

SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

2021

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

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

Centre de Référence
des maladies pulmonaires rares

(OrphaLung)



Sommaire

Liste des abréviations.....	3
1 Synthèse à destination du médecin traitant.....	4
1.1 Généralités	4
1.2 Épidémiologie	5
1.3 Diagnostic	5
1.4 Prise en charge	7
1.5 Évolution et modalités de suivi	7
2 Liste des centres de référence, de compétence et des associations de patients	8
2.1 Associations de patients atteints de FPI	10
2.2 Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients	10
3 Liste des participants.....	11
4 Références bibliographiques	13

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
CVF	Capacité vitale forcée
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
DMD	Discussion multidisciplinaire
DLco	Capacité pulmonaire de transfert du monoxyde de carbone
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
LBA	Lavage bronchoalvéolaire
PaO ₂	Pression artérielle en oxygène
PI	Pneumopathie interstitielle
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SaO ₂	Saturation artérielle en oxygène
Transaminase	
TDM	Tomodensitométrie
TM6	Test de marche de 6 minutes
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VO _{2max}	Consommation maximale d'oxygène

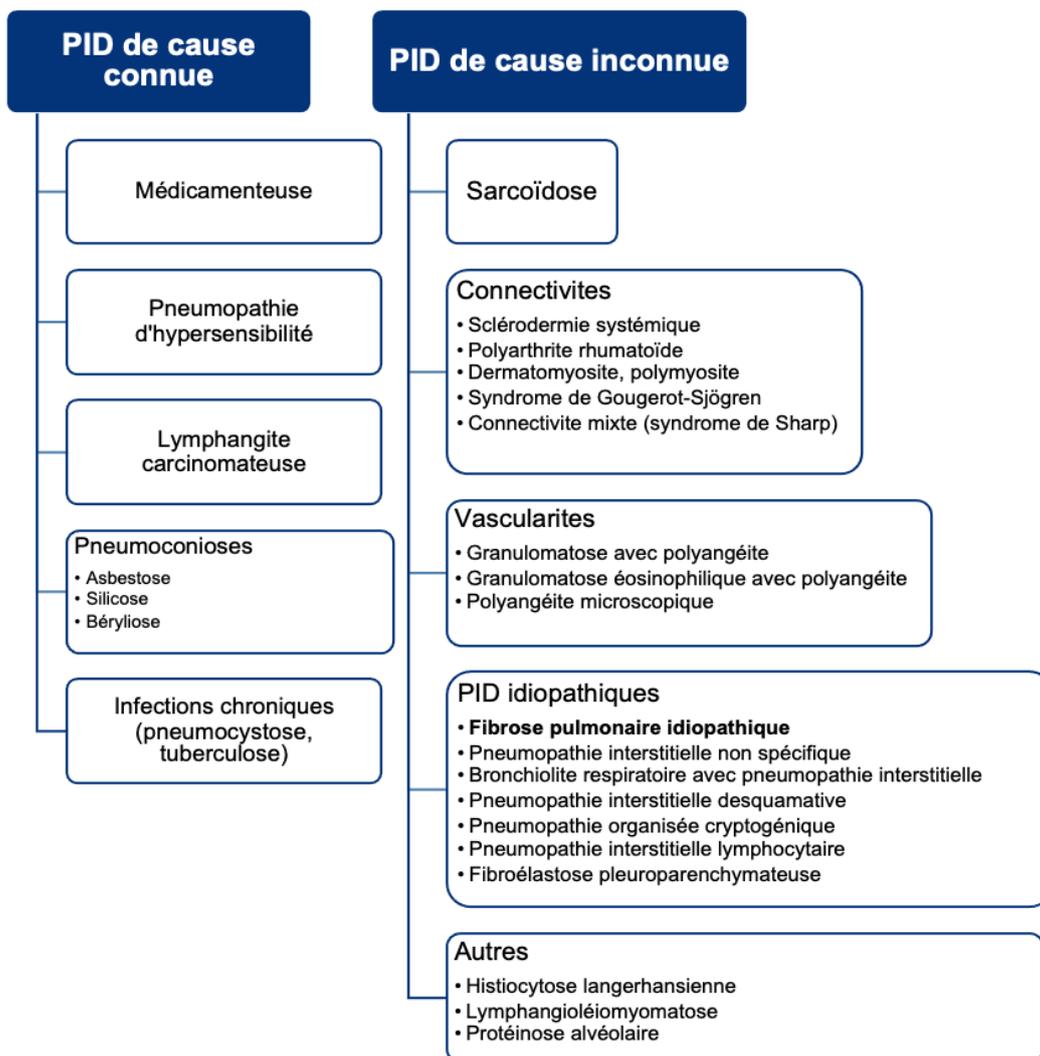
1 Synthèse à destination du médecin traitant

