

Année 2020/2021

N°

## Thèse

Pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

par

**Alexandre BLEINC**

Né 20/09/1992 à Villeneuve-Saint-Georges (94)

---

**SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE FIBROSE PULMONAIRE  
IDIOPATHIQUE AU CHRU DE TOURS : BENEFICE DU  
TRAITEMENT ANTI-FIBROSANT**

---

Présentée et soutenue publiquement le **7 octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Julie MANKIKIAN, Pneumologie, PH, CHRU de Tours – Tours

**Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de  
Médecine – Tours**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Pascal DUMONT  
Pr Dominique GOGA  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Dominique PERROTIN  
Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
APETOH Lionel .....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEU Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles .....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
POTIER Alain ..... Médecine Générale  
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra ..... Médecine interne  
BARBIER Louise..... Chirurgie digestive  
BINET Aurélien ..... Chirurgie infantile  
BISSON Arnaud ..... Cardiologie (CHRO)  
BRUNAUT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo..... Rhumatologie (au 01/10/2021)  
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie  
DENIS Frédéric..... Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure..... Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie..... Anatomie et cytologie pathologiques  
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE**

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 – ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

#### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

# Remerciements :

A Monsieur le Professeur Diot, je tiens à vous renouveler ma reconnaissance de me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Marchand-Adam, je vous remercie pour vos conseils, votre pédagogie et votre disponibilité tout au long de mon internat. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.

## Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Plantier, je suis heureux de votre présence dans mon jury et je vous remercie pour votre aide.

Au Docteur Mankikian, merci pour ta rigueur, ta pédagogie et ta bienveillance tout au long de mon internat.

## A toute l'équipe du service de pneumologie du CHRU de Tours :

Au Docteur Pichon, merci pour l'envie que tu m'as transmise de faire de l'oncologie thoracique, pour tout l'apprentissage à ton contact et ta bienveillance.

Au Docteur Magro, merci pour ta patience lors de l'apprentissage de la fibroscopie, pour ta transmission et ta générosité.

Au Docteur Carmier, merci également pour ta transmission spécifique à l'oncologie thoracique et ta bonne humeur quotidienne.

Au Docteur Flament, merci pour ton dynamisme et ton investissement ayant rendu mon internat mais aussi celui de nous tous plus agréable.

A mes chefs de clinique, anciens et actuels : Marion, Charlotte et Sylvie, pour lesquels ce fut un plaisir quotidien d'apprendre à vos côtés.

Aux infirmiers/ières et aux aides-soignants du service de Pneumologie, merci pour votre gentillesse et votre soutien même dans les moments plus difficiles. Pensée spéciale à Audrey, Manon, Manuela, Monica et Julien... Merci également à l'équipe d'endoscopie, Christelle, Émeline et Sylviane, pour tous ces moments agréables.

Aux infirmiers/ières d'hôpital de jour, merci pour ces 7 mois confiné en votre compagnie, pour votre bonne humeur, votre générosité, pour ce mémorable voyage italien dans le bureau et les petits-déjeuners post-gardes. Merci notamment à Florence, Elo, Aurélie, Coco et Corine, ne changez pas, vous me manquerez.

## Mes remerciements vont également :

A la communauté des pneumologues : Maud, Mada, Camille, Fanny, Nafy, Tilia, Timothée, Nicolas, Marion T, Marion F, Xing, Pauline, Axelle, Marie, Catherine, Yan Min, Corentin,

Marion P, Bestega et les nouveaux aussi. Merci pour notre solidarité, votre accueil et tous ces moments partagés avec vous.

A mes co-internes rencontrés aux cours de ces nombreux semestres : Antoine, Marine, Théo, Olivier, Thibaud, Sarah, Laurène, Camille et à la team radioT Vitto et Diane.

A mes amis : Aymeric, Helen, sans oublier Pizzo, à Francois-Marie, Alizée et Marine, je vous remercie pour votre fidèle soutien qui m'est si précieux depuis tant d'années.

A Régine, François, Bichon et Hugo, merci pour votre soutien et votre confiance indéfectible durant toutes ces années et les années à venir.

A mes parents, je vous remercie et vous suis reconnaissant pour tous les moyens que vous m'avez offerts pour que je m'épanouisse. Merci pour votre soutien dans mon parcours, pour votre transmission et votre amour.

A Aurélien, Elodie et Émilie, merci d'être vous, vous êtes parfaits, ne changez rien !

A Céline, mon amour, merci d'avoir toujours été présente durant ces longues années, de ton soutien et d'avoir toujours cru en moi. Je pense que je n'aurai pu arriver là où j'en suis sans toi.

A Cassandra, ces 9 mois d'attente auront été longs. Ton arrivée rend cette fin d'année et de cursus plus belle que je n'aurais pu l'espérer.

## Table des matières

<b>1. Abréviations :</b> .....	<b>10</b>
<b>2. Résumé :</b> .....	<b>11</b>
<b>3. Abstract :</b> .....	<b>12</b>
<b>4. Introduction :</b> .....	<b>13</b>
<b>5. Matériels et méthodes :</b> .....	<b>15</b>
5.1. Design et population.....	15
5.2. Analyses statistiques .....	16
<b>6. Résultats :</b> .....	<b>17</b>
6.1. Groupes « sans traitement » et « traitement » anti-fibrosant .....	17
6.2. Facteurs prédictifs de décès .....	19
<b>7. Discussion :</b> .....	<b>20</b>
7.1. Les anti-fibrosants .....	20
7.2. La DLco .....	22
7.3. Les exacerbations aiguës .....	22
7.4. Le stade de sévérité selon le score GAP .....	23
<b>8. Limites :</b> .....	<b>24</b>
<b>9. Conclusion :</b> .....	<b>25</b>
<b>10. Bibliographie :</b> .....	<b>26</b>
<b>11. Tableaux et figures :</b> .....	<b>31</b>

# 1. Abréviations :

AAN	Anticorps anti-nucléaires
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sûreté du Médicament et des Produits de Santé
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CBP	Cancer broncho-pulmonaire
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CPP	Comité de protection des personnes
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CVF	Capacité vitale forcée
DLco	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
EA	Exacerbation aiguë
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
HTP	Hypertension pulmonaire
IMC	Index de masse corporelle
mMRC	Questionnaire modifié Medical Research Council
MTEV	Maladie thrombo-embolique veineuse
NAC	N-acétylcystéine
OLD	Oxygénothérapie longue durée
OR	Odd Ratio
PA	Paquet/année
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PNEo	Polynucléaire éosinophile
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SEF	Syndrome emphysème fibrose
SSP	Survie sans progression
TKI	Inhibiteur de tyrosine kinase
TM6	Test de marche de six minutes
VEMS	Volume expiratoire maximale par seconde

## 2. Résumé :

*Introduction* : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie fibroproliférative d'évolution irréversible, avec une médiane de survie après diagnostic entre 2 et 5 ans. La Pirfénidone et le Nintédanib, deux traitements anti-fibrosants, représentent une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge de la FPI, permettant de ralentir le déclin de la fonction respiratoire. Bien que les anti-fibrosants ne soient pas curatifs, les essais cliniques ont également montré qu'ils réduisaient la mortalité et qu'ils semblaient augmenter la durée de survie par rapport au placebo. L'objectif de ce travail était de comparer la survie en vie réelle des patients atteints de FPI diagnostiquée au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, selon la prise ou non d'anti-fibrosants.

*Méthodes* : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, réalisée dans le CHRU de Tours. Nous avons évalué rétrospectivement tous les dossiers de patients (n = 176) avec une FPI diagnostiquée depuis 1997 selon les recommandations ATS/ERS/JRS/ALAT. Parmi ces patients, 100 patients ont été traité par anti-fibrosant et 76 patients n'ont pas reçu d'anti-fibrosant.

*Résultats* : La survie était significativement augmentée dans le groupe « traitement » anti-fibrosant, avec une médiane de survie de 59 mois [46 - 87] versus 39 mois [29 - 65] pour le groupe « sans traitement » (p = 0,022). Les facteurs prédictifs de décès étaient la présence d'une néoplasie, la survenue d'exacerbation aiguë et la diminution de la DLco.

*Conclusion* : Notre étude conforte les résultats bénéfiques observés dans les essais cliniques, en montrant une meilleure survie chez les patients traités par un anti-fibrosant en vie réelle.

**Mots clés : Fibrose pulmonaire idiopathique, Traitement anti-fibrosant, Pirfénidone, Nintédanib**

### 3. Abstract :

Introduction : Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an irreversible fibroproliferative disease with a median survival of 2-5 years at diagnosis. Pirfenidone and Nintedanib are two anti-fibrotic agents that have furthered the treatment of IPF by slowing down the rate of decline of respiratory function.

