et selon l'orientation clinique ou en cas de détection d'anticorps anti-nucléaires, anticorps spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren (anti-SSA, anti-SSB), de la sclérodémie systémique (anti-centromères, anti-topoisomérase-1, anti-U3RNP), anticorps anti-synthétases, anticorps anti-thyroïde, créatine phosphokinase, et électrophorèse des protéines sanguines.

Faut-il réaliser un lavage broncho-alvéolaire chez un patient chez lequel une FPI est suspectée ?

Le lavage broncho-alvéolaire montre au cours de la FPI une hypercellularité avec augmentation des polynucléaires neutrophiles, fréquemment une augmentation moindre des polynucléaires éosinophiles. Une augmentation des lymphocytes fait évoquer un autre diagnostic que celui de FPI [15], en particulier une forme chronique de pneumopathie d'hypersensibilité [16], une PINS (qui doit faire rechercher une connectivite), ou une sarcoïdose. L'apport diagnostique du lavage broncho-alvéolaire est surtout important lorsque la présentation radiologique n'est pas typique de PIC, et notamment si une pneumopathie d'hypersensibilité

chronique est envisagée [2]. Un pourcentage de lymphocytes supérieur à 30% n'est pas en faveur d'une FPI [16].

- Il est proposé de réaliser un lavage broncho-alvéolaire lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, surtout si l'aspect radiologique n'est pas typique de PIC.

Quand faut-il faire une enquête génétique chez un patient chez lequel une FPI est suspectée ?

Des formes familiales de FPI, affectant moins de 5% des patients ont été décrites [17–20]. Lorsqu'il existe plusieurs cas de PID dans une famille, ces cas peuvent être d'expression radiologique et histologique différente au sein d'une même famille et peuvent survenir à des âges différents (il peut s'agir par exemple d'une FPI chez un patient et d'une PINS idiopathique chez un autre patient de la même famille). La probabilité d'une cause génétique semble plus élevée chez les sujets les plus jeunes (moins de 50 ans en particulier).

Le mode le plus probable de transmission génétique de la FPI dans ces cas familiaux serait autosomique dominant avec pénétrance variable [18,19,21–23]. Des mutations rares ont été identifiées chez une minorité de patients atteints d'une forme familiale de FPI ; en revanche, aucun facteur génétique constamment associé aux FPI sporadiques n'a été identifié.

Des mutations des gènes *hTERT* and *hTERC*, codant respectivement pour la *telomerase reverse transcriptase* et le composant ARN de la télomérase, ont été impliquées dans certaines formes familiales de FPI [24]. Ces mutations sont observées dans 15 à 20% des formes familiales de FPI. Certains éléments chez le patient (ou un apparenté au premier degré) pourraient orienter vers une dyskératose congénitale caractérisée par une mutation des gènes du complexe de la télomérase : macrocytose, anémie réfractaire due à une érythroblastopénie, cirrhose hépatique cryptogénique, anomalies de la pigmentation cutanée, anomalies des muqueuses telles qu'une leucoplakie du bord de la langue, ou une leucotrichie (blanchissement prématuré des cheveux) [25].

Des mutations des gènes de la protéine C du surfactant (*SFTPC*) [26–28] et d'autres mutations moins fréquentes (*SFTPA2* codant pour la protéine A2 du surfactant par exemple) ont également été associées à certaines formes familiales de FPI.

Quelles explorations fonctionnelles respiratoires faut-il pratiquer lors du diagnostic de la FPI ?

Les explorations fonctionnelles respiratoires permettent de mesurer le retentissement fonctionnel de la maladie.

Elles montrent au repos :

- un trouble ventilatoire restrictif (diminution de la capacité vitale et de la capacité pulmonaire totale) ;

- 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 (anomalies hépatiques, cutanéomuqueuses, hématologiques).
- Chez un patient présentant une FPI dans un contexte familial, il est proposé d'adresser le patient en consultation spécialisée de génétique pour réaliser un arbre généalogique et une analyse génétique moléculaire concernant actuellement essentiellement les gènes du complexe de la télomérase et le gène codant pour la protéine C du surfactant.

- une diminution précoce de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) et du coefficient de transfert (DLco/VA) ; c'est souvent la seule anomalie détectée lors du diagnostic dans les formes précoces de la FPI ;
- une gazométrie artérielle de repos habituellement normale, ou montrant une hypoxémie (augmentation du gradient alvéolo-artériel d'oxygène en air).

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

- la recherche d'une hypoxémie à l'exercice, souvent absente au repos, et pouvant être la seule anomalie fonctionnelle respiratoire présente initialement ;
- la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes ;
- la diminution de la saturation percutanée en oxygène à l'exercice, notamment au test de marche de 6 minutes ;
- la diminution de la consommation maximale d'oxygène et de la puissance maximale à l'exercice.

Dans les essais thérapeutiques comme lors du suivi des patients atteints de FPI, la capacité vitale forcée (CVF) est fréquemment utilisée car sa mesure est reproductible et sa diminution est liée au pronostic [29–32]. L'exploration à l'exercice peut être utile notamment en cas de dyspnée mal expliquée ou si une réhabilitation respiratoire est envisagée.

- Il est recommandé d'évaluer la CVF et la DLco chez un patient présentant une FPI au diagnostic. 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.

Dans quels cas le scanner thoracique de haute résolution permet-il de poser le diagnostic de FPI sans biopsie pulmonaire ?

La tomodensitométrie thoracique en coupes millimétriques est indispensable au diagnostic de FPI. Dans environ 50% des cas, la tomodensitométrie thoracique [2,33] montre



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).

un aspect caractéristique réalisant un aspect de PIC/UIP (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 vidéo-chirurgicale. Parfois la tomodensitométrie montre des aspects incompatibles avec une PIC (Fig. 4). Les critères de PIC certaine ou possible au scanner thoracique sont indiqués dans le Tableau 2. Un aspect en rayon de miel est nécessaire pour retenir un aspect de PIC certaine au scanner thoracique. La méthode de réalisation du scanner thoracique figure dans le Tableau 3.

Chez quels patients faut-il envisager une biopsie pulmonaire chirurgicale pour le diagnostic de FPI ?

Le diagnostic de FPI peut être porté en présence d'une présentation radiologique de PIC et/ou d'un aspect histopathologique de PIC et dans un contexte idiopathique. Lorsque l'aspect radiologique n'est pas typique de PIC, le diagnostic de FPI n'est certain que si la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale met en évidence un aspect histologique de PIC (Tableaux 4 et 5) selon une combinaison de l'aspect radiologique et de l'aspect histologique [2].

La décision de proposer une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale est laissée à l'appréciation du clinicien à l'issue de la discussion multidisciplinaire, en tenant compte notamment de l'évaluation du risque éventuel de la biopsie, de l'âge, de l'existence de comorbidités, du stade, de l'exploration fonctionnelle respiratoire, et de l'évolutivité de la pneumopathie interstitielle. La biopsie pulmonaire, lorsqu'elle est pratiquée, doit être réalisée et analysée par une équipe expérimentée (pneumologue, chirurgien thoracique, pathologiste). Le site de la biopsie est discuté au préalable avec le chirurgien. La biopsie peut confirmer le diagnostic de FPI ou mettre en évidence d'autres