1.1 Généralités

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique fibrosante chronique chez l'adulte. Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont un groupe de pathologies caractérisées par une infiltration de l'interstitium pulmonaire par des cellules, de l'œdème ou de la matrice extracellulaire. Une classification étiologique des PID est présentée en **figure 1**. La FPI est une maladie caractérisée par une fibrose progressive du parenchyme pulmonaire, irréversible, de cause inconnue, et limitée aux poumons. Cette maladie grave évolue de façon chronique progressive, avec de possibles exacerbations aiguës. Sa prise en charge a considérablement évolué depuis quelques années, permettant une amélioration significative de l'espérance de vie des patients. Sa connaissance, son diagnostic, et sa prise en charge précoce sont donc indispensables.

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de FPI.

Figure 1 : Classification étiologique des PID



1.2 Épidémiologie

La FPI est une maladie rare : en France, sa prévalence (nombre de personnes vivant avec la maladie) est estimée à 8,2 pour 100 000, soit 5 000 à 6 000 personnes en France.

Les principaux facteurs de risque sont l'âge supérieur à 60 ans, le sexe masculin, des antécédents de tabagisme (chez 70 % à 75 % des patients), et un antécédent familial de fibrose pulmonaire (FPI ou autre PID fibrosante).

1.3 Diagnostic

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires, et doivent être effectués au sein d'un des [centres de référence](#) (coordonnateur, constitutifs) ou de [compétence](#) régionaux, ou d'une structure hospitalière ayant une expérience des PID et disposant d'une discussion multidisciplinaire dédiée aux PID.

Le diagnostic de FPI (**Figure 2**) doit être envisagé devant tout patient qui présente une dyspnée d'effort chronique, une toux, des râles crépitants secs bilatéraux (râles velcro) aux bases et/ou un hippocratisme digital, ce tableau survenant de façon inexplicite, en l'absence de signes de maladie systémique.

L'exclusion des causes connues de PID est nécessaire pour retenir le diagnostic de FPI, en particulier une exposition professionnelle, les pneumopathies d'hypersensibilité liées à des antigènes inhalés, les causes médicamenteuses, les maladies systémiques en particulier les connectivites.

Le bilan biologique recherche une auto-immunité, et des arguments en faveur d'une prédisposition génétique.

Le scanner thoracique en mode haute résolution est indispensable pour affirmer le diagnostic de FPI. Il doit être réalisé selon des modalités techniques précises (sans injection de produit de contraste, en inspiration profonde, avec reconstruction en coupes fines 1,5 mm, si possible en procubitus). Il montre typiquement un aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC), caractérisé par des images en rayon de miel (kystes sous-pleuraux contigus postérieurs des bases), des bronchectasies et bronchiolectasies de traction périphériques, et des réticulations de prédominance sous-pleurale et basale, ou de PIC probable (aspect comparable mais sans rayon de miel).