Though these anti-fibrotic medications are not a cure for IPF, clinical trials have shown that they decrease mortality and increase survival in comparison to placebo. This study compares the real-life survival of patients with IPF diagnosed in Tours University Hospital and treated with anti-fibrotic medication to those who had not received the treatment.

Methods : We performed a retrospective one-center study including all patients diagnosed with IPF starting from 1997 in Tours University Hospital (n = 176) using the ATS/ERS/JRS/ALAT recommendations. Of these 176 patients, 100 were treated using anti-fibrotic agents and 76 were not.

Results : There was a significant increase in patient survival in the group treated using anti-fibrotic medication with a median survival of 59 months [46 - 87] vs 39 months [29 - 65] for the untreated group (p = 0,022). Predictive factors of death were the existence of neoplasia, IPF exacerbation and decrease of DLCO.

Conclusion : Our study is in accordance with the results observed in the clinical trials and shows increased survival in patients treated using anti-fibrotic agents.

**Key words : Idiopathic pulmonary fibrosis, Anti-fibrotic treatment, Pirfenidone, Nintedanib**

## 4. Introduction :

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) idiopathique chronique de l'adulte. Elle est définie en 2000 comme une forme anatomopathologique ou scanographique de pneumopathie interstitielle commune (PIC) de cause inconnue [1]. Il s'agit d'une maladie fibro-proliférative, irréversible, de cause inconnue, dont l'évolution est habituellement progressive, limitée au poumon et associée à un mauvais pronostic. La FPI est une maladie rare dont la prévalence a été évaluée en France à 8,7 / 100 000 habitants et une incidence de 4,7 / 100 000 habitants par an [2]. Cela correspondrait en France à un minimum de 9000 patients et 4400 nouveaux patients par an [3]. La FPI est une maladie pulmonaire mortelle, qualifiée de maladie orpheline. Son évolution est variable d'un patient à un autre. Certains présentent une aggravation assez rapide et irréversible de leur fonction respiratoire, d'autres une évolution plus lente, parfois marquée par un ou plusieurs épisodes d'exacerbation aiguë (EA) [4]. Ces EA ont une incidence annuelle d'environ 10 à 15%. Le pronostic de la FPI est péjoratif autant sur le plan fonctionnel que sur la survie globale, avec une médiane de survie après diagnostic entre 2 et 5 ans et une survie à 5 ans d'environ 40% [5][6][7][8][9].

Deux traitements anti-fibrosants sont recommandés dans la prise en charge de la FPI : la Pirfénidone et le Nintédanib. La Pirfénidone (dérivé synthétique de la pyrédine) est une molécule de petite taille pour laquelle un effet anti-fibrosant et anti-inflammatoire a été démontré *in vivo* et *in vitro* sur des modèles animaux, en limitant la production de facteurs de croissance profibrosants comme le TGF $\beta$  -1. Elle a été évaluée lors des études CAPACITY 1 et 2 [10], études de phase III menées en double aveugle, Pirfenidone versus placebo durant 72 semaines, chez des patients atteints de FPI légère à modérée définie par une CVF  $\geq$  50%, une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco)  $\geq$  35% et une distance parcourue d'au moins 150 mètres au test de marche de 6 minutes (TM6). Ces études ont montré une supériorité significative en termes de déclin de la CVF (-8,5% vs -11 %, p = 0,005), de pourcentage de patients ayant une dégradation de la CVF  $\geq$  10% (21% vs 31%, p = 0,003), de distance moyenne parcourue au TM6 (-52,8m vs -76,8m, p < 0,001) et de durée de survie sans progression (SSP) (définie par la baisse  $\geq$  10% de la CVF, baisse  $\geq$  15% de la DLco ou le décès). Cette supériorité est confirmée lors de l'étude ASCEND [11], réalisée chez des patients avec une DLco  $\geq$  30%. La Pirfenidone a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en février

2011 pour la FPI légère à modérée définie par une CVF  $\geq 50\%$  et une DLco  $\geq 30\%$ , et fut disponible en France en 2013. Le Nintédanib (nintédanib ésilate) est quant à lui une molécule de faible poids moléculaire, inhibitrice de tyrosines kinases (TKI) avec une activité anti-récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-R) alpha et  $\beta$ , anti-récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF-R) 1-3 et anti-récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF-R) 1-3 [12]. Cet anti-fibrosant a été évalué lors d'un premier essai TOMORROW [13], étude de phase II randomisée en double aveugle, dont le but était de comparer l'efficacité du Nintédanib à quatre posologies différentes par rapport au placebo. Elle a permis de sélectionner la dose de 150mg x2/j. A cette posologie et après 12 mois, le Nintédanib a significativement diminué le déclin de la CVF (différence de 131mL, [27 - 235],  $p = 0,01$ ). Cela fut confirmé par les études INPULSIS 1 et 2 [14], études de phase III menées en double aveugle, Nintédanib versus placebo durant 52 semaines, chez des patients également atteints d'une FPI légère à modérée (CVF  $\geq 50\%$  et DLco  $\geq 30\%$ ). Il a été montré un déclin annuel de la CVF significativement moins important avec le Nintédanib (différence de 109,9ml/an, [75,9 - 144ml/an],  $p < 0,001$ ). Le Nintédanib a obtenu une AMM européenne en janvier 2015, pour les FPI légère à modérée définie par une CVF  $\geq 50\%$  et une DLco  $\geq 30\%$ . Bien que ces deux traitements anti-fibrosants ne soient pas curatifs, les essais cliniques montrent qu'ils ralentissent le déclin de la fonction respiratoire, réduisent la mortalité et qu'ils semblent également augmenter la durée de survie par rapport au placebo.

L'objectif de ce travail était d'étudier la survie en vie réelle des patients atteints de FPI diagnostiquée au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, en comparant le groupe de patients traités par anti-fibrosant et le groupe de patients non traités par anti-fibrosant.

## 5. Matériels et méthodes :

### 5.1. Design et population

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono-centrique, réalisée dans le service de pneumologie du CHRU de Tours. Nous avons sélectionné rétrospectivement, à partir de 1997 (date du premier diagnostic de FPI dans le service de pneumologie de Tours) et jusqu'à janvier 2021, tous les dossiers de patients (n = 183) ayant une FPI diagnostiquée selon les recommandations ATS/ERS/JRS/ALAT [15][16].

Après analyse des dossiers médicaux, 20 dossiers de patients ont été censurés en raison d'un perdu de vue. Sept dossiers de patients ont été exclus, en raison d'un aspect scanographique indéterminé sans anatomopathologie (n = 5) ou d'un scanner indisponible (n = 2) (**Figure 1**).

En accord avec la législation française, un consentement éclairé et l'accord d'un comité d'éthique ne sont pas indispensables pour une étude rétrospective de recueil de données correspondant à la pratique courante. Toutefois, l'accord du comité d'éthique de la Société de Pneumologie de Langue Française (Groupe Éthique d'Aide à la Recherche Clinique) a été obtenu (n°2021 022). Les données ont été anonymisées et compilées en accord avec les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Notre population de 176 patients était séparée secondairement en patients traités par anti-fibrosant (n = 100) et en patients non traités par anti-fibrosant (n = 76).

Pour chaque dossier sélectionné, les données suivantes étaient recueillies : âge au diagnostic, année de diagnostic, année du 1<sup>er</sup> scanner thoracique et son aspect de PIC selon le guide de pratique clinique 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT (**Tableaux 1 et 2**) [15][16], l'aspect anatomopathologique [16], la date de décès et le délai de suivi en mois (à partir du diagnostic). Ont également été recueillis le sexe, la date de naissance, l'index de masse corporelle (IMC), le statut tabagique et sa quantification en paquet année (PA), les comorbidités associées, le retentissement respiratoire avec la toux, la dyspnée (classification du Medical Research Council modifié (mMRC)), les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires (CVF, rapport VEMS/CVF et DLco), le stade de sévérité selon le score GAP (**Tableaux 3 et 4**), la distance de marche au TM6, la présence d'une possible hypertension pulmonaire (HTP) définie par une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) en échocardiographie supérieure à 40mmHg et sa mesure, le dosage du BNP, le taux de polynucléaire éosinophile (PNEo), la survenue d'une EA, la présence au scanner d'une hernie hiatale, d'un emphysème, la présence d'une mutation

TERT, la mise sous immunosuppresseur et/ou corticothérapie durant plus de 6 mois, la prescription d'une oxygénothérapie longue durée (OLD) et la survenue d'une transplantation pulmonaire.

## **5.2. Analyses statistiques**

Le critère de jugement principal est la survenue du décès de toute cause. Les résultats ont été exprimés en moyenne.