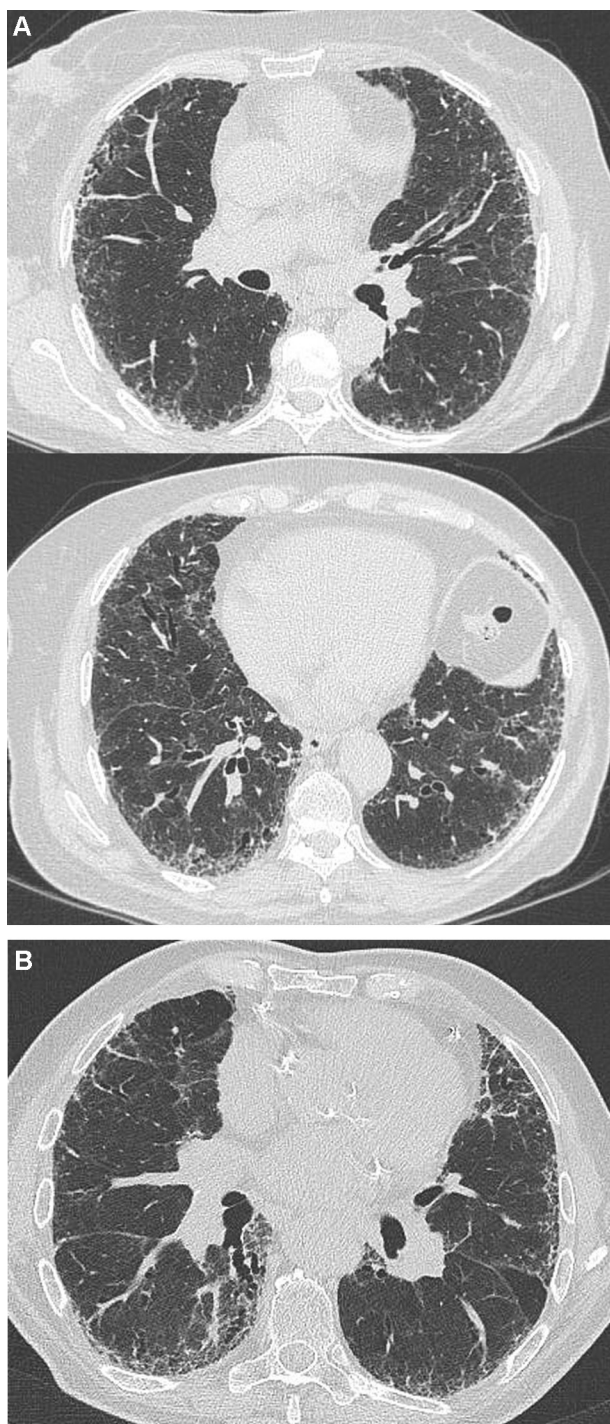


Figure 3. Aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune possible, comportant des opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale, des bronchectasies par traction, en l'absence de signe incompatible avec ce diagnostic, mais sans aspect en rayon de miel (A, homme de 71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

affections, par exemple un aspect de PINS ou de pneumopathie d'hypersensibilité. Dans certains cas, le scanner thoracique 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,

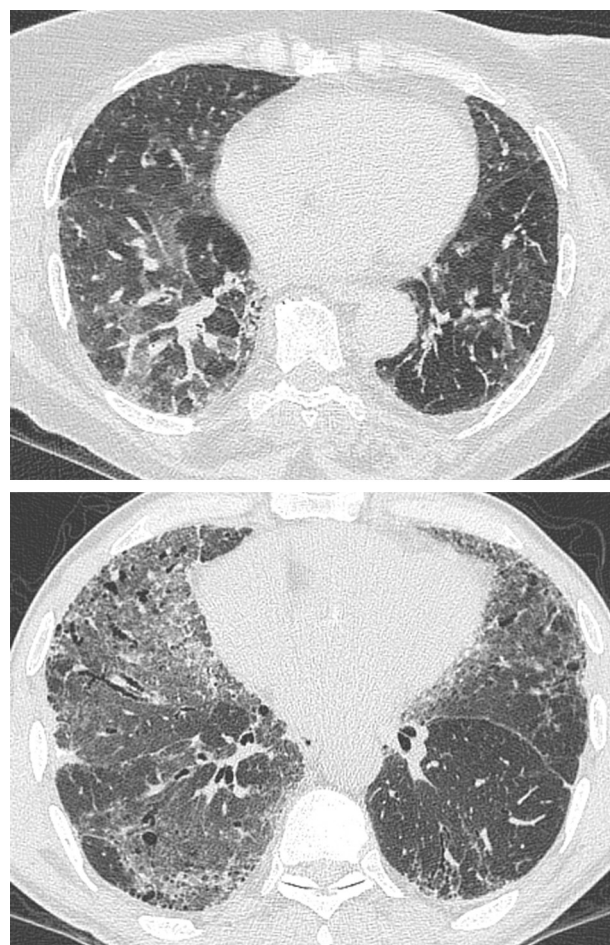


Figure 4. Exemples d'aspects tomodensitométriques non compatibles avec une pneumopathie interstitielle commune. Haut : hyperdensité en verre dépoli réalisant un aspect en mosaïque et micronodules centrolobulaires au cours d'une pneumopathie d'hypersensibilité aviaire ; Bas : hyperdensité en verre dépoli,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

- Il est recommandé de considérer un aspect tomodensitométrique typique de pneumopathie interstitielle commune, incluant notamment un aspect en rayon de miel (Tableau 2), comme suffisant pour établir le diagnostic de FPI, après élimination des autres causes de pneumopathie interstitielle diffuse.

biopsie non proposée, refus du patient) ; il n'est alors pas possible de porter le diagnostic de FPI selon les recommandations internationales [2].

Quelles sont les places et modalités de la discussion multidisciplinaire pour le diagnostic de la FPI ?

Le diagnostic de FPI est le résultat d'une synthèse des aspects clinique, radiologique, fonctionnel respiratoire, et éventuellement histopathologique, et est porté à l'occasion d'une discussion multidisciplinaire. La discussion

Tableau 3 Méthode de réalisation du scanner thoracique.**Nécessaires**

Sans injection de produit de contraste
 Coupes en apnée inspiratoire
 Coupes axiales contiguës ou non reconstruites à ≤ 2 cm d'intervalle
 Épaisseur de coupe ≤ 2 mm
 champ de reconstruction focalisé sur les poumons
 Acquisition respectant les normes européennes d'irradiation
 archivage des acquisitions en coupes fines sur CD/DVD pour relecture ultérieure

Optionnels

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

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

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

Tableau 4 Indications et technique de la biopsie pulmonaire en cas de suspicion de FPI.**Indication**

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

Lieu

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

Technique

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

Prélèvements

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

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

^b Pour obtenir une biopsie de taille suffisante.

^c Les lésions peuvent différer selon les lobes.

multidisciplinaire est réalisée idéalement en centre spécialisé notamment pour les cas difficiles (centre de référence ou centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, ou service de pneumologie expérimenté dans les PID), si possible en présence de chacun des spécialistes

- Il est recommandé d'envisager une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale chez les patients chez lesquels le diagnostic de FPI est suspecté, en l'absence d'un aspect typique de pneumopathie interstitielle commune sur le scanner thoracique de haute résolution. La décision de proposer une biopsie est prise dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire après évaluation du risque opératoire, en tenant compte notamment de l'évaluation du risque éventuel de la biopsie, notamment selon l'âge, l'existence de comorbidités et l'évolutivité de la pneumopathie interstitielle.

concernés expérimentés dans le domaine des PID. Elle intègre l'ensemble des données cliniques, fonctionnelles, tomodensitométriques, biologiques, et si disponibles histologiques, et peut utiliser une fiche de synthèse (**Annexe 1**, disponible en ligne sur le site de la revue ou sur le site de la société de pneumologie de langue française : <http://www.splf.org/s/spip.php?article2225>). Dans une étude, un retard à la prise en charge dans un centre expérimenté dans les PID a été associé à une moindre survie [34].

- Il est recommandé que le diagnostic définitif de FPI intègre l'évaluation clinique, la description tomodensitométrique, et, lorsqu'il est disponible, l'aspect histopathologique pulmonaire (**Tableau 1**), au cours d'une discussion multidisciplinaire qui fait intervenir pneumologues, radiologues et pathologistes expérimentés dans le domaine des pneumopathies interstitielles diffuses.
- Il est recommandé que les cas difficiles soient adressés, selon leur proximité, au centre de référence, à un centre de compétences, ou à un service de pneumologie spécialisé dans les PID.

Comment peut-on évaluer le pronostic de la FPI ?

Les données disponibles suggèrent que les éléments suivants sont associés à une augmentation de la mortalité [35] :

- facteurs démographiques : âge, sexe ;
- 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 6 minutes en air ambiant, étendue de l'aspect en rayon de miel sur le scanner thoracique de haute résolution, hypertension pulmonaire 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 ou relative en 6 mois [30], diminution de la DLco de plus de 15 % en valeur absolue ou relative en 6 mois, diminution de la distance parcourue durant le test de marche de plus de 50 m [36], aggravation de la fibrose sur le scanner thoracique de haute résolution ;

Tableau 5 Diagnostic de la FPI : critères histopathologiques de pneumopathie interstitielle commune (PIC).