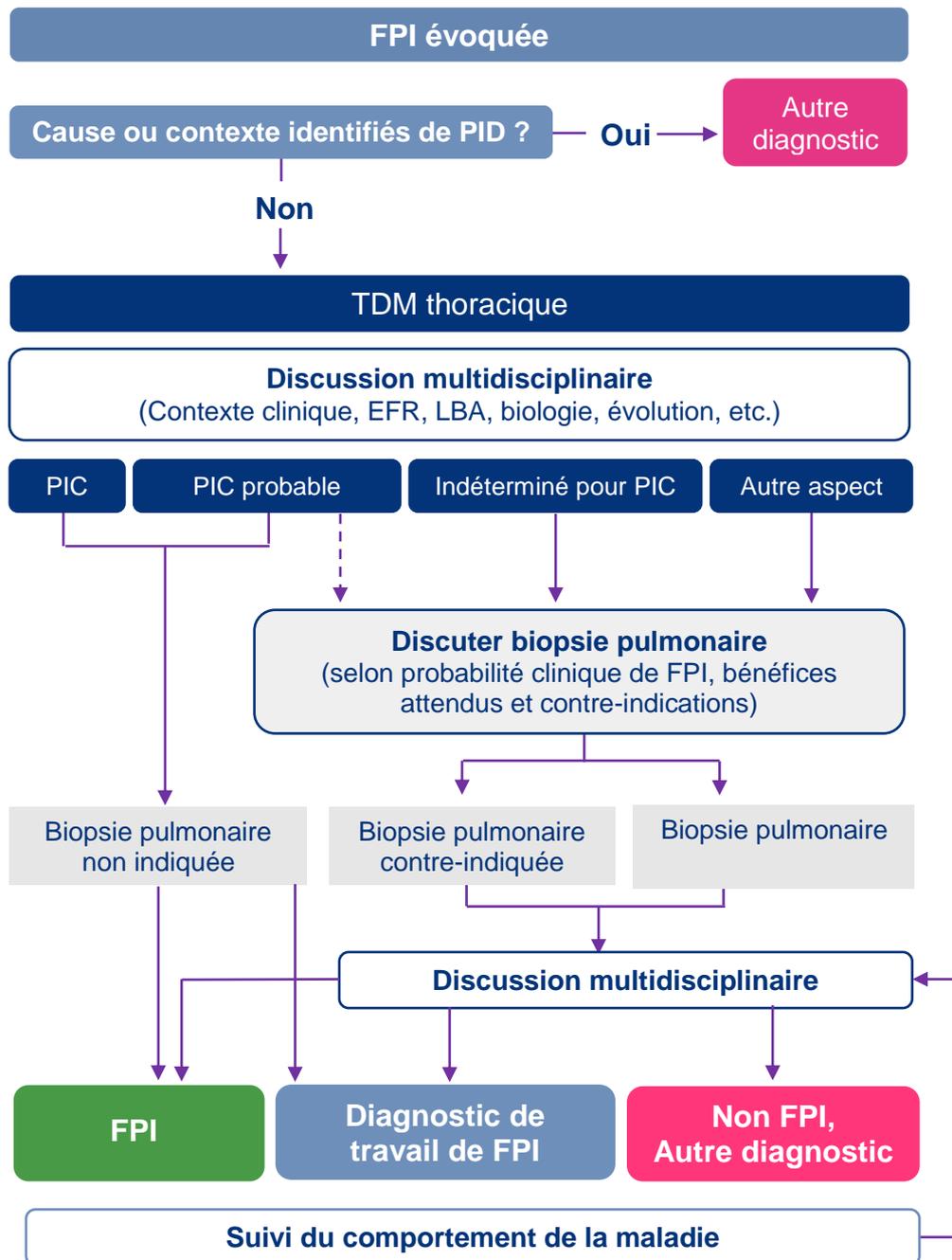
Lorsque le contexte clinique est évocateur, et que le scanner montre un aspect de PIC ou de PIC probable, le diagnostic peut être retenu en discussion multidisciplinaire (DMD) sans recourir à la biopsie pulmonaire.

Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) est réalisé lorsque la présentation radiologique n'est pas celle d'une PIC. Plus rarement, une biopsie pulmonaire est réalisée, en centre spécialisé par vidéo-thoroscopie ou cryobiopsie transbronchique, chez une minorité de patients pour lesquels il persiste une incertitude importante sur le diagnostic de FPI au terme de la discussion multidisciplinaire, si l'on anticipe des conséquences sur la prise en charge, et si le risque opératoire est faible.

Le diagnostic définitif de FPI intègre l'ensemble des données disponibles au cours d'une discussion multidisciplinaire qui fait intervenir pneumologues, radiologues et anatomopathologistes expérimentés dans le domaine des PID.

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avec capacité vitale forcée (CVF) et capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLco) est indispensable pour évaluer la sévérité du retentissement fonctionnel, et pour suivre l'évolution de la maladie.

Figure 2. Algorithme diagnostique chez un patient suspect de FPI



EFR : exploration fonctionnelle respiratoire ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; TDM : tomodensitométrie.

1.4 Prise en charge

Les mesures générales de prise en charge comportent le maintien d'une activité physique, un suivi nutritionnel, et la vaccination contre la grippe, le pneumocoque, et le SARS-CoV-2.

La réhabilitation respiratoire dont la rééducation à l'effort, l'oxygénothérapie de déambulation si elle est indiquée, et les traitements symptomatiques, ont pour objectif d'améliorer la tolérance à l'effort et la qualité de vie.

Deux médicaments antifibrosants disposent d'une AMM pour le traitement de la FPI, la pirfénidone (ESBRIET®) et le nintédanib (OFEV®). Ces traitements ralentissent l'aggravation de la maladie, mesurée par une diminution environ de moitié de la vitesse de déclin de la CVF au cours du temps, diminuent le risque d'exacerbation aiguë de fibrose, et améliorent la survie. Le traitement antifibrosant n'entraîne pas ou peu d'amélioration des symptômes.

La prévention et la gestion des effets indésirables des antifibrosants est indispensable pour en améliorer la tolérance et favoriser leur maintien à long terme. La pirfénidone peut occasionner des nausées et un rash ou une photosensibilité. Le nintédanib entraîne fréquemment des diarrhées. Le bilan hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline) doit être surveillé pendant toute la durée du traitement antifibrosant.

La mise en route du traitement antifibrosant doit être assurée dans un centre spécialisé en PID. La prescription hospitalière par un pneumologue. Le renouvellement peut être assuré par un pneumologue hospitalier.

L'oxygénothérapie de longue durée au repos est indiquée au cours de l'insuffisance respiratoire chronique grave avec les critères habituels : $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg (7,3 kPa) (soit $\text{SaO}_2 \leq 88$ %) mesurée au repos en état stable à deux reprises ; ou PaO_2 entre 56-60 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, désaturations nocturnes non apnéiques. L'oxygénothérapie de déambulation peut être utilisée chez les patients ayant une désaturation d'oxygène à l'exercice < 80 %, ou une désaturation d'oxygène à l'exercice < 85-89 % associée à une dyspnée d'effort importante ou une limitation à l'exercice s'améliorant sous oxygène. Dans les autres circonstances, la seule dyspnée sans désaturation d'oxygène à l'exercice ne constitue pas une indication d'oxygénothérapie.

Les comorbidités sont nombreuses chez les patients atteints de FPI, notamment du fait de l'âge et des habitudes passées de tabagisme ; il convient de les rechercher et de les prendre en charge.

1.5 Évolution et modalités de suivi

La FPI est une maladie grave, pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif en dehors de la transplantation pulmonaire, qui n'est envisageable que dans une minorité de cas. La vitesse d'aggravation est variable d'un patient à l'autre et peut être variable dans le temps chez un même patient. Des exacerbations aiguës de fibrose, dont la mortalité est importante, peuvent survenir surtout lorsque la maladie est évoluée.