Concernant les données paramétriques, le test de khi<sup>2</sup> a été utilisé pour comparer les pourcentages et le test de Student pour la comparaison des moyennes. Concernant les données non paramétriques, un test de Fisher a été utilisé pour comparer la distribution des pourcentages et un test de Wilcoxon ou de Mann Whitney pour la comparaison des médianes. Un test du Log Rank a été effectué pour comparer la médiane de survie des patients « avec traitements » aux patients « sans traitement ». La régression logistique a été utilisée pour l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de mortalité. Un  $p < 0,05$  est considéré comme significatif.

## 6. Résultats :

Nous avons donc étudié les dossiers de 176 patients atteints d'une FPI selon les recommandations ATS/ERS/JRS/ALAT [15][16] à partir desquels nous avons pu constituer un groupe « traitement » avec anti-fibrosant comprenant 100 patients et un groupe « sans traitement » anti-fibrosant comprenant 76 patients.

### **6.1. Groupes « sans traitement » et « traitement » anti-fibrosant**

Les deux groupes étaient homogènes sur leurs principales caractéristiques épidémiologiques (**Tableau 5**).

Les caractéristiques de bases étaient similaires, sans différence significative sur le sexe (85% d'hommes dans le groupe « traitement » versus 80% dans le groupe « sans traitement »,  $p = 0,408$ ), l'âge (âge médian de 71,5 ans [66 - 78] versus 73 ans [66,8 - 79,3],  $p = 0,603$ ), et l'IMC (IMC médian de 26,7kg/m<sup>2</sup> [23,7 - 29,5] versus 25,9kg/m<sup>2</sup> [23,7 - 29,6],  $p = 0,498$ ).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes sur la consommation de tabac (respectivement 27% de non-tabagiques, 69% de tabagiques sevrés et 4% de tabagiques actifs avec une médiane en PA de 4 [2 - 6] versus 21% de non-tabagiques, 74% de tabagiques sevrés et 5% de tabagiques actifs avec une médiane en PA de 5 [3 - 15],  $p = 0,669$ ). Il en était de même pour les comorbidités associées comme l'HTA (30% versus 41%,  $p = 0,136$ ), l'insuffisance rénale, (4% versus 4%,  $p = 1$ ), l'insuffisance cardiaque et cardiopathie (respectivement 1% versus 1%,  $p = 1$ , et 26% versus 33%,  $p = 0,481$ ), et les maladies thrombo-emboliques veineuses (MTEV) (5% versus 7%,  $p = 1$ ).

En revanche, le groupe « traitement » présentait significativement moins de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (2% versus 12%,  $p = 0,018$ ), de néoplasie pulmonaire (5% versus 16%,  $p = 0,016$ ), de syndrome emphysémateux (26% versus 45%,  $p = 0,009$ ) et d'hernie hiatale (39% versus 57%,  $p = 0,021$ ). Concernant les symptômes au moment du diagnostic, le groupe « traitement » présentait significativement plus de toux (79% versus 50%,  $p < 0,001$ ) mais un score mMRC plus bas (1,66 versus 2,20,  $p < 0,001$ ).

Au niveau de la biologie, les deux groupes étaient similaires sur le taux de PNEo (170G/L [100 - 290] versus 185G/L [57,5 - 352,5],  $p = 0,816$ ) et la présence d'une mutation TERT (1% versus 3%,  $p = 0,58$ ).

Concernant le diagnostic, il n'y avait pas de différence en termes d'aspect scanographique (respectivement 51% de PIC, 44% de PIC probable et 5% de PIC indéterminée dans le groupe « traitement » versus 54% de PIC, 46% de PIC probable et 0% de PIC indéterminée dans le groupe « sans traitement »,  $p = 0,163$ ). En revanche, sur l'aspect anatomopathologique, il y avait dans le groupe « traitement » significativement plus de PIC probable (47% versus 0%,  $p = 0,014$ ) et moins de PIC (53% versus 100%,  $p = 0,014$ ).

La sévérité de la FPI au diagnostic semblait être identique entre les deux groupes quand elle était évaluée par la CVF (84% [67 - 96%] versus 78,5% [63,5 - 93,8%],  $p = 0,573$ ), la DLco (44% [36,5 - 56%] versus 41,5% [31 - 51,3],  $p = 0,099$ ), l'utilisation de l'OLD (46% versus 50%,  $p = 0,599$ ) et la réalisation d'une transplantation pulmonaire (3% versus 1%,  $p = 0,634$ ). En revanche, la distance au TM6 était significativement plus importante dans le groupe « traitement » (402,5m [333,5 - 464,8] versus 326,5m [212,5 - 384,5],  $p < 0,001$ ).

La gravité au diagnostic estimée par le stade de sévérité du score GAP (1,68 versus 1,80,  $p = 0,274$ ), mais également par une CVF inférieure à 50% (3% versus 4%,  $p = 0,693$ ) et une DLco inférieure ou égale à 35% (23% versus 37%,  $p = 0,069$ ) n'était significativement pas différente. Sur le plan des complications, le groupe « traitement » présentait significativement moins de possible HTP (10% versus 35%,  $p < 0,001$ ) avec une médiane de PAPs significativement plus basse (32mmHg [27 - 39] versus 39mmHg [30,5 - 50],  $p = 0,003$ ). Le taux de BNP n'était quant à lui pas significativement différent (58pg/ml [27,5 - 151] versus 88pg/ml [40 - 305,5],  $p = 0,085$ ).

Le taux de survenue d'EA au cours du suivi n'était également pas significativement différent (43% versus 57%,  $p = 0,103$ ).

Concernant la prise en charge, l'utilisation d'immunosuppresseur et d'une corticothérapie durant plus de 6 mois était significativement plus importante dans le groupe « sans traitement » (respectivement 1% versus 11%,  $p = 0,013$ , et 18% versus 38%,  $p = 0,003$ ).

Enfin, le suivi était significativement différent entre les deux groupes, avec dans le groupe « traitement » un nombre de décès significativement plus faible (54% versus 68%,  $p = 0,05$ ) et une durée de suivi plus longue (43 mois [24 - 65,8] versus 24,5 mois [12 - 54],  $p = 0,002$ ). En revanche, le délai entre le diagnostic et le décès n'était significativement pas différent (37,5 mois [21 - 52,3] versus 25,5 mois [12,8 - 48,3],  $p = 0,084$ ).

En utilisant la méthode de Kaplan-Meier, la survie était significativement augmentée dans le groupe « traitement » ( $p = 0,022$ ), avec une médiane de survie de 59 mois [46 - 87] versus 39 mois [29 - 65], soit un gain de 20 mois (**Figure 2**).

## **6.2. Facteurs prédictifs de décès**

Afin de rechercher des facteurs prédictifs de décès, il a été effectué dans un premier temps une analyse univariée en comparant les groupes « sans décès » et « décès » (**Tableau 6**). Il y avait dans le groupe « décès » une augmentation significative du taux de néoplasie pulmonaire (14% versus 3%,  $p = 0,013$ ), de dyspnée (2,22 versus 1,40,  $p < 0,001$ ) et d'EA (65% versus 24%,  $p < 0,001$ ), et une DLco significativement plus basse (40% versus 47,5%,  $p = 0,004$ ) ainsi qu'un périmètre de marche au TM6 réduit (362m [256,5 - 412,5] versus 396m [274 - 495],  $p = 0,021$ ).

Enfin, en termes de prise en charge, il y avait dans le groupe « décès » une utilisation significativement moins importante des anti-fibrosants (66% versus 51%,  $p = 0,03$ ) et plus importante de la corticothérapie durant plus de 6 mois (16% versus 34%,  $p = 0,007$ ) et de l'OLD (36% versus 56%,  $p = 0,01$ ).

La durée de suivi était aussi plus courte dans le groupe « décès » (47 mois [23 - 71,8] versus 30 mois [17 - 49,8],  $p = 0,039$ ).

Dans un second temps, il a été effectué une analyse multivariée par régression logistique (**Tableau 7, Figure 3**). Celle-ci retrouvait 3 facteurs prédictifs de décès dans la FPI. La présence d'une néoplasie pulmonaire et la survenue d'EA sont significativement associées à la mortalité de la FPI, avec respectivement un OR à 16,54 ([2,18 - 393,43],  $p = 0,024$ ) et un OR à 3,45 ([1,28 - 9,73],  $p = 0,016$ ).

La DLco était, quant à elle, fortement associée à la survie de la FPI, avec OR à 0,95 ([0,91 - 0,99],  $p = 0,026$ ), soit un risque de décès qui diminue d'un facteur de 0,95 pour chaque augmentation de 1 % du pourcentage de DLco.