PIC certaine (présence des 4 critères)	PIC probable (présence des 3 critères)	PIC possible (présence des 3 critères)	Anomalies histopathologiques excluant le diagnostic de PIC (au moins un des 6 critères ci-dessus)
Fibrose mar- quée/remodelage architectural, ± rayon de miel de distribution sous- pleurale/paraseptale prédominante	Fibrose mar- quée/remodelage architectu- ral, ± rayon de miel	Fibrose parenchymateuse disséminée ou diffuse, avec ou sans inflammation interstitielle	Membranes hyalines
Atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose	Absence soit d'atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose, soit de foyers fibroblastiques (mais pas absence des 2 critères)	Absence d'autre critère de PIC	Pneumopathie organisée (bourgeons fibro-inflammatoires alvéolaires)
Présence de foyers fibroblastiques	Absence de signes suggérant un autre diagnostic (cf ci-contre)	Absence de signes suggérant un autre diagnostic (cf ci-contre)	Granulomes
Absence de signes suggérant un autre diagnostic (cf ci-contre)			Infiltration inflammatoire interstitielle marquée à distance du rayon de miel Anomalies prédominantes centrées sur les voies aériennes Autres signes suggérant un autre diagnostic

- la prédiction du pronostic vital à 1, 2 et 3 ans peut être réalisée par le score GAP basé sur l'âge, le sexe et le retentissement sur la fonction respiratoire (<http://www.acponline.org/journals/annals/extras/gap/>) [37,38].

Ces différents éléments peuvent être utiles pour évaluer quand adresser le patient à une équipe de transplantation pulmonaire. Le handicap respiratoire doit également faire l'objet d'une évaluation.

- Il est recommandé d'évaluer le pronostic d'un patient atteint de FPI :
 - lors du 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 pulmonaires à l'échocardiographie, et à l'aide d'un score,
 - 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 pulmonaires à l'échocardiographie, et de la fibrose sur le scanner thoracique.

Traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique

Quels traitements médicaux ont été proposés pour traiter la FPI ?

Trithérapie associant prednisone-azathioprine-N-acétylcystéine (NAC)

L'essai contrôlé randomisé contre placebo IFIGENIA [39] a montré un moindre déclin de la CVF et de la DLco chez les patients recevant N-acétylcystéine (NAC) à posologie anti-oxydante (1,8 g/j), par rapport aux patients recevant le placebo, au sein d'une population de patients atteints de FPI et recevant tous par ailleurs une association de prednisone et d'azathioprine. Cet essai ne permettait pas d'évaluer le bénéfice du traitement triple combiné par rapport au placebo.

L'essai PANTHER [40] a évalué l'effet du traitement anti-oxydant par NAC au cours de la FPI peu évoluée (CVF > 50 % de la valeur théorique ; capacité de transfert du CO > 30 % ; diagnostic remontant à moins de quatre ans). Cet essai comportait initialement trois bras d'effectifs équivalents (trithérapie : azathioprine + prednisone + NAC, versus NAC, versus placebo) avec pour critère principal d'évaluation l'évolution du déclin de la CVF à 60 semaines. Le bras trithérapie a été arrêté prématurément après six mois d'étude et inclusion de 236 patients (77 dans le bras trithérapie, 81 dans

le bras NAC, et 78 dans le bras placebo) – tout en poursuivant le bras NAC et le bras placebo – du fait d’une augmentation du risque de mortalité globale ($p = 0,01$) et d’une hospitalisation non programmée ($p < 0,001$) par rapport au placebo. Il n’y avait pas de différence significative concernant le déclin de la fonction respiratoire mesurée par la CVF, suggérant l’absence de bénéfice de la trithérapie sur la progression de la maladie. L’analyse des données était toutefois rendue difficile par un nombre important de sorties d’études et d’arrêts de traitement dans le groupe trithérapie. Du fait de ces résultats, la trithérapie prednisone-azathioprine-NAC est déconseillée au cours de la FPI.

- Il est recommandé de ne pas débiter une trithérapie associant prednisone-azathioprine-N-acétylcystéine (NAC) chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique.

N-acétylcystéine en monothérapie

L’essai IFIGENIA [39] ne permettait pas d’évaluer le bénéfice de NAC en monothérapie par rapport au placebo. L’essai PANTHER (voir ci-dessus) [40] se poursuit actuellement pour les bras NAC et placebo ; les résultats devraient être disponibles en 2014 et pourraient trancher quant à l’efficacité d’un traitement par la NAC en monothérapie dans la FPI. Dans l’attente de ce résultat, un traitement par NAC en monothérapie peut être envisagé de façon individuelle, en prenant en compte l’évaluation du rapport bénéfices/risques et les préférences du patient, en particulier chez les patients chez lesquels un traitement ayant l’autorisation de mise sur le marché ne peut pas être prescrit. La NAC ne dispose pas d’une autorisation de mise sur le marché au cours de la FPI et ne fait pas l’objet d’un remboursement par l’assurance maladie.

- Il est possible de prescrire un traitement par N-acétylcystéine à certains patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique en prenant en compte l’évaluation du rapport bénéfices/risques et les préférences du patient, s’il n’est pas éligible pour un traitement ayant l’autorisation de mise sur le marché (pirféridone), et après avoir proposé de participer éventuellement à un essai thérapeutique.

Corticothérapie

Les études contrôlées n’ont montré aucune amélioration de la survie des patients recevant une corticothérapie [8,41]. La corticothérapie est associée à une morbidité importante à long terme [42]. Les biais méthodologiques [43–45] ou les résultats contradictoires [46,47] des études évaluant l’effet d’une 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 par jour de prednisone est parfois proposée pour son effet sur la toux lorsqu’elle est invalidante [48]. La corticothérapie à posologie élevée est proposée en cas d’exacerbation aiguë.

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

Traitement anticoagulant

Un essai japonais comparant, dans le traitement de la FPI, la corticothérapie seule à la corticothérapie associée à un traitement anticoagulant (coumadine au long cours ; héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire lors d’une hospitalisation) a suggéré une amélioration de la survie [49]. Cette étude comportait des limites méthodologiques importantes : absence d’insu, proportions inégales d’abandons de l’étude entre les groupes, embolie pulmonaire non exclue comme cause potentielle de détérioration, et documentation non optimale de la qualité de l’anticoagulation durant le suivi ambulatoire. Un essai plus récent et de meilleure méthodologie comparant la coumadine (warfarine) à un placebo a été arrêté prématurément en raison d’un surcroît de mortalité ($p = 0,005$) dans le groupe coumadine et d’une prévalence élevée d’effets secondaires, sans bénéfice apparent sur la progression de la maladie, dans le groupe coumadine [50]. L’effet défavorable des anticoagulants n’était pas lié à une augmentation des événements hémorragiques.

- Il est recommandé de ne pas prescrire un traitement anticoagulant par la coumadine en traitement de la fibrose chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique. En l’absence de données spécifiques, les anti-vitamines K oraux ne sont pas contre-indiqués au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique lorsque ce traitement est indiqué par ailleurs (indication cardiovasculaire notamment).

Colchicine

Plusieurs essais cliniques prospectifs comparant la colchicine à différents schémas thérapeutiques n’ont montré aucune efficacité clinique de la colchicine dans la FPI [51–53]. Une étude rétrospective conduite chez 487 patients atteints de FPI n’a montré aucun effet de la colchicine sur la survie [8].

- Il n’est pas recommandé de prescrire un traitement par colchicine chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique.

Ciclosporine

Deux études conduites sur de petits groupes 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 [54,55].

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

Interféron- γ -1b

Deux essais contrôlés randomisés ont montré l'absence d'effet de l'interféron- γ -1b sur la progression de la maladie [56] et sur la survie globale [57]. Un essai de phase III a testé l'interféron- γ chez plus de 800 patients atteints d'une forme peu avancée de la maladie et n'a montré aucune différence en termes de mortalité globale (14,5% dans le groupe l'IFN- γ contre 12,7% dans le groupe placebo) [57].

- Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par l'interféron- γ -1b chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1

Un essai contrôlé randomisé de phase II avec le bosentan, antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline-1, n'a pas montré d'amélioration du critère principal d'évaluation (le test de marche de 6 minutes modifié) [58] ; une tendance en faveur d'un bénéfice du bosentan était observée sur les critères prédéfinis de progression de la maladie, décès, dyspnée et qualité de vie. Un autre essai contrôlé randomisé avec le bosentan, BUILD-3, chez des patients ayant une FPI confirmée par biopsie pulmonaire [59], n'a pas montré d'amélioration du critère principal d'évaluation (délai jusqu'à l'aggravation de la FPI ou le décès), ni d'effet sur la qualité de vie ou la dyspnée. Un essai contrôlé randomisé, MUSIC, n'a pas montré de bénéfice du macitentan [60], 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). Un essai contrôlé randomisé, ARTEMIS-IPF [61], 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 au cours de la FPI avec hypertension pulmonaire sévère).