Le suivi comporte un examen clinique et une exploration fonctionnelle respiratoire tous les 3 à 6 mois, et un scanner thoracique annuel. Ces visites doivent être effectuées au moins annuellement en centre spécialisé (centre de référence, centre de compétence ou service hospitalier spécialisé dans les PID), en alternance avec le pneumologue traitant, en coordination avec le médecin traitant.

2 Liste des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le centre de référence des maladies pulmonaires rares est multi-site. Il comprend les centres suivants (coordonnées complètes disponibles sur maladies-pulmonaires-rares.fr et respifil.fr).

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
Centre coordonnateur	Hospices Civils de Lyon (HCL) Hôpital Louis Pradel (Bâtiment A4) 28 Avenue du Doyen Lépine, 69677 LYON Cedex	Pr Vincent COTTIN	04 27 85 77 00
Centres constitutifs	Bobigny (AP-HP) Hôpital Avicenne 125 rue de Stalingrad, 93000 BOBIGNY	Pr Hilario NUNES	01 48 95 51 29
	Dijon Hôpital François Mitterand CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel, 21079 DIJON	Pr Philippe BONNIAUD	03 20 44 59 48
	Lille Hôpital Calmette Bd du Professeur Jules Leclercq, 59037 LILLE	Pr Cécile CHENIVESSE	03 20 44 59 48
	Paris (AP-HP) Hôpital Bichat – Claude Bernard 46 rue Henri Huchard, 75018 PARIS	Pr Bruno CRESTANI	01 40 25 68 00
	Hôpital Pitié – Salpêtrière (Syndrome d'Ondine de l'Adulte) 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 PARIS cedex 13	Pr Christian STRAUS	01 42 17 85 78
Hôpital Tenon 4 rue de la Chine, 75970 PARIS Cedex	Pr Jacques CADRANEL	01 56 01 61 47	
Centres de compétence	Besançon Hôpital Jean-Minjoz 3 boulevard Alexandre Fleming, 25030 BESANÇON Cedex	Dr Anne GONDOUIN	03 81 66 88 02
	Bordeaux Hôpital du Haut Levêque 1 avenue Magellan 33604 PESSAC Cedex	Dr Elodie BLANCHARD	05 57 65 63 38
	Caen Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre, 14033 CAEN Cedex 5	Pr Emmanuel BERGOT	02 31 06 46 77
	Grenoble Hôpital Michallon – Site Nord Boulevard de la Chantourne 38043 LA TRONCHE Cedex 9	Dr Sébastien QUETANT	04 76 76 54 67

Centres de compétence	Le Kremlin-Bicêtre Hôpital Bicêtre (AP-HP) 78, rue du Général Leclerc, 94275 LE KREMLIN BICETRE	Pr David MONTANI	01 45 21 79 76
	Marseille Hôpital Nord (AP-HM) Chemin des Bourelly 13915 MARSEILLE Cedex 20	Pr Martine REYNAUD- GAUBERT	04 91 96 61 45 /46 /47
	Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud, 34295 MONTPELLIER Cedex 5	Pr Arnaud BOURDIN	04 67 33 60 91
	Nancy Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS- NANCY	Dr Emmanuel GOMEZ	03 83 15 40 21
	Nice Hôpital Pasteur 30, Voie Romaine, 06001 NICE Cedex 1	Pr Charles-Hugo MARQUETTE	04 92 03 88 83
	Paris (AP-HP) Hôpital européen Georges- Pompidou (HEGP) 20 Rue Leblanc, 75015 PARIS	Pr Olivier SANCHEZ	01 56 09 20 00
	Reims Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex	Pr François LEBARGY	03 26 78 76 14
	Rennes Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09	Pr Stéphane JOUINEAU	02 99 28 24 78
	Rouen Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN Cedex	Dr Mathieu SALAUN	02 32 88 82 47
	Strasbourg Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital – BP 426 67091 STRASBOURG Cedex	Dr Sandrine HIRSCHI	03 69 55 06 46
	Toulouse Hôpital Larrey 24, chemin de Pouvoirville - TSA 30030 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Grégoire PREVOT	05 67 77 17 09
	Tours Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9	Pr Sylvain MARCHAND- ADAM	02 47 47 37 87