La réduction significative de la mortalité sous traitement anti-fibrosant n'est pas retrouvée en analyse multivariée ( $p = 0,283$ ).

## 7. Discussion :

Le principal résultat de notre étude en vie réelle est que le traitement anti-fibrosant s'accompagne d'une amélioration significative du pronostic de la FPI. En effet, le groupe de patients avec traitement anti-fibrosant avait une survie significativement plus longue que le groupe sans traitement anti-fibrosant, avec une différence de survie observée dans notre étude de 20 mois.

Notre étude suggère également en analyse multivariée l'identification de facteurs prédictifs de décès que sont l'association d'une néoplasie pulmonaire, la survenue d'EA et la diminution de la DLco.

### 7.1. Les anti-fibrosants

Les essais CAPACITY et ASCEND [10][11] menés pour la Pirfénidone n'ont montré en termes de mortalité aucune différence significative à 1 an. En revanche, l'analyse groupée des études CAPACITY et ASCEND [11] a montré, comparativement au placebo, une réduction significative du risque de décès à 1 an de 48% en termes de décès de toute cause, et de 68% en termes de décès lié à la FPI. A noter que ce bénéfice a également été noté sur la proportion de patients décédés ou ayant une baisse  $\geq 10\%$  de la CVF, avec une réduction significative à 1 an de 43,8% [17]. TOMORROW et INPULSIS [13][14], menés quant à eux pour le Nintédanib, n'ont également pas montré de différence significative à 1 an, mais une tendance à la réduction en termes de décès de toute cause et de décès de cause respiratoire (HR 0,70, p = 0,14). Cette tendance a été confirmée par une analyse groupée de ces études [18], retrouvant une réduction non significative de la mortalité à 1 an de toute cause (HR 0,70, p = 0,095) et de cause respiratoire (HR 0,62, p = 0,078). De plus, la mortalité pendant le traitement (définie comme le décès survenu entre la randomisation et la fin de la période de suivi post-traitement) était significativement réduite de 43% sous Nintédanib.

Les essais d'homologation de la Pirfénidone ont été menés sur une période de 12 mois et n'ont pas été conçus pour estimer la survie à long terme. Ainsi, l'étude d'extension en ouvert RECAP [19] basée sur les patients des études CAPACITY et ASCEND a été effectuée, et confirme l'efficacité à long terme de la Pirfenidone avec une médiane de survie de 72,2 mois. Cette médiane de survie est supérieure à celle observée dans notre étude, pour rappel, de 59 mois.

Cependant, nos patients ont reçu de façon non distincte les deux anti-fibrosants, la Pirfénidone ou le Nintédanib, et notre étude a été menée en vie réelle, pouvant expliquer cette différence. *Fischer M. et al.* [20] et *Lancaster L. et al.* [21] ont mené des études de survie respectivement à partir de CAPACITY, ASCEND et RECAP, et de 6 essais de phases II/III (dont TOMORROW, INPULSIS et INPULSIS-ON) afin de prédire l'espérance de vie sous anti-fibrosant. La distribution de Weibull avait été sélectionnée dans les 2 études. La survie estimée sous Pirfénidone est significativement améliorée avec une médiane de survie de 87 mois contre 56 mois, tout comme celle sous Nintédanib avec une médiane de survie de 102 mois contre 39,6 mois. Les patients non traités de notre étude présentent des données de survie proches de celle de la littérature [20][21][22]. Surtout, notre étude en vie réelle conforte le bénéfice des anti-fibrosants sur la survie observée dans les études prospectives [11][19][20][21]. En revanche, nos patients traités présentent une médiane de survie inférieure à celles de *Fischer M. et al.* [20] et *Lancaster L. et al.* [21]. Cela peut être expliqué par une population de notre étude en vie réelle, plus sévère (CVF, DLco, plus âgé, plus de comorbidité), contrairement à celles des études de survie pour lesquelles les patients sélectionnés étaient susceptibles d'avoir une maladie plus « bénigne », responsable d'un possible « effet d'essai » [23][24]. De plus, leurs données de survie avaient été obtenues par extrapolation de Weibull car le suivi était trop court, comme l'en atteste la médiane de survie qui n'a pas été atteinte pour l'étude de *Lancaster L. et al.* [21], et ont ainsi leurs limites.

Nos données de survies sont similaires à celles des études observationnelles en vie réelle. *Vietri L. et al.* [25] ont évalué en vie réelle la survie sous Pirfénidone chez 91 patients atteints de FPI. Les caractéristiques des patients étaient similaires aux nôtres, et l'aspect scanographique de PIC était le plus fréquent (77%). La sévérité fonctionnelle était sensiblement proche de notre étude hormis sur la DLco qui était plus élevée (51,5% contre 44%), et la présence d'un syndrome emphysème fibrose (SEF) qui était moins fréquent (16,4% contre 45%). Il a été observé dans cette étude une médiane de survie de 52,7 mois. *Cameli P. et al.* [26] ont quant à eux évalué la survie en vie réelle chez 263 patients atteints de FPI traités par Pirfénidone (n = 139) ou Nintédanib (n = 124). Les caractéristiques des patients étaient également similaires aux nôtres, mais ils semblaient moins sévères (moins de SEF, de néoplasie pulmonaire et d'HTP). A noter que la population ayant reçu le Nintédanib était significativement plus âgée ( $p < 0,0001$ ) et plus sévère sur CVF et DLco ( $p = 0,0004$  et  $p < 0,0001$ ) que celle ayant reçu la Pirfénidone. La médiane de survie observée était de 40,2 mois, et aucune différence de survie n'a été observée entre la Pirfénidone et le Nintédanib ( $p = 0,8687$ ). *Guenther A. et al.* [27], après inclusion de 525 patients à partir du Registre européen de la FPI (eurIPFreg), mettaient en évidence une

médiane de survie plus longue sous anti-fibrosant, de 123 mois, que sans anti-fibrosant ( $p = 0,001$ ). Mais il est à noter un nombre élevé de perdu de vue, de près de 60% représentant une limite importante.

Malgré des temps de survie hétérogènes dans la littérature, la comparaison de nos données avec celle de la littérature conforte l'efficacité des anti-fibrosants pour prolonger l'espérance de vie des patients atteints de FPI.

## **7.2. La DLco**

La FPI est caractérisée par un déclin progressif de la fonction respiratoire pour laquelle la DLco fait partie des paramètres couramment utilisés. Elle fait aussi partie des facteurs physiologiques pronostiques importants [28], pour laquelle une DLco  $\leq 30\%$  de la valeur théorique est associée à une augmentation de la mortalité [29]. Notre étude retrouve également cette association significative avec la survie ( $p = 0,026$ ).

## **7.3. Les exacerbations aiguës**

Le pronostic de la FPI en cas d'EA est sombre. Les données disponibles [4] suggèrent que 46% des décès lié à la FPI sont précédés d'une EA et que la médiane de survie en cas d'EA est de 3 à 4 mois. Aussi, la mortalité à court terme en cas d'EA est d'environ 50% [30]. Cette aggravation pronostique était bien retrouvée dans notre étude en cas d'EA (OR 3,45).

Le mécanisme bénéfique du traitement anti-fibrosant dans la prévention de l'EA n'est pas clair. Les traitements anti-fibrosants pourraient théoriquement réduire la fréquence de l'EA en ralentissant la progression de la FPI ou en réduisant directement le risque d'EA.

Les essais TOMORROW, INPULSIS 2 et INPULSIS-ON ont donné des résultats sur l'effet du Nintédanib sur les EA [31]. Le Nintédanib réduisait l'incidence des EA dans TOMORROW [13], augmentait significativement le temps jusqu'à la 1<sup>ère</sup> EA dans INPULSIS 2 [14], et réduisait significativement l'incidence des EA de 47% dans leur analyse groupée [18]. Conformément à ces résultats, les données de l'essai INPULSIS-ON suggéraient que le Nintédanib était efficace pour réduire le nombre d'exacerbations aiguës au moins jusqu'à 3 ans [32].

La Pirfénidone avait réduit l'incidence de l'EA dans un essai contrôlé randomisé [33], toutefois, ce bénéfice n'a été observé que sur une période courte de 9 mois et il n'a pas été testé dans des études ultérieures [10][11]. Une étude de phase II [34] avait, quant à elle, révélé que la

Pirfénidone semblait réduire significativement le risque d'EA péri-opératoire du cancer du poumon.