Étanercept

L'étanercept est un récepteur recombinant du *tumour necrosis factor-alpha* (TNF-alpha) humain qui se lie au

- Il n'est pas recommandé de prescrire pour le traitement de la fibrose un traitement par le bosentan ou le macitentan chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique.
- Il est recommandé de ne pas prescrire un traitement par l'ambrisentan chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique.

TNF-alpha et neutralise son activité in vitro. Un essai contrôlé randomisé de l'étanercept conduit chez des patients atteints de FPI n'a pas montré de différence concernant le critère principal d'évaluation (changement de la CVF sur 48 semaines) [62].

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

Pirfénidone

La pirfénidone (Esbriet®) a été évaluée chez les patients atteints de FPI légère à modérée (définie par une CVF $\geq 50\%$ de la valeur théorique et une DLco $\geq 35\%$) [63].

Deux études pivots de phase III ont été conduites dans 13 pays répartis sur les continents européen, américain et australien (études 006/Capacity 1 et 004/Capacity 2) [63]. Les patients répondaient aux critères de FPI légère à modérée et parcouraient au moins 150m au test de marche de 6 minutes. L'analyse groupée de ces 2 études a montré une réduction significative de la diminution de la CVF après 72 semaines de traitement comparativement au placebo (8,5% chez les patients ayant pris la pirfénidone, contre 11% chez les patients ayant pris le placebo ; $p < 0,005$) [63]. Une moindre progression de la maladie (définie par une diminution absolue de CVF de $\geq 10\%$ par rapport à la valeur initiale, une diminution de la DLco de $\geq 15\%$, ou le décès), et une moindre dégradation du test de marche de 6 minutes ont également été observés. Dans un autre essai de phase III conduit au Japon chez 275 patients ayant une FPI [64], la diminution de CVF était significativement moins importante dans le groupe recevant la pirfénidone (1800 mg/j) par rapport au groupe recevant le placebo (-0,09 versus -0,16 L, $p = 0,0416$). Un autre essai de phase III est en cours aux États-Unis (NCT01366209).

Une AMM européenne a été accordée à la pirfénidone (28/2/2011), qui a été commercialisée en France (16/10/2012). Selon la Haute autorité de santé, le service médical rendu par la pirfénidone est faible et limité aux patients ayant une FPI confirmée cliniquement et radiologiquement et dont la CVF est $\geq 50\%$ et le DLco $\geq 35\%$. Elle apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les patients évalués dans les essais, c'est-à-dire ceux définis ci-dessus. Le texte de l'autorisation de mise sur le marché précise que le

traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la FPI. La pirféridone ne doit pas être administrée aux patients traités par la fluvoxamine, ni aux patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère. La pirféridone est généralement bien tolérée. Les effets indésirables les plus couramment observés pendant les études cliniques comparant la pirféridone à un placebo étaient les suivants : nausées (32,8% vs 13,3% avec le placebo), éruption cutanée (28,7% vs 8,6%), fatigue (22,3% vs 13,3%), diarrhée (21,7% vs 13,5%), dyspepsie (16,8% vs 5,5%), réaction de photosensibilité (12,2% vs 1,7%), et perte de poids (8% vs 3%) [63].

Ces effets secondaires peuvent conduire à une réduction des doses ou à l'arrêt du médicament. La pirféridone peut également induire une augmentation des taux des enzymes hépatiques chez 4% des patients environ. Chez les patients traités par la pirféridone, un bilan hépatique doit être réalisé préalablement à l'instauration du traitement, puis tous les mois pendant les six premiers mois et tous les trois mois au-delà. Le tabagisme augmentant l'activité des enzymes responsables du métabolisme de la pirféridone, le patient doit cesser de fumer avant et pendant le traitement. L'association avec un traitement par oméprazole qui peut en théorie modifier la pharmacocinétique de la pirféridone doit être évitée.

- Il est actuellement 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 35%); ce traitement doit être instauré et surveillé par un médecin 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.

Faut-il réaliser la vaccination antigrippale et anti-pneumococcique chez un patient atteint de FPI ?

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 s'ils développent une infection à pneumocoque ou une infection grippale. La vaccination anti-pneumococcique peut être réalisée à l'aide du vaccin pneumococcique polysidique.

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

Quelle est la place de l'oxygénothérapie chez un patient atteint de FPI ?

Des preuves indirectes d'un effet bénéfique de l'oxygénothérapie sont suggérées par les études menées chez des patients atteints d'autres maladies pulmonaires chroniques avec hypoxémie. Deux études randomisées contrôlées ont montré une augmentation de la survie chez des patients atteints de maladies pulmonaires obstructives et recevant une oxygénothérapie à long terme [65,66]. Les définitions de l'hypoxémie utilisées dans ces études ont été variables (PaO₂ : 55–65 mm Hg). L'oxygénothérapie de longue durée est habituellement indiquée au cours de l'insuffisance respiratoire chronique grave : PaO₂ \leq 55 mmHg (7,3 kPa) (soit SaO₂ \leq 88%) mesurée au repos en état stable à deux reprises; ou PaO₂ entre 55–60 mmHg (7,3–8,0 kPa) en présence de l'un au moins des critères suivants : polyglobulie (hématocrite > 55%), signes d'hypertension pulmonaire, signes documentés d'insuffisance cardiaque droite. L'oxygénothérapie de longue durée est habituellement utilisée en cas de PaO₂ \leq 55–60 mmHg (7,3–8,0 kPa) mesurée au repos en état stable à deux reprises. Les indications optimales de l'oxygénothérapie de longue durée au cours de la FPI restent toutefois à préciser.

- Il est recommandé d'utiliser l'oxygénothérapie de longue durée chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une hypoxémie sévère au repos (insuffisance respiratoire chronique grave).

Quelle est la place de la réhabilitation respiratoire chez un patient atteint de FPI ?

Deux essais comparatifs ont démontré 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 [67,68]. Les effets bénéfiques de la réadaptation respiratoire seraient plus marqués chez les patients ayant une forme avancée de FPI [69]. Toutefois, dans une autre étude, les améliorations du test de marche de 6 minutes ont été d'autant plus prononcées que la maladie était moins sévère [70]. Il n'est pas démontré que le bénéfice de la réhabilitation respiratoire persiste à long terme. Selon une étude comparative japonaise, les effets bénéfiques de la réhabilitation respiratoire sont moins prononcés chez les patients atteints de FPI que chez ceux atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive, mais sont néanmoins statistiquement significatifs [71]. 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 m, et d'une amélioration d'un score de santé physique et mentale (SF-36), sans modification du score de dyspnée [72]. Les modalités de la réhabilitation respiratoire restent à préciser; elle peut inclure un réentraînement à l'effort, un sevrage tabagique, une aide psycho-sociale, et des soins de support. Les indications de la réhabilitation respiratoire prennent en compte la déficience (limitation de la fonction respiratoire), mais également l'incapacité (restriction

d'activité) et le handicap respiratoire (conséquence de la maladie sur le confort de vie).

- 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.

Quelle est la place de la transplantation pulmonaire chez un patient atteint de FPI ?

Les données disponibles indiquent que la transplantation pulmonaire améliore la survie des patients atteints de FPI à un stade avancé [73–75]. Selon les recommandations internationales, la transplantation doit être envisagée chez les patients de moins de 65 ans dont la DLco est < 39% de la valeur théorique ou dont la CVF a diminué de $\geq 10\%$ en 6 mois [76]. On ne sait pas si le bénéfice de survie est différent selon que la transplantation pulmonaire est uni- ou bilatérale [77]. La limite d'âge de 65 ans environ (âge physiologique) est relative et doit tenir compte des comorbidités. Il est conseillé d'informer précocement le patient de la transplantation pulmonaire. Une évaluation détaillée en vue d'une transplantation pulmonaire doit avoir lieu dans un centre de transplantation notamment en cas d'aggravation objective de la maladie, en tenant compte de l'importance de la déficience respiratoire.