2.1 Associations de patients atteints de FPI

	<p>Association Pierre Enjalran Fibrose Pulmonaire Idiopathique (APEFPI) https://fpi-asso.com/</p>
	<p>Alliance maladies rares http://www.alliance-maladies-rares.org/</p>
	<p>Maladies rares info services http://www.maladiesraresinfo.org/</p>
	<p>Alliance européenne non gouvernementale d'associations de malades https://www.eurordis.org/fr</p>

Vivre avec une maladie rare (<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org>) : cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de 10 grandes thématiques :

- Être soigné à l'hôpital / en ville
- Vivre avec son handicap
- Poursuivre sa scolarité
- Mener sa vie professionnelle
- Connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement
- Se déplacer en transports
- Évoluer au quotidien
- Accompagner un malade comme aidant
- S'informer : où s'adresser ?

2.2 Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients

	<p>Centre de référence des maladies pulmonaires rares www.maladies-pulmonaires-rares.fr</p>
	<p>Filière de santé des maladies respiratoires rares https://respifil.fr/</p>
	<p>Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre https://www.orpha.net/ Document d'information sur la FPI</p>

3 Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs (pneumologues)

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

Groupe de travail multidisciplinaire

Pneumologues CR/CC

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

Pneumologues libéraux

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

Pneumologues de centres hospitaliers généraux

- Dr Karim BERKANI, Cran Gevrier
- Dr Marion CAMPANA, Orléans

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

Pneumologues hors France

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

Radiologues

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

Anatomopathologistes

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

Médecins généralistes

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

Paramédicaux

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

Patients

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

Remerciements

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

Déclarations d'intérêt

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

4 Références bibliographiques

1. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, Desai SR, Maher TM, Wells AU, Devaraj A. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019; 54.
2. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242-248.
3. Bonella F, Wijsenbeek M, Molina-Molina M, Duck A, Mele R, Geissler K, Wuyts W. European IPF Patient Charter: unmet needs and a call to action for healthcare policymakers. *Eur Respir J* 2016; 47: 597-606.
4. Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabeze L, Pradere P, Crestani B. Familial pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir* 2015; 32: 413-434.
5. Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, Jones KD, Urisman A, Aravena C, Johannson KA, Golden JA, King TE, Jr., Wolters PJ, Collard HR, Ley B. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017; 72: 424-429.
6. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, Vij R, Noth I, Lynch DA, Strek ME. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210: 307-313.
7. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, Behr J, Brown KK, Cottin V, Flaherty KR, Fukuoka J, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kolb M, Lynch DA, Myers JL, Raghu G, Richeldi L, Taniguchi H, Martinez FJ. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-275.
8. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Med* 2020; 49: 104021.
9. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-593.
10. Cottin V, Crestani B, Cadranet J, Cordier JF, Marchand-Adam S, Prevot G, Wallaert B, Bergot E, Camus P, Dalphin JC, Dromer C, Gomez E, Israel-Biet D, Jouneau S, Kessler R, Marquette CH, Reynaud-Gaubert M, Aguilaniu B, Bonnet D, Carre P, Danel C, Faivre JB, Ferretti G, Just N, Lebargy F, Philippe B, Terrioux P, Thivolet-Bejui F, Trumbic B, Valeyre D. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique – Actualisation 2017. Version longue [French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version]. *Rev Mal Respir* 2017; 34: 900-968.
11. Cottin V, Koschel D, Gunther A, Albera C, Azuma A, Skold CM, Tomassetti S, Hormel P, Stauffer JL, Strombom I, Kirchgassler KU, Maher TM. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ open research* 2018; 4: pii 00084-02018.
12. De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, Slabbynck H, Verschakelen JA, Verbeken EK, Weynand B, De Langhe E, Lenaerts JL, Nemery B, Van Raemdonck D, Verleden GM, Wells AU, Wuyts WA. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. *Chest* 2018; 153: 1416-1423.
13. Distler JHW, Gyorfi AH, Ramanujam M, Whitfield ML, Konigshoff M, Lafyatis R. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 705-730.

14. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, King TE, Jr., Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Thomeer M, Valeyre D, Wells AU. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1382-1389.
15. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, Kambouchner M, Huynh S, Naccache JM, Borie R, Piquet J, Mekinian A, Virally J, Uzunhan Y, Cadranel J, Crestani B, Fain O, Lhote F, Dhote R, Saidenberg-Kermanac'h N, Rosental PA, Valeyre D, Nunes H. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602419.
16. Flaherty KR, King TE, Jr., Raghu G, Lynch JP, 3rd, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, Murray S, Lama VN, Gay SE, Martinez FJ. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904-910.
17. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews GB, Lynch JP, 3rd, Martinez FJ. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-548.
18. Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, Maurer O, Heinemann S, Costabel U, Barbero MAN, Muller V, Bonniaud P, Vancheri C, Wells A, Vasakova M, Pesci A, Sofia M, Klepetko W, Seeger W, Drakopanagiotakis F, Crestani B. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2018; 19: 141.
19. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, Ryu JH, Fruchter O, Piciocchi S, Dubini A, Cavazza A, Chilosi M, Sverzellati N, Valeyre D, Leduc D, Walsh SLF, Gasparini S, Hetzel M, Hagmeyer L, Haentschel M, Eberhardt R, Darwiche K, Yarmus LB, Torrego A, Krishna G, Shah PL, Annema JT, Herth FJF, Poletti V. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: Expert Statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018; 95: 188-200.
20. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1161-1167.
21. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997-2008. *Eur Respir J* 2016; 48: 1453-1461.
22. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, Carlin B, Drummond MB, Ekström M, Garvey C, Graney BA, Jackson B, Kallstrom T, Knight SL, Lindell K, Prieto-Centurion V, Renzoni EA, Ryerson CJ, Schneidman A, Swigris J, Upson D, Holland AE. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e121-e141.
23. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y, Reynolds PN, Chapman S, Walters EH, Zappala C, Allan H, Keir GJ, Hayen A, Cooper WA, Mahar AM, Ellis S, Macansh S, Corte TJ. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J* 2017; 49.
24. Jouneau S, Gamez AS, Tractlet J, Nunes H, Marchand-Adam S, Kessler R, Israel-Biet D, Borie R, Strombom I, Scalori A, Crestani B, Valeyre D, Cottin V. A 2-Year Observational Study in Patients Suffering from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Treated with Pirfenidone: A French Ancillary Study of PASSPORT. *Respiration* 2019; 98: 19-28.
25. Jouneau S, Crestani B, Thibault R, Lederlin M, Vernhet L, Valenzuela C, Wijssenbeek M, Kreuter M, Stansen W, Quaresma M, Cottin V. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020; 21: 312.

26. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-2092.
27. Kreuter M, Swigris J, Pittrow D, Geier S, Klotsche J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Andreas S, Claussen M, Grohe C, Wilkens H, Hagemeyer L, Skowasch D, Meyer JF, Kirschner J, Glaser S, Herth FJF, Welte T, Neurohr C, Schwaiblmair M, Held M, Bahmer T, Frankenberger M, Behr J. Health related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: insights-IPF registry. *Respir Res* 2017; 18: 139.
28. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1717-1727.
29. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1811-1823.
30. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-440.
31. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, Collard HR. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 756-761.
32. Lim RK, Humphreys C, Morisset J, Holland AE, Johannson KA, and the ODC. Oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease: an international Delphi survey. *Eur Respir J* 2019; 54.
33. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, Goldin JG, Hansell DM, Inoue Y, Johkoh T, Nicholson AG, Knight SL, Raoof S, Richeldi L, Ryerson CJ, Ryu JH, Wells AU. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2017.
34. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Kim DS, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B. 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: 1004-1014.
35. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, Meyer K, Raghu G, Collard HR, Garcia CK. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016; 48: 1710-1720.
36. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE, Jr., Lancaster L, Sahn SA, Swartzberg J, Valeyre D, du Bois RM. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-1769.
37. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1395-1402.
38. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J* 2016; 48: 179-186.
39. Raghu G, Lynch D, Godwin JD, Webb R, Colby TV, Leslie KO, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Flaherty KR, Martinez FJ, Wells AU, Shao L, Zhou H, Pedersen PS, Sood R, Montgomery AB, O'Riordan TG. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 277-284.
40. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC;

American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.

41. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines: Surgical Lung Biopsy for Radiological Pattern of Probable Usual Interstitial Pneumonia Is Not Mandatory. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1089-1092.

42. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schunemann HJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19.

43. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-2082.

44. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, Richeldi L, Walsh SLF, Myers JL, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Flaherty KR, Lederer DJ, Lynch DA, Martinez FJ, Raghu G, Travis WD, Udwadia Z, Wells AU, Collard HR. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1249-1254.

45. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, Elicker BM, Koth LL, King TE, Jr., Wolters PJ, Collard HR. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 750-757.

46. Spagnolo P, Cottin V. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanistic pathways to personalised medicine. *J Med Genet* 2017; 54: 93-99.

47. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, Sverzellati N, Carloni A, Carretta E, Buccioli M, Tantalocco P, Ravaglia C, Gurioli C, Dubini A, Piciocchi S, Ryu JH, Poletti V. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 745-752.

48. 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. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-748.

49. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Lai S, Mulyadi E, Torzillo PJ, Phillips MJ, Jo HE, Webster SE, Lin QT, Rhodes JE, Salamonsen M, Wrobel JP, Harris B, Don G, Wu PJC, Ng BJ, Oldmeadow C, Raghu G, Lau EMT, Cryobiopsy versus Open Lung biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung disease alliance I. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2019.

50. Wallaert B, Duthoit L, Drumez E, Behal H, Wemeau L, Chenivresse C, Grosbois JM. Long-term evaluation of home-based pulmonary rehabilitation in patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *ERJ open research* 2019; 5.

51. Walsh SLF, Lederer DJ, Ryerson CJ, Kolb M, Maher TM, Nusser R, Poletti V, Richeldi L, Vancheri C, Wilsher ML, Antoniou KM, Behr J, Bendstrup E, Brown KK, Corte TJ, Cottin V, Crestani B, Flaherty KR, Glaspole IN, Grutters J, Inoue Y, Kondoh Y, Kreuter M, Johannson KA, Ley B, Martinez FJ, Molina-Molina M, Morais A, Nunes H, Raghu G, Selman M, Spagnolo P, Taniguchi H, Tomassetti S, Valeyre D, Wijsenbeek M, Wuyts WA, Wells AU. Diagnostic Likelihood Thresholds That Define a

Working Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1146-1153.

52. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med* 2020; 383: 958-968.

53. Wolters PJ, Blackwell TS, Eickelberg O, Loyd JE, Kaminski N, Jenkins G, Maher TM, Molina-Molina M, Noble PW, Raghu G, Richeldi L, Schwarz MI, Selman M, Wuyts WA, Schwartz DA. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med* 2018; 6: 154-160.