Dans notre étude, l'incidence des EA était numériquement plus faible dans le groupe « traitement » (43% contre 57%), mais de manière non significative. Les études précédemment citées évaluaient de manière distinct l'effet de la Pirfénidone et du Nintédanib sur la survenue d'EA, ce qui n'était pas le cas dans notre étude. Le Nintédanib était l'anti-fibrosant le plus souvent prescrit (37%), et 33% de nos patients ont bénéficié d'un switch par l'autre anti-fibrosant. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si les traitements anti-fibrosants peuvent réduire l'incidence ou améliorer l'issue de l'EA de FPI.

#### **7.4. Le stade de sévérité selon le score GAP**

Le score GAP est calculé en fonction de l'âge, du sexe et du retentissement respiratoire (CVF et DLco) au diagnostic. Ces 4 paramètres permettent d'obtenir un score entre 1 et 8, et ainsi un stade de sévérité de la FPI allant de 1 à 3 (**Tableaux 3 et 4**). Ce score permet d'estimer la probabilité de décès à 1, 2 et 3 ans [35][36].

Dans notre étude, il n'y a pas de différence sur le stade de sévérité selon le score GAP entre les 2 groupes, et il n'est pas associé à une augmentation du risque de décès. Le score GAP a été établi en 2012 chez des patients atteints de FPI non traités par anti-fibrosant. Les paramètres qui permettent son calcul sont obtenus lors de la consultation initiale. Ainsi, l'impact des anti-fibrosants sur le pronostic de chaque groupe de patients n'a pu être évalué. De plus, son rôle est de prédire le décès à un temps donné, et il ne peut donc être identifié comme un facteur prédictif de décès. L'association du score GAP longitudinal [37], intégrant dans le score GAP les antécédents d'hospitalisation respiratoire et la variation de la CVF sur 6 mois, permet d'améliorer la performance prédictive du modèle GAP. Son utilisation conjointe pourrait également permettre d'intégrer les variations en lien avec le traitement anti-fibrosant et d'identifier les patients répondeurs.

## 8. Limites :

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique et rétrospective. Deuxièmement, il existe des biais dans notre étude. En effet, on constatait dans le groupe « sans traitement » significativement plus de néoplasie pulmonaire ( $p = 0,016$ ) et de SEF ( $p = 0,009$ ), et ce groupe a reçu significativement plus souvent un traitement par corticostéroïde ( $p = 0,003$ ) et immunosuppresseur ( $p = 0,013$ ). Tous ces facteurs sont associés à un mauvais pronostic de la FPI.

La FPI est fréquemment associée au cancer broncho-pulmonaire (CBP), avec une prévalence histologiquement prouvée de 13% et une incidence cumulée à 1 et 3 ans de 41% et 82% [45]. La survie en cas de FPI associée à un CBP est significativement plus faible qu'en cas de FPI sans CBP (HR = 2,924,  $p < 0,0001$ ) [39], en lien principalement avec la progression du CBP et aux complications de son traitement [38]. Cette association avec la mortalité est d'ailleurs retrouvée dans notre étude avec un OR à 16,54 ( $p = 0,024$ ).

Le SEF, correspondant à l'association d'un emphysème des lobes supérieurs et d'une PID fibrosante des lobes inférieurs, est une entité fréquente dont la prévalence est estimée entre 30 et 35% [40][41]. Cette prévalence est retrouvée dans notre étude, estimée à 34%. La présence de cette combinaison semble assombrir le pronostic, en étant d'une part associée une mortalité plus élevée que pour les patients atteints de FPI sans emphysème ( $p < 0,05$ ) [40][41], et d'autre part liée à une plus forte prévalence de l'HTP (environ 50%) qui majore le risque de décès dans le SEF (RR = 4,03) [42] avec une survie à 1 an de seulement 60% [43]. Dans notre étude, cette association avec la mortalité n'a pas été retrouvée ( $p = 0,545$ ).

Enfin, les traitements par corticostéroïde et immunosuppresseur dans la FPI ne sont pas recommandés. En effet, aucune étude randomisée évaluant la corticothérapie [44], la Colchicine [44][45], la Ciclosporine [46] et l'interféron-gamma-1b [47] n'a montré son efficacité. L'essai PANTHER-IPF [48] a même montré une augmentation significative de la mortalité globale ( $p = 0,01$ ) et des hospitalisations ( $p < 0,001$ ) pour l'association NAC - prednisone – Azathioprine. Troisièmement, il faut rester prudent sur l'interprétation de nos résultats car la non prescription d'un anti-fibrosant était le fait : soit de la non disponibilité du traitement (prise en charge avant 2013) associée à une prise en charge utilisant parfois des immunosuppresseurs dont on connaît actuellement le caractère délétère, soit de l'existence de comorbidités péjoratives au cours de la FPI telles qu'un CBP.

## **9. Conclusion :**

Dans notre étude en vie réelle, la survie des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique est significativement plus longue dans le groupe des patients sous traitement anti-fibrosant. Malgré les biais liés à notre étude, ce résultat conforte celui observé dans les essais d'homologations et les études d'extensions pour la Pirfénidone et le Nintédanib.

## 10. Bibliographie :

- [1] American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* (février 2000): 161(2 Pt 1): 646–64.
- [2] Cottin V, Cadranel J, Crestani B, Dalphin JC, Delaval P., Israel-Biet, D., Kessler, R., et al. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in France: A Survey of 1244 Pulmonologists. *Respiratory Medicine* 108, no 1 (janvier 2014): 195-202.
- [3] Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, et Esser D. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Review of the Literature. *European Respiratory Review* 21, no 126 (1 décembre 2012): 355-61.
- [4] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194, no 3 (août 2016): 265-75.
- [5] Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et Collard HR. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in US Medicare Beneficiaries Aged 65 Years and Older: Incidence, Prevalence, and Survival, 2001–11. *The Lancet Respiratory Medicine* 2, no 7 (juillet 2014): 566-72.
- [6] Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 58, no 2 (1 février 2003): 143-48.
- [7] Park, JH, Kim DS, Park IN, Jang S, Kitaichi M, Nicholson AG, et Colby TV. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia: Idiopathic versus Collagen Vascular Disease–Related Subtypes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 175, no 7 (avril 2007): 705-11.
- [8] Kim JH, Lee JH, Ryu YJ, et Chang JH. Clinical Predictors of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 73, no 3 (2012): 162.
- [9] Pérez ERF, Daniels CE, Sauver JS, Hartman TE, Bartholmai BJ, Yi ES, Ryu, JH, et Schroeder DR. Incidence, Prevalence, and Clinical Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 137, no 1 (janvier 2010): 129-37.
- [10] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE, et al. Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (CAPACITY): Two Randomised Trials. *The Lancet* 377, no 9779 (mai 2011): 1760-69.
- [11] King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 370, no 22 (29 mai 2014): 2083-92.
- [12] Grimminger F, Günther A, et Vancheri C. The Role of Tyrosine Kinases in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Journal* 45, no 5 (mai 2015): 1426-33.

- [13] Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 365, no 12 (22 septembre 2011): 1079-87.
- [14] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 370, no 22 (29 mai 2014): 2071-82.
- [15] Lantuejoul L, Grangette E, Nerot A, Quetant S, Reymond E, Jankowski A, Maftai S, Aguilaniu B, Degano B, et Ferretti G. Apports de la classification ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 au diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* 2, no 4 (septembre 2019): 217-27.
- [16] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 198, no 5 (septembre 2018): e44-68.
- [17] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, et al. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Analysis of Pooled Data from Three Multinational Phase 3 Trials.. *European Respiratory Journal* 47, no 1 (janvier 2016): 243-53.
- [18] Richeldi L, Cottin V, du Bois R., Selman M, Kimura T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, et Brown KK. Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Combined Evidence from the TOMORROW and INPULSIS® Trials. *Respiratory Medicine* 113 (avril 2016): 74-79.
- [19] Costabel U, Albera C, Lancaster LH, Lin CY, Hormel P, Hulter HN., et Noble PW. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration* 94, no 5 (2017): 408-15.
- [20] Fisher M, Nathan SD, Hill C, Marshall J, Dejonckheere F, Thuresson PO, et Maher TM. Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 23, no 3-b Suppl (mars 2017): S17-24.
- [21] Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, Quaresma M, Stowasser S, et Richeldi L. Safety and Survival Data in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treated with Nintedanib: Pooled Data from Six Clinical Trials. *BMJ Open Respiratory Research* 6, no 1 (mars 2019): e000397.
- [22] Khor H, Ng Y, Barnes H, Goh NSL, McDonald CF, et Holland AE. Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Anti-Fibrotic Therapy: A Systematic Review. *European Respiratory Review* 29, no 157 (30 septembre 2020): 190158.
- [23] Chow CJ, Habermann EB, Abraham A, Zhu Y, Vickers SM, Rothenberger DA, et Al-Refaie WB. Does Enrollment in Cancer Trials Improve Survival? *Journal of the American College of Surgeons* 216, no 4 (avril 2013): 774-80.