- Il est recommandé d'envisager une transplantation pulmonaire dans les formes graves ou en cas d'aggravation de la maladie chez tous les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et âgés de moins de 65 ans environ. Il est recommandé d'informer précocement le patient de la transplantation pulmonaire. Il est conseillé d'évaluer précocement le patient dans un centre de transplantation pulmonaire.

Sur quels critères porte-t-on le diagnostic d'exacerbation aiguë de FPI ?

L'exacerbation de fibrose pulmonaire idiopathique est caractérisée par une augmentation de la dyspnée non expliquée par une autre cause (infection par exemple), d'installation aiguë (moins de 30 jours), chez un patient ayant un diagnostic de FPI. Une exacerbation de FPI peut rarement révéler la maladie. Le scanner thoracique de haute résolution montre des opacités surajoutées aux anomalies antérieures, en particulier des opacités en verre dépoli. Une aggravation de l'hypoxémie (diminution de 10 mmHg de la PaO₂) est habituelle. Les investigations complémentaires à la recherche d'une cause d'aggravation respiratoire (en particulier infection respiratoire, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque gauche ou trouble rythmique cardiaque), sont négatives. Elles peuvent comporter un scanner thoracique avec coupes millimétriques et recherche

d'embolie pulmonaire par angioscanner, une gazométrie artérielle au repos, une échographie cardiaque, un examen cyto bactériologique des expectorations, un dosage de NT-pro-brain natriuretic peptide, protéine C-réactive, D-dimères, éventuellement procalcitonine, sérologies infectieuses (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), antigènes urinaires pneumococcique et de légionelle, anticorps anti-nucléaires (si non recherchés antérieurement), et si l'état clinique du patient l'autorise, un lavage broncho-alvéolaire (analyse microbiologique ; formule cytologique), une spirométrie, et un test de marche de 6 minutes. Il n'est habituellement pas réalisé de biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, qui comporte dans ce contexte un risque souvent élevé ; elle montrerait un aspect de dommage alvéolaire diffus associé à un aspect de PIC (parfois associé à des lésions de pneumopathie organisée) [78].

- Il est recommandé de diagnostiquer une exacerbation aiguë de FPI en cas d'aggravation récente de la dyspnée depuis moins de 30 jours associée à de nouvelles opacités pulmonaires à l'imagerie, et après avoir éliminé les autres causes possibles d'aggravation respiratoire (infection, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque gauche notamment)

Quel traitement peut-on proposer à un patient présentant une exacerbation aiguë de FPI ?

Les corticoïdes à posologie élevée sont couramment prescrits pour le traitement des exacerbations de la FPI bien qu'aucun essai contrôlé ne permette de juger de leur efficacité [79]. Des observations isolées ont suggéré un bénéfice des immunosuppresseurs. La ciclosporine A a également été utilisée, sans résultats concluants. En l'absence de données fondées sur les preuves, les recommandations internationales sont en faveur de l'utilisation de la corticothérapie par voie générale au cours des exacerbations aiguës de FPI. Le groupe d'études et de recherche sur les maladies « Orphelines » pulmonaires (GERM« O »P) propose l'utilisation du cyclophosphamide intraveineux, un bénéfice ayant été suggéré par quelques observations [80].

Un essai japonais comparant, dans le traitement de la FPI, la corticothérapie seule à la corticothérapie associée à un traitement anticoagulant (warfarine au long cours ; héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire lors d'une hospitalisation) a suggéré une amélioration de la survie, majoritairement associée à une moindre mortalité hospitalière [49]. Cette étude comportait des limites méthodologiques importantes. Il n'y a pas de bénéfice démontré d'un bénéfice des héparines de bas poids moléculaire au cours des exacerbations aiguës de FPI, mais ce traitement est parfois utilisé. Depuis l'arrêt prématuré d'un essai comparant la warfarine à un placebo en raison d'un surcroît de mortalité ($p=0,005$) et d'une prévalence élevée d'effets secondaires, sans bénéfice apparent sur la progression de la FPI dans le groupe warfarine [50], le traitement anticoagulant oral au long cours n'est pas recommandé dans la

FPI (voir ci-dessus). Un traitement anticoagulant peut être prescrit en cas d'aggravation aiguë des symptômes et de suspicion de maladie veineuse thromboembolique.

- Il est proposé d'utiliser les corticoïdes à posologie élevée pour traiter les exacerbations aiguës de la FPI.
- Il est possible d'utiliser le cyclophosphamide intraveineux pour traiter les exacerbations aiguës de la FPI.
- Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire pour traiter les exacerbations aiguës de FPI.

Quelle est la place de la ventilation invasive et de la ventilation non invasive chez un patient atteint de FPI ?

Plusieurs études conduites sur de petits effectifs évaluant la ventilation mécanique chez des patients atteints de FPI et en insuffisance respiratoire aiguë ont montré un taux de mortalité hospitalière très élevé [81–90]. Les critères d'inclusion étaient variables ; deux de ces études ont inclus des patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë d'étiologie inconnue [78,84]. 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 % [83]. 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 élevé de 87 % [91].

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 lors d'une précédente visite) des objectifs thérapeutiques, concernant notamment la réduction de souffrances inutiles. Les mesures de réanimation sont justifiées lorsqu'existe un projet de transplantation pulmonaire ou qu'une cause réversible d'aggravation a été identifiée.

Il existe très peu de données concernant la ventilation non invasive au cours de la FPI. Une étude rétrospective incluant quelques patients présentant une exacerbation aiguë de FPI suggère que, dans ce contexte, la ventilation non invasive peut être préférée à la ventilation invasive sans accroître la mortalité [92].

Faut-il rechercher (et comment) une hypertension pulmonaire au cours de la FPI ?

L'hypertension pulmonaire précapillaire est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne ≥ 25 mmHg et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion ≤ 15 mmHg mesurée par cathétérisme cardiaque droit. Une hypertension pulmonaire précapillaire est présente chez 10 % environ des patients atteints de FPI au moment du diagnostic, et chez 30–45 % lors du bilan pré-transplantation pulmonaire [93]. L'hypertension pulmonaire est sévère (pression

- Il n'est pas recommandé d'utiliser la ventilation invasive chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et en état d'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique. Il est possible d'utiliser la ventilation invasive ou non invasive 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, ou qu'il s'agit d'une exacerbation inaugurale de FPI.

artérielle pulmonaire moyenne ≥ 40 mmHg) chez 2–9 % des patients atteints de FPI [35–40,94,95]. Lorsqu'elle est présente, l'hypertension pulmonaire précapillaire est associée à une augmentation de la mortalité [95], de la dyspnée, de l'incapacité à l'exercice, à une altération de la DLco et une hypoxémie plus marquée, et à un risque d'exacerbation aiguë de FPI [96]. L'échographie cardiaque est l'examen non invasif de première intention pour la détection de l'hypertension pulmonaire ; néanmoins l'échographie cardiaque avec doppler ne permet d'évaluer la pression artérielle pulmonaire systolique que chez la moitié environ des patients [97], peut sous-estimer ou surestimer la pression pulmonaire [97,98], et les valeurs prédictives positives et négatives pour le diagnostic d'hypertension pulmonaire sont faibles [99]. D'autres approches ont été proposées, mais elles peuvent aussi être prises en défaut (scanner thoracique [100], dosage de BNP [101], score prédictif [102]). Le cathétérisme cardiaque droit permet de distinguer l'hypertension pulmonaire précapillaire d'une hypertension post-capillaire, notamment liée à une insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. Les indications du cathétérisme cardiaque droit au cours de la FPI reposent sur un avis d'experts [93].

- Il est proposé de pratiquer une échographie cardiaque au diagnostic et annuellement à la recherche d'une hypertension pulmonaire chez les patients présentant une FPI.
- 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 :
 - en cas d'évaluation pré-transplantation ;
 - en cas d'aggravation clinique, de limitation à l'exercice, de diminution de la DLco (notamment si DLco $< 40\%$ de la valeur théorique), et/ou d'hypoxémie disproportionnées par rapport au trouble ventilatoire restrictif (notamment si emphysème associé) ;
 - si une évaluation précise du pronostic est jugée essentielle ;

- en cas de suspicion d'hypertension pulmonaire précapillaire sévère à l'échographie cardiaque (flux d'insuffisance tricuspide > 3,5 m/s) et de discussion de traitement de l'hypertension pulmonaire ;
- en cas de doute pour une cardiopathie gauche à fonction systolique préservée.