- [24] Unger JM, Barlow WE, Martin DP, Ramsey SD, LeBlanc M, Etzioni R, et Hershman DL. Comparison of Survival Outcomes Among Cancer Patients Treated In and Out of Clinical Trials. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 106, no 3 (mars 2014).
- [25] Vietri L, Cameli P, Perruzza M, Cekorja B, Bergantini L, d'Alessandro M, Refini RM, et al. Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Real-Life Experience in the Referral Centre of Siena. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 14 (janvier 2020): 175346662090632.
- [26] Cameli P, Refini RM, Bergantini M, d'Alessandro M, Alonzi V, Magnoni C, Rottoli P, Sestini P, et Bargagli E. Long-Term Follow-Up of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treated With Pirfenidone or Nintedanib: A Real-Life Comparison Study. *Frontiers in Molecular Biosciences* 7 (4 septembre 2020): 581828.
- [27] Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, Maurer O, et al. The European IPF Registry (EurIPFreg): Baseline Characteristics and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Research* 19, no 1 (décembre 2018): 141.
- [28] Ley B, Collard HR, et King TE. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183, no 4 (15 février 2011): 431-40.
- [29] Song H, Sun D, Ban, C., Liu Y, Zhu M, Ye O, Yan W, Ren Y, et Dai H. Independent Clinical Factors Relevant to Prognosis of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medical Science Monitor* 25 (5 juin 2019): 4193-4201.
- [30] Kishaba T, Tamaki H, Shimaoka Y, Fukuyama H, et Yamashiro S. Staging of Acute Exacerbation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung* 192, no 1 (février 2014): 141-49.
- [31] Rodríguez-Portal JA. Efficacy and Safety of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update. *Drugs in R&D* 18, no 1 (mars 2018): 19-25.
- [32] Crestani B, Quaresma M, Kaye M, Stansen W, Stowassers S, Kreuter M. Long-term nintedanib treatment in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): new data from INPULSIS® [ON P17-10317 P17-10317]. *The European Respiratory Society International Congress. Milan, (9-13 September 2017): pp 1–11.*
- [33] Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171, no 9 (mai 2005): 1040-47.
- [34] West Japan Oncology Group, Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perioperative Pirfenidone for Prevention of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Lung Cancer Patients Undergoing Pulmonary Resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respiratory Research* 17, no 1 (décembre 2016): 90.

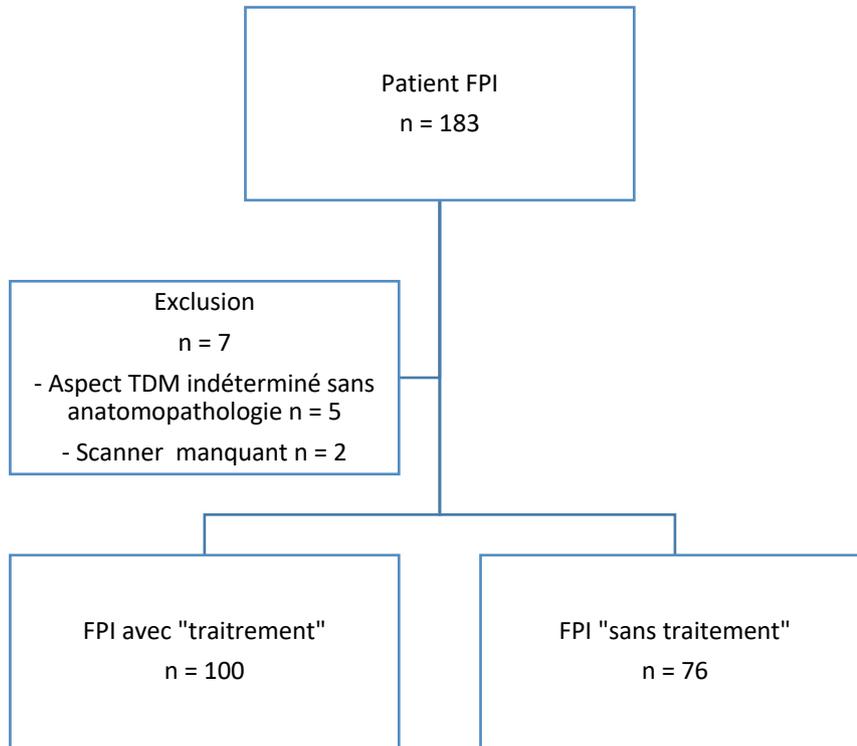
- [35] Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, Poletti V, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of Internal Medicine* 156, no 10 (15 mai 2012): 684.
- [36] Kim ES, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Yim JJ, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et Lee SM. Validation of the GAP Score in Korean Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 147, no 2 (février 2015): 430-37.
- [37] Ley B, Bradford WZ, Weycker D, Vittinghoff E, du Bois RM, et Collard HR. Unified Baseline and Longitudinal Mortality Prediction in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Journal* 45, no 5 (mai 2015): 1374-81.
- [38] Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, Buccioli M, et al. The Impact of Lung Cancer on Survival of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 147, no 1 (janvier 2015): 157-64.
- [39] Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwyler J, Oltmanns U, Muley T, Heussel CP, Warth A, Kolb M, et Herth FJF. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Édité par Min Wu. *PLOS ONE* 11, no 3 (29 mars 2016): e0151425.
- [40] Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, et Selman M. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Chest* 136, no 1 (juillet 2009): 10-15.
- [41] Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T, Miyahara Y, et Sugita Y. The Effect of Emphysema on Lung Function and Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Respirology* 15, no 5 (8 avril 2010): 843-48.
- [42] Cottin V. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A Distinct Underrecognised Entity. *European Respiratory Journal* 26, no 4 (1 octobre 2005): 586-93.
- [43] Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, Cordier JF, et GERM"O"P. Pulmonary Hypertension in Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome. *European Respiratory Journal* 35, no 1 (1 janvier 2010): 105-11.
- [44] Douglas WW, Ryu JH, et Schroeder DR. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Impact of Oxygen and Colchicine, Prednisone, or No Therapy on Survival. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161, no 4 (avril 2000): 1172-78.
- [45] 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.
- [46] Grgic A, Lausberg H, Heinrich M, Koenig J, Uder M, Sybrecht GW, et Wilkens H. Progression of Fibrosis in Usual Interstitial Pneumonia: Serial Evaluation of the Native Lung after Single Lung Transplantation. *Respiration* 76, no 2 (2008): 139-45.

[47] King TE, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, Noble PW, et al. Effect of Interferon Gamma-1b on Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (INSPIRE): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet* 374, no 9685 (juillet 2009): 222-28.

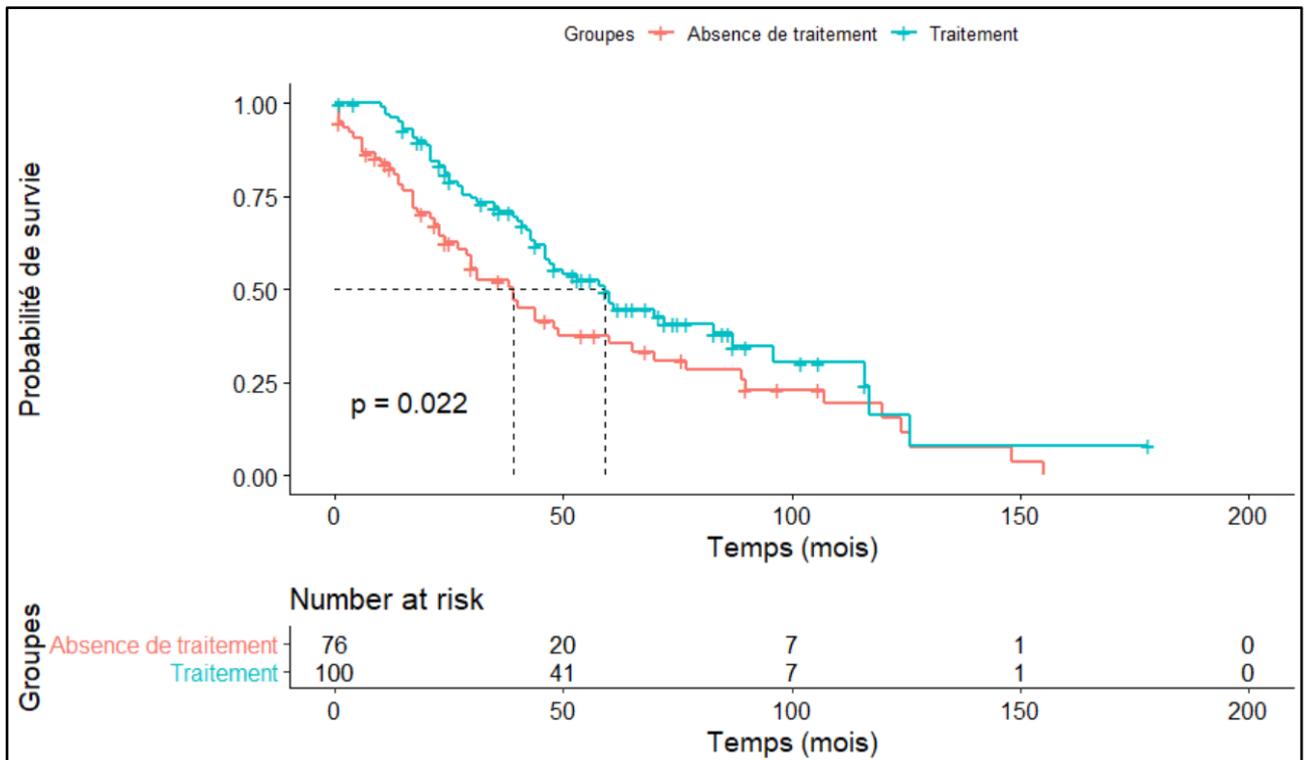
[48] The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 370, no 22 (29 mai 2014): 2093-2101.

# 11. Tableaux et figures :

**Figure 1** : Diagramme de flux des patients de l'étude.

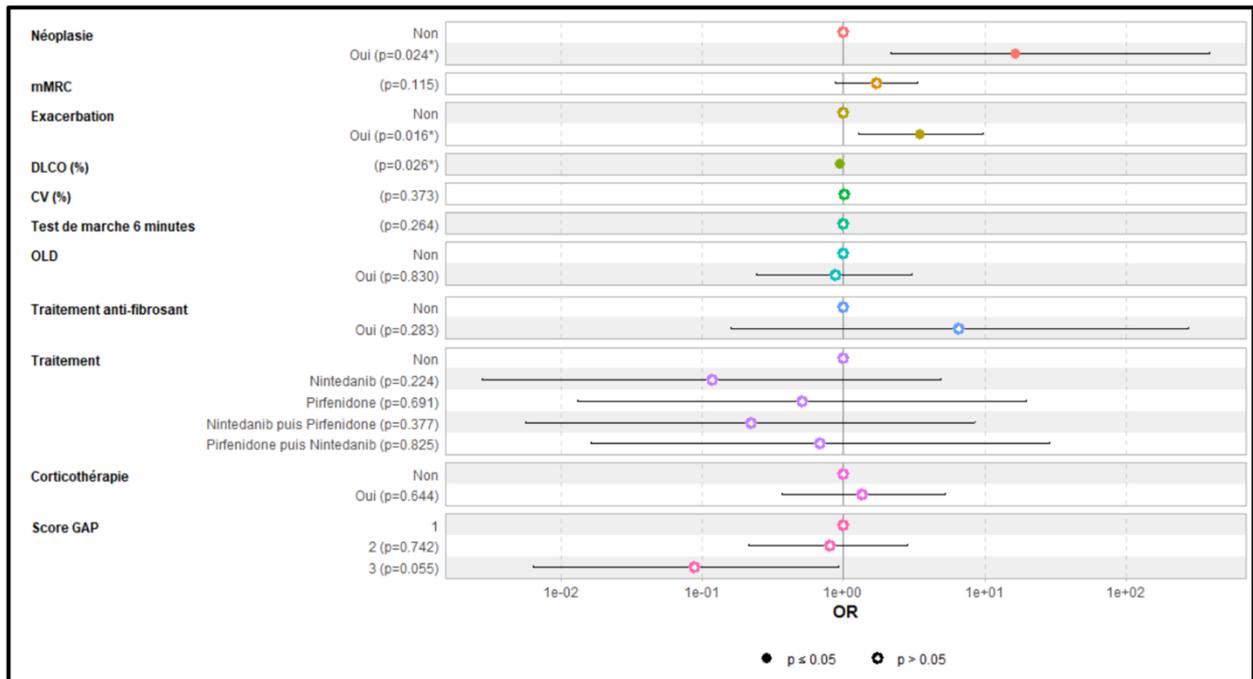


**Figure 2 : Comparaison de survie selon le modèle de Kaplan Meier : FPI avec « traitement » anti-fibrosant versus FPI « sans traitement » anti-fibrosant.**



	Sans traitement	Traitement
Médiane de survie en mois (IC 95%)	39 [29 - 65]	59 [46 - 87]

**Figure 3 : Facteurs prédictifs de décès : régression logistique à partir des variables significatives en analyse univariée et des données décrites dans la littérature.**



**Tableau 1 : Description des tableaux TDM de PIC selon le guide de pratique clinique 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT [15].**

	PIC	PIC probable	PIC indéterminée	Suggestif de diagnostics alternatifs de PIC	
Répartition	Prédominance sous-pleurale basale (souvent hétérogène, parfois diffuse et asymétrique)	Prédominance sous-pleurale basale (souvent hétérogène)	PIC débutante Prédominance sous-pleurale basale	PIC réellement indéterminée Distribution variable ou diffuse	Prédominance supérieure ou moyenne Distribution péri-bronchovasculaire Distribution périlymphatique
Lésions principales	Rayon de miel	Réticulations Bronchectasies de traction périphériques	Réticulations Verre dépoli discret	Lésions de fibrose : rayon de miel, bronchectasies	Kystes Mosaïque marquée Verre dépoli prédominant Micronodules diffus Nodules centrolobulaires Nodules Condensation
Signes associés	Bronchectasies de traction périphériques Réticulations Verre dépoli peu étendu Ossifications pulmonaire Pas d'élément pour un diagnostic alternatif	Verre dépoli mineur Pas d'élément pour un diagnostic alternatif	Pas d'élément pour un diagnostic alternatif	Diagnostic de PIC secondaire Plaques pleurales (asbestose) Dilatation œsophagienne (sclérodémie) Érosion claviculaire (polyarthrite rhumatoïde) Adénomégalies Épanchements pleuraux (connectivites)	

**Tableau 2 : Diagnostic de FPI basé sur l'aspect scanographique et anatomopathologique selon le guide de pratique clinique 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT [16].**

FPI suspectée		Aspect anatomopathologique			
		PIC	PIC probable	PIC indéterminée	Diagnostic alternatif
Aspect scanographique	PIC	FPI	FPI	FPI	Non FPI
	PIC probable	FPI	FPI	FPI like	Non FPI
	PIC indéterminée	FPI	FPI like	FPI indéterminée	Non FPI
	Diagnostic alternatif	FPI like ou non FPI	Non FPI	Non FPI	Non FPI

**Tableau 3 : Calcul du score GAP selon Ley et al. [35].**

	Prédicteur	Points
<b>G</b>	<b>Sexe</b> Femme	0
	Homme	1
<b>A</b>	<b>Age</b> ≤ 60	0
	61 - 65	1
	> 65	2
<b>P</b>	<b>Physiologie</b> <b>CVF, % de la valeur prédite</b> > 75	0
	50 - 75	1
	< 50	2
	<b>DLco, % de la valeur prédite</b> > 55	0
	36 - 55	1
	≤ 35	2
	Ne peut être effectué	3

**Tableau 4 : Stade de sévérité de la FPI selon le score GAP de Ley et al. [35].**

Stade	I	II	III
<b>Points</b>	0 – 3	4 – 5	6 - 8
<b>Mortalité prédite en %</b>			
1 an	5,6	16,2	39,2
2 ans	10,9	29,9	62,1
3 ans	16,3	42,1	76,8