Comment faut-il prendre en charge l'hypertension pulmonaire au cours de la FPI ?

Il existe peu de données sur le traitement de l'hypertension pulmonaire précapillaire chez les patients atteints de FPI. Une hypertension pulmonaire au cours de la FPI doit faire rechercher une autre cause que la FPI : une maladie veineuse thromboembolique, un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, et/ou une insuffisance cardiaque gauche, dont la prévalence est augmentée au cours de la FPI. Il est nécessaire de corriger une éventuelle hypoxémie de repos. Une épreuve de remplissage est utile en cas de doute pour une insuffisance cardiaque gauche (notamment à fonction systolique préservée). La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire doit être envisagée selon l'âge et les comorbidités.

Une étude rétrospective du traitement par l'époprosténol intraveineux ou le bosentan oral chez 19 patients présentant une pneumopathie interstitielle et une hypertension pulmonaire (dont huit atteints de FPI) a suggéré une amélioration de la qualité de vie et de la distance de marche de 6 minutes sur une période de 6 mois [103].

Une amélioration de l'hémodynamique pulmonaire, après administration d'une dose unique de sildénafil, sans augmentation du débit de shunt ni aggravation de l'oxygénation, a été rapportée [104]. Deux études prospectives non contrôlées du sildénafil, conduites chez quelques patients présentant une FPI et une hypertension pulmonaire, ont rapporté une amélioration de la distance de marche et de l'hémodynamique pulmonaire en 8 à 12 semaines [105, 106]. Dans l'essai contrôlé randomisé STEP, comparant un traitement de 12 semaines par le sildénafil ou un placebo, aucune différence significative concernant l'amélioration du test de marche de 6 minutes (critère principal) n'a été observée en faveur du sildénafil [107]. Le sildénafil a toutefois amélioré significativement l'oxygénation artérielle, la DLco, la dyspnée et la qualité de vie, et pourrait être utile chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire droite à l'échocardiographie [108]. Cet essai ne précisait pas la proportion de patients présentant une hypertension pulmonaire.

Une étude pilote non contrôlée a évalué le riociguat, stimulateur soluble de la guanylate cyclase, chez des patients atteints de pneumopathie interstitielle et d'hypertension pulmonaire précapillaire [109]. Une amélioration du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires pulmonaires ont été observées, mais la pression artérielle pulmonaire moyenne est restée inchangée, suggérant un effet vasodilatateur non spécifique de la circulation pulmonaire. Un essai contrôlé randomisé, ARTEMIS-IPF [61], 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'hospitalisation pour complications respiratoires ; un essai évaluant l'ambrisentan au cours de la FPI, ARTEMIS-PH (*Study of ambrisentan in subjects with pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis*. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT00879229), a été arrêté prématurément du fait de l'échec de l'essai ARTEMIS-IPF. L'ambrisentan est donc contre-indiqué au cours de la FPI.

- 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, et une insuffisance cardiaque gauche. La transplantation pulmonaire doit être envisagée.
- Chez les patients atteints de FPI et présentant une hypertension pulmonaire précapillaire modérée (pression artérielle pulmonaire moyenne \leq 35–40 mmHg au repos), il n'est pas recommandé de prescrire un traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire.
- Chez les patients atteints de FPI et présentant une hypertension pulmonaire précapillaire sévère (pression artérielle pulmonaire moyenne \geq 35–40 mmHg au repos), il est possible de prescrire un traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire, de préférence par le sildénafil et dans un centre spécialisé, si l'hypertension pulmonaire est jugée responsable d'une aggravation des symptômes.
- Chez les patients atteints de FPI et présentant une hypertension pulmonaire précapillaire sévère (pression artérielle pulmonaire moyenne \geq 35–40 mmHg au repos), il est recommandé de ne pas prescrire l'ambrisentan.

Faut-il rechercher (et comment) un reflux gastro-œsophagien au cours de la FPI ? Comment faut-il prendre en charge le reflux gastro-œsophagien au cours de la FPI ?

Le reflux gastro-œsophagien (RGO), très fréquent chez les patients atteints de FPI, notamment en raison d'une forte prévalence des hernies hiatales dans cette population [110] est asymptomatique dans la moitié des cas [7, 111, 112]. Le RGO est particulièrement fréquent lorsque la fibrose est radiologiquement asymétrique [113]. 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 [114]. Deux séries rétrospectives décrivent une stabilisation de la fonction pulmonaire et des besoins en oxygène associée au traitement médical ou chirurgical du reflux gastro-œsophagien [53, 115]. Selon une autre étude rétrospective, le traitement médical du RGO par inhibiteurs de la pompe à protons ou antagonistes des récepteurs H2 serait un facteur indépendant d'augmentation de la survie chez

les patients atteints de FPI [116]. Les faiblesses méthodologiques de cette étude, mais aussi l'intérêt de cet axe de recherche ont été soulignés [79,117].

Il convient toutefois de tenir compte du risque accru de pneumonie et d'ostéoporose lié à la suppression de l'acidité gastrique par les inhibiteurs de la pompe à protons [118]. Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge différente du reflux gastro-œsophagien chez les patients atteints de FPI par rapport à la population générale [118], mais incitent à une vigilance particulière vis-à-vis d'un possible reflux et une prise en charge active. La place éventuelle du traitement chirurgical du reflux et de la prise en charge du reflux non acide n'est pas connue. L'association pirféridone-oméprazole doit être évitée.

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

Faut-il rechercher (et comment) l'emphysème au cours de la FPI? Comment faut-il prendre en charge l'emphysème au cours de la FPI?

L'existence d'un emphysème associé à la FPI modifie la présentation clinique (aggravation de la dyspnée) et l'exploration fonctionnelle respiratoire: comparés aux patients n'ayant pas d'emphysème, les patients présentant une FPI et un emphysème ont des volumes pulmonaires préservés, un transfert du CO plus abaissé, et des besoins en oxygène plus importants. Cette présentation constitue un syndrome maintenant bien individualisé (syndrome d'emphysème et fibrose combinés; *combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome*). Des données rétrospectives suggèrent que l'évolution des patients atteints de ce syndrome est plus défavorable que celle des patients atteints de FPI seule [119,120] mais il n'existe pas de données fiables permettant d'affirmer que l'emphysème modifie la survie. Le diagnostic de syndrome emphysème et fibrose permet de ne pas attribuer la conservation des volumes et débits pulmonaires à tort à une forme légère de FPI. L'hypertension pulmonaire est particulièrement fréquente chez les patients atteints de syndrome emphysème-fibrose, et représente le principal facteur prédictif de mortalité [121]. Les analyses avec ajustement sur la présence ou l'absence d'une hypertension pulmonaire n'ont pas montré d'effet significatif de l'emphysème sur la survie [121]. Des données limitées suggèrent que l'oxygénothérapie au long cours peut être utile chez les patients atteints de syndrome emphysème-fibrose [119]. Les patients présentant un syndrome emphysème-fibrose ont des variations longitudinales de CVF et de DLco plus faibles que les patients atteints de FPI sans emphysème [122]; le suivi individuel de la CVF et de la

DLco ne permet pas d'évaluer précisément le pronostic [123].

Il n'y a pas de données permettant actuellement de recommander une prise en charge particulière de l'emphysème au cours de la FPI. Il n'y a pas de données permettant de recommander une prise en charge de la fibrose au cours du syndrome emphysème-fibrose. Le traitement médical éventuel (pirféridone, NAC en monothérapie) doit être évalué individuellement en tenant compte des effets secondaires, de l'absence de donnée 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). L'évaluation multidisciplinaire ne permet pas dans tous les cas de retenir un aspect de PIC; il peut s'agir d'un autre aspect de PID idiopathique avec emphysème; l'emphysème associé rend difficile l'analyse de l'aspect en rayon de miel.

- Il est recommandé de rechercher des signes d'emphysème sur le scanner thoracique de haute résolution pratiqué pour le diagnostic de FPI, pour ne pas sous-estimer la sévérité du syndrome emphysème-fibrose pulmonaire lorsque les volumes sont préservés. Lorsqu'existe un emphysème, il est proposé de le prendre en charge comme au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive, incluant la prescription de bronchodilatateurs inhalés. Il n'y a pas de donnée permettant de recommander un traitement univoque de la fibrose pulmonaire en cas d'emphysème associé.

Faut-il rechercher (et comment) un syndrome d'apnées obstructives du sommeil au cours de la FPI?

Plusieurs études conduites sur de petites séries ont montré une fréquence élevée des apnées obstructives du sommeil chez les patients atteints de FPI [124–126]. Une étude conduite chez 50 patients atteints de FPI a montré que 88% d'entre eux présentaient un syndrome d'apnées obstructives du sommeil [127]. 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 rechercher un syndrome d'apnées du sommeil n'est pas démontrée, en particulier chez les individus ne présentant pas de symptômes d'apnées du sommeil.

- Il est recommandé de pratiquer une polygraphie ventilatoire pour rechercher un syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI s'il existe des signes cliniques évocateurs de syndrome d'apnées du sommeil.

Comment faut-il prendre en charge un syndrome d'apnées obstructives du sommeil au cours de la FPI ?

Il n'existe aucune donnée permettant d'établir une recommandation concernant le traitement des apnées obstructives du sommeil chez les patients atteints de FPI. Les données concernant l'utilisation de dispositifs extra-thoraciques à pression négative chez ces patients sont trop limitées pour pouvoir les recommander en routine [128,129]. Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge différente du syndrome d'apnées du sommeil chez les patients atteints de FPI par rapport à la population générale [130].

- Il n'y a pas de données spécifiques concernant la prise en charge du syndrome d'apnées du sommeil au cours de la FPI.
- Lorsqu'il est présent chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI, il est proposé de traiter un syndrome d'apnées obstructives du sommeil selon les recommandations habituelles en vigueur en dehors de la FPI.

Comment faut-il traiter les symptômes au cours de la FPI (toux, dyspnée) ?

Des données limitées suggèrent que les corticoïdes oraux et la thalidomide peuvent atténuer la toux chronique associée à la FPI [48,131,132]. L'utilisation des corticoïdes oraux à posologie élevée, et de la thalidomide, est déconseillée du fait de leur mauvaise tolérance. Les dérivés morphiniques à faible posologie peuvent être utilisés en cas de dyspnée importante en surveillant attentivement les effets secondaires de ce traitement [133].

Une étude conduite sur de faibles effectifs 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 [134]. Selon deux études rétrospectives, l'oxygénothérapie ambulatoire peut augmenter significativement les performances au test de marche de 6 minutes et la dyspnée chez les patients atteints de FPI [135,136]. 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.

- Il est possible 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.

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

Dans le cadre du suivi d'un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, quels examens faut-il réaliser et à quelle fréquence ?

Le suivi des patients permet d'identifier l'aggravation des symptômes, de suivre l'aggravation de la maladie par des épreuves fonctionnelles respiratoires, de mettre en route les interventions thérapeutiques appropriées en temps opportun, de prendre en compte les comorbidités, et d'envisager une transplantation pulmonaire lorsque celle-ci semble indiquée.

En l'absence d'une autre cause identifiable, la présence de l'un des changements suivants évoque une aggravation de la maladie [31,35] :

- dyspnée croissante ;
- diminution croissante de la CVF (notamment de 10% ou plus en valeur absolue ou relative) ;
- diminution croissante de la DLco (notamment de 15% ou plus en valeur absolue ou relative) ;
- aggravation des signes tomométriques de fibrose pulmonaire ;
- exacerbation aiguë de la maladie.

Il n'y a pas de donnée disponible permettant de recommander la fréquence de réalisation du scanner thoracique lors du suivi. Il semble néanmoins légitime de le renouveler notamment en cas de suspicion d'exacerbation aiguë de FPI car il participe au diagnostic de cette complication, en cas de modification clinique inexplicquée, 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 3 à 6 mois (Tableau 6). 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 3 mois doivent être effectuées à proximité du domicile du patient en alternance avec un centre spécialisé, préférentiellement dans le cadre d'un réseau de soins formel ou informel impliquant le médecin traitant et le pneumologue traitant.

Tableau 6 Principaux examens utiles lors du diagnostic et au cours du suivi de la FPI.*Au diagnostic de la FPI*

Systématiques

Scanner thoracique de haute résolution
 Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone
 Échographie cardiaque avec doppler
 Anticorps anti-nucléaires
 Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
 Facteur rhumatoïde
 Numération formule sanguine
 Protéine C-réactive
 Créatininémie
 Transaminases, 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 anti-centromères, anti-topoisomérase
 Anticorps anti-Mi-2, anti-U3RNP, anti-ARNt-synthétases
 Créatine phosphokinase
 Anticorps anti-thyroïde
 Précipitines (selon exposition)
 Recherche d'agents infectieux par lavage broncho-alvéolaire
 Électrophorèse des protéines sanguines, immunoélectrophorèse des protéines, immunofixation urinaire, cryoglobulinémie
 Recherche d'un reflux gastro-œsophagien
 Recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil

Au cours du suivi

Tous les 3 à 6 mois

Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone

Selon le contexte

Scanner thoracique
 Échographie cardiaque avec doppler
 Capacité pulmonaire totale
 Gazométrie artérielle en air
 Cathétérisme cardiaque droit (voir texte)

- Il est recommandé d'effectuer au minimum un examen clinique et une exploration fonctionnelle respiratoire comportant une mesure de CVF tous les 3 à 6 mois chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI. Il est proposé de réaliser un scanner thoracique en cas de suspicion d'exacerbation aiguë de FPI, de modification clinique inexplicée, de suspicion de cancer bronchique, et en cas d'évaluation pour transplantation pulmonaire.

Dans le cadre du suivi d'un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI, existe-t-il un risque accru de cancer bronchique ?

Plusieurs études ont montré la fréquence élevée du cancer bronchique au cours de la FPI, et du syndrome emphysème et fibrose pulmonaires. En comparaison à la population générale, le risque relatif de cancer bronchique au cours de la FPI est de 7,31 (intervalle de confiance à 95% : 4,47-11,93) [137]. La prévalence du cancer bronchique au cours de la FPI est comprise entre 4,4 et 9,8% [137–139]. Dans une étude rétrospective de cohorte, le risque cumulé de développer un cancer bronchique a atteint 55% à 10 ans [140]. Les données disponibles ne permettent pas de proposer un dépistage du cancer bronchique 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.

Les données disponibles ne permettent pas de recommander une prise en charge spécifique du cancer bronchique au cours de la FPI ; la prise en charge du cancer bronchique est rendue plus difficile par l'existence d'une FPI, et du risque d'insuffisance respiratoire aiguë et/ou d'exacerbation aiguë lors des traitements du cancer (exérèse chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie) [141].

- Il est proposé d'informer le médecin en charge du suivi de la fréquence du cancer bronchique chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI.
- 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.
- Chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant un cancer bronchique, il est recommandé de prendre en compte la FPI dans les choix thérapeutiques.

Faut-il rechercher d'autres comorbidités chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI ?

Au cours de la FPI, plusieurs études ont montré la fréquence élevée de comorbidités notamment liées au tabagisme telles que pathologies cardiovasculaires, maladie veineuse thromboembolique, diabète, et dépression [141]. Les données disponibles ne permettent pas de recommander de

dépistage systématique de ces comorbidités, mais il est important d'en informer le médecin traitant en charge du suivi (médecin généraliste ou pneumologue suivant l'organisation des soins).

- 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.

Déclarations d'intérêts

V. Cottin : investigateur principal et/ou membre de comités (steering committee, advisory committee) d'essais thérapeutiques sur la fibrose pulmonaire idiopathique, participation à des comités scientifiques sur la fibrose pulmonaire idiopathique, et financement de participation à des congrès par les laboratoires Actelion, Boehringer Ingelheim, Gilead, et Intermune.

D. Israel-Biet : participation à des congrès et groupes d'experts (Intermune ; Boehringer Ingelheim). Investigateur principal d'essais cliniques promus par ces deux groupes.

J. Cadranel a reçu des honoraires d'Intermune (Actions de formation, et groupe d'experts) et a participé comme investigateur dans des essais cliniques de Boehringer Ingelheim et Intermune sans compensation financière.

J.C. Dalphin : 1 : participation à un groupe d'experts rémunérée par le Laboratoire Intermune. 2 : investigateur dans un essai clinique dont le promoteur est le laboratoire Intermune.

G. Ferreti : Actelion, modalités du diagnostic de la Fibrose Pulmonaire Idiopathique : 7ème Journée Française de l'HTAP. Pullman Paris Bercy, les 3-4 décembre 2009. Session Fibrose Pulmonaire Idiopathique.

R. Kessler : Almirall, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Fabre, Gilead, GlaxoSmithKline, Holaira, Intermune, Novartis, Nycomed-Takeda, Pfizer, PneumoRX, Roche.

S. Kouzan : financement congrès SPLF 2013 par GSK, congrès Alvéole 2012 par Agiradom, congrès SPLF 2012 par Novartis, congrès SPLF 2011 par Boehringer Ingelheim.

S Marchand Adam : investigateur principale dans une étude dont le promoteur est le laboratoire Intermune, participation à un groupe d'expert (laboratoire Intermune), organisation de FMC (laboratoire Intermune).

M. Reynaud-Gaubert : aide logistique de l'industrie pharmaceutique concernée par le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique pour participation à des congrès de la spécialité : Intermune, Actelion, Boehringer, membre du Board Intermune (groupe d'experts).

D. Valeyre : investigateur principal et/ou membre de steering committees des essais INSPIRE et CAPACITY (Intermune) ; BUILD I et III et MUSIC (Actelion) et BIBF (Boehringer-Ingelheim). Participation à des comités scientifiques Européen ou Français sur la fibrose pulmonaire idiopathique supportés par Intermune et Actelion ; financements de déplacements et logement dans les congrès de l'ATS, l'ERS et le CPLF par différentes compagnies.

P. Delaval : laboratoire Intermune, board Intermune.

B. Wallaert : laboratoire Intermune (symposium au CPLF, Investigateur d'essai clinique Pirfenidone), laboratoire Boehringer (investigateur essai clinique BIBF), laboratoire Actelion (essai clinique MUSIC).

B. Aguilaniu : honoraires INTERMUNE : Board PIRFENIDONE—Communication, honoraires Boehringer Ingelheim : Essai Thérapeutique—Communication.

Bruno Crestani a participé en tant qu'investigateur à des essais thérapeutiques dans la fibrose pulmonaire idiopathique, a reçu des subventions de recherche provenant du laboratoire Intermune pour son unité de recherche, a reçu des honoraires en tant qu'orateur ou membre de conseil scientifique pour Boehringer Ingelheim, Intermune, Sanofi Aventis.

G. Prevot : laboratoire Boehringer, laboratoire Intermune.

F. Lebargy : investigateur principal à l'essai BIBF (Boehringer Ingelheim), investigateur principal pour l'étude PASSPORT (Intermune), modérateur à la première journée nationale sur la fibrose pulmonaire (Intermune).

J.F. Cordier : investigateur d'essais thérapeutiques sur la fibrose pulmonaire idiopathique, rémunération pour présentation en symposium, et financement de participation à des congrès par les laboratoires Boehringer Ingelheim, Gilead, et Intermune.

Depuis la soumission de cet article a été publiée la révision de la classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques :

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D ; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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 Sep 15;188(6):733–48.

Annexe 1. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2013.09.007>.

Références

- [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] 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.
- [3] Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode. «Recommandations pour la pratique clinique» <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/>

- pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf Accès 1er juin 2012.
- [4] 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.
 - [5] 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.
 - [6] 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.
 - [7] Raghu G, Freudenberg TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–42.
 - [8] 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.
 - [9] King Jr TE, Toozee 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.
 - [10] Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2012;40:519–21.
 - [11] 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.
 - [12] 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.
 - [13] Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J* 2006;28:893–6.
 - [14] Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med* 2008;102:1392–8.
 - [15] 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.
 - [16] 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.
 - [17] Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986;314:1343–7.
 - [18] Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000;55:143–6.
 - [19] Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002;57:338–42.
 - [20] Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest* 2005;127:2034–41.
 - [21] 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.
 - [22] Rosas IO, Ren P, Avila NA, et al. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:698–705.
 - [23] Musk AW, Zilko PJ, Manners P, et al. Genetic studies in familial fibrosing alveolitis. Possible linkage with immunoglobulin allotypes (Gm). *Chest* 1986;89:206–10.
 - [24] Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356:1317–26.
 - [25] Young NS. Telomere biology and telomere diseases: implications for practice and research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog* 2010;2010:30–5.
 - [26] Nogee LM, Dunbar 3rd AE, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001;344:573–9.
 - [27] Thomas AQ, Lane K, Phillips 3rd J, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1322–8.
 - [28] Crossno PF, Polosukhin VV, Blackwell TS, et al. Identification of early interstitial lung disease in an individual with genetic variations in ABCA3 and SFTPC. *Chest* 2010;137:969–73.
 - [29] 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.
 - [30] 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.
 - [31] 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.
 - [32] 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.
 - [33] 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.
 - [34] 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.
 - [35] 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.
 - [36] 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.
 - [37] 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.
 - [38] 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.
 - [39] Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. IFIGENIA: effects of N-acetylcysteine (NAC) on primary end points VC and DLco. *Eur Respir J* 2004;24:668s.
 - [40] 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.
 - [41] 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.
 - [42] Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063–72.
 - [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Pereira CA, Malheiros T, Coletta EM, et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med* 2006;100:340–7.
- [48] 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;168:995–1000.
- [49] Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475–82.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013 [Epub ahead of print, PMID: 23682110 (PubMed— as supplied by publisher)].
- [61] Raghu G, Behr JBKK, Egan J, et al. ARTEMIS-IPF: a placebo-controlled trial of ambrisentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A3632.
- [62] 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.
- [63] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760–9.
- [64] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–9.
- [65] Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal oxygen therapy trial group. *Ann Intern Med* 1980;93:391–8.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394–9.
- [69] Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009;135:442–7.
- [70] Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, et al. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir Med* 2012;106:429–35.
- [71] Kozu 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.
- [72] Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:444–53.
- [73] Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1121–8.
- [74] Keating D, Levvey B, Kotsimpos 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.
- [75] 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.
- [76] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745–55.
- [77] 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.
- [78] Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636–43.
- [79] Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: increased survival with “gastroesophageal reflux therapy”: fact or fallacy? *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1330–2.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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 (Barc)* 2003;121:63–7.
- [84] 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.
- [85] Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999;54:390–5.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 2001;27:1868–74.
- [89] Mollica C, Paone G, Conti V, et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2010;79:209–15.
- [90] Rangappa P, Moran JL. Outcomes of patients admitted to the intensive care unit with idiopathic pulmonary fibrosis. *Crit Care Resusc* 2009;11:102–9.
- [91] Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med* 2008;102:1355–9.
- [92] Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010;49:1509–14.
- [93] Nathan SD, Cottin V. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Mon* 2012;57:148–60.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, et al. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:897–9.
- [107] 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.
- [108] Han MK, Bach DS, Hagan P, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in ipf patients with right ventricular dysfunction. *Chest* 2013;143:1699–708, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1594>.
- [109] Hoepfer 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.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011;66:226–31.
- [114] Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010;123:304–11.
- [115] Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:438–46.
- [116] Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390–4.
- [117] 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.
- [118] DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190–200.
- [119] Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an experimental and clinically relevant phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1605 [author reply -6].
- [120] 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.
- [121] 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.
- [122] 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.
- [123] 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.

- [124] 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.
- [125] 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.
- [126] Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2007;185:173–8.
- [127] Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:772–8.
- [128] Series F, Cormier Y, Lampron N, et al. Increasing the functional residual capacity may reverse obstructive sleep apnea. *Sleep* 1988;11:349–53.
- [129] 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.
- [130] [Recommendations for clinical practice. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in adults]. *Rev Mal Respir* 2010;27:806–33.
- [131] Horton MR, Danoff SK, Lechtzin N. Thalidomide inhibits the intractable cough of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2008;63:749.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxic patients after long-term oxygen therapy. *Chest* 1992;102:542–50.
- [135] Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2011;38:987–90.
- [136] Frank RC, Hicks S, Duck AM, et al. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J* 2012;40:269–70.
- [137] 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.
- [138] Turner-Warwick ME, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171–80.
- [139] Harris JM, Johnston ID, Rudd R, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer: the BTS study. *Thorax* 2010;65:70–6.
- [140] Ozawa Y, Suda T, Naito T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009;14:723–8.
- [141] Fell CD. Idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbidities. *Clin Chest Med* 2012;33:51–7.