**Tableau 5 : Données épidémiologiques des patients de l'étude.**

	Sans traitement (n=76)	Traitement (n=100)	p
Age, médiane (IQR1-IQR3)	73 (66,8 - 79,3)	71,5 (66,0 - 78,0)	0,603
Hommes, n (%)	61 (80%)	85 (85%)	0,408
IMC, médiane (IQR1-IQR3)	25,9 (23,7 - 29,6)	26,7 (23,7 - 29,5)	0,498
Tabac, n (%)			0,694
Tabagisme actif	4 (5%)	4 (4%)	
Tabagisme sevré	56 (74%)	69 (69%)	
Non-tabagique	16 (21%)	27 (27%)	
Quantité de tabac (PA)	5,0 (3,0 - 15,0)	4,0 (2,0 - 6,0)	0,699
HTA, n (%)	31 (41%)	30 (30%)	0,136
Insuffisance rénale, n (%)	3 (4%)	4 (4%)	1
Insuffisance cardiaque, n (%)	1 (1%)	1 (1%)	1
Cardiopathie, n (%)	25 (33%)	26 (26%)	0,481
Coronaropathie	17	21	
Valvulopathie	2	3	
Coronaropathie + Valvulopathie	2	0	
Dilatée	1	1	
Hypertrophique	3	1	
BPCO, n (%)	9 (12%)	2 (2%)	0,018
Néoplasie pulmonaire, n (%)	12 (16%)	5 (5%)	0,016
MTEV, n (%)	5 (7%)	5 (5%)	1
EP	3	3	
TVP	1	1	
EP + TVP	1	1	
Hernie hiatale, n (%)	43 (57%)	39 (39%)	0,021
Emphysème, n (%)	34 (45%)	26 (26%)	0,009
Toux, n (%)	38 (50%)	79 (79%)	<0,001
mMRC, médiane (IQR1-IQR3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 2)	<0,001
mMRC, moyenne ( $\pm$ ET)	2,20 $\pm$ 1,15	1,66 $\pm$ 0,83	
Exacerbation aiguë, n (%)	43 (57%)	43 (43%)	0,103
HTP, n (%)	22 (35%)	8 (10%)	<0,001
PAPs (mmHg), médiane (IQR1 - IQR3)	39,0 (30,5 - 50,0)	32,0 (27,0 - 39,0)	0,003
CVF (%), médiane (IQR1 - IQR3)	78,5 (63,5 - 93,8)	84,0 (67,0 - 96,0)	0,573
CVF, n (%)			0,693
$\geq$ 50%	67 (96%)	96 (97%)	
< 50%	3 (4%)	3 (3%)	
VEMS/CVF (%), médiane (IQR1 - IQR3)	81,5 (74,5 - 86,0)	83,0 (77,8 - 87,0)	0,19
DLco (%), médiane (IQR1 - IQR3)	41,5 (31,0 - 51,3)	44,0 (36,5 - 56,0)	0,099
DLco, n (%)			0,069
> 35%	38 (63%)	73 (77%)	
$\leq$ 35%	22 (37%)	22 (23%)	

Stade GAP, moyenne ( $\pm$ ET)	1,80 ( $\pm$ 0,66)	1,68 ( $\pm$ 0,66)	0,274
Stade GAP, médiane (IQR1 - IQR3)	2 (1 -2)	2 (1 - 2)	
Stade GAP, n (%)			0,537
1	20 (33%)	40 (42%)	
2	32 (53%)	45 (47%)	
3	8 (13%)	10 (11%)	
Test marche 6 min (m), médiane (IQR1 - IQR3)	326,5 (212,5 - 384,5)	402,5 (333,5 - 464,8)	<0,001
Taux de PNEo, médiane (IQR1 - IQR3)	185 (57,5 - 352,5)	170 (100 - 290)	0,816
Taux de BNP, médiane (IQR1 - IQR3)	88,0 (40,0 - 305,5)	58,0 (27,5 - 151,0)	0,085
Mutation TERT, n (%)	2 (3%)	1 (1%)	0,58
Aspect scanographique, n (%)			0,163
PIC indéterminée	0 (0%)	5 (5%)	
PIC probable	35 (46%)	44 (44%)	
PIC	41 (54%)	51 (51%)	
Aspect anatomopathologique, n (%)			0,014
PIC probable	0 (0%)	16 (47%)	
PIC	7 (100%)	15 (53%)	
Date diagnostic, n (%)			<0,001
Avant 2013	51 (67%)	20 (20%)	
Après 2013	25 (33%)	80 (80%)	
Traitement anti fibrosant, n (%)		100 (100%)	
Nintédanib		37 (37,0%)	
Pirfenidone		27 (27,0%)	
Nintédanib puis Pirfenidone		16 (16,0%)	
Pirfenidone puis Nintédanib		17 (17,0%)	
Nintédanib + Pirfenidone		3 (3,0%)	
Immunosuppresseur > 6 mois, n (%)	8 (11%)	1 (1%)	0,013
Mycophénolate Mofétil	1	0	
Cyclophosphamide	1	0	
Azathioprine	3	0	
Méthotrexate	0	1	
Ciclosporine	1	0	
Mycophénolate Mofétil + Ciclosporine	2	0	
Corticothérapie > 6 mois, n (%)	29 (38%)	18 (18%)	0,003
Oxygénothérapie longue durée, n (%)	38 (50%)	46 (46%)	0,599
Transplantation pulmonaire, n (%)	1 (1%)	3 (3%)	0,634
Décès, n (%)	52 (68%)	54 (54%)	0,05
Délai diagnostique - décès, médiane (IQR1 - IQR3)	25,5 (12,8 - 48,3)	37,5 (21,0 - 52,3)	0,084
Durée de suivi, médiane (IQR1 - IQR2)	24,5 (12,0 - 54,0)	43,0 (24,0 - 65,8)	0,002

**Tableau 6 : Données de comparaison de l'évolution des FPI : sans décès et avec décès.**

	Sans décès (n=70)	Décès (n=106)	p
Age, médiane (IQR1-IQR3)	73,0 (68,0 - 79,8)	71,5 (66,0 - 78,0)	0,303
Hommes, n (%)	58 (83%)	86 (83%)	0,978
IMC, médiane (IQR1-IQR3)	25,9 (23,1 - 30,0)	26,8 (24,0 - 29,5)	0,375
Tabac, n (%)			0,693
Tabagisme actif	2 (3%)	25 (24%)	
Tabagisme sevré	50 (71%)	75 (71%)	
Non-tabagique	18 (26%)	6 (5%)	
Quantité de tabac (PA)	3,0 (2,0 - 5,8)	5,0 (3,0 - 15,0)	0,219
HTA, n (%)	23 (33%)	38 (36%)	0,683
Insuffisance rénale, n (%)	2 (3%)	5 (5%)	0,704
Insuffisance cardiaque, n (%)	0 (0%)	2 (2%)	0,518
Cardiopathie, n (%)	20 (29%)	31 (29%)	0,944
Coronaropathie	16	22	
Valvulopathie	1	4	
Coronaropathie + Valvulopathie	1	1	
Dilatée	1	1	
Hypertrophique	1	3	
BPCO, n (%)	4 (6%)	7 (7%)	1
Néoplasie pulmonaire, n (%)	2 (3%)	15 (14%)	0,013
MTEV, n (%)	2 (3%)	8 (8%)	0,15
EP	1	5	
TVP	0	2	
EP + TVP	1	1	
Hernie hiatale, n (%)	32 (46%)	50 (47%)	0,85
Emphysème, n (%)	22 (31%)	38 (36%)	0,545
Toux, n (%)	46 (66%)	71 (67%)	0,862
mMRC, médiane (IQR1-IQR3)	1 (1 - 2)	2 (2 - 3)	<0,001
mMRC, moyenne ( $\pm$ ET)	1,40 $\pm$ 0,95	2,22 $\pm$ 0,93	
Exacerbation aiguë, n (%)	17 (24%)	69 (65%)	<0,001
HTP, n (%)	7 (14%)	23 (25%)	0,125
PAPs (mmHg), médiane (IQR1 - IQR3)	32,0 (26,5 - 39,5)	37,0 (29,0 - 47,0)	0,125
CVF (%), médiane (IQR1 - IQR3)	85,5 (67,8 - 96,3)	78,0 (64,0 - 94,0)	0,224
CVF, n (%)			0,403
$\geq$ 50%	67 (99%)	96 (95%)	
< 50%	1 (1%)	5 (5%)	
VEMS/CVF (%), médiane (IQR1 - IQR3)	82,0 (76,3 - 87,0)	82,0 (77,3 - 87,0)	0,813
DLco (%), médiane (IQR1 - IQR3)	47,5 (38,5 - 62,0)	40,0 (33,0 - 49,5)	0,004
DLco, n (%)			0,132
> 35%	50 (78%)	61 (67%)	
$\leq$ 35%	14 (22%)	30 (33%)	

Stade GAP, moyenne ( $\pm$ ET)	1,67 ( $\pm$ 0,67)	1,77 ( $\pm$ 0,65)	0,333
Stade GAP, médiane (IQR1 - IQR3)	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	
Stade GAP, n (%)			0,555
1	28 (44%)	32 (35%)	
2	29 (45%)	48 (53%)	
3	7 (11%)	11 (12%)	
Test marche 6 min (m), médiane (IQR1 - IQR3)	396,0 (274,0 - 495,0)	362,0 (256,5 - 412,5)	0,021
Taux de PNEo, médiane (IQR1 - IQR3)	195,0 (90,0 - 310,0)	150,0 (80,0 - 320,0)	0,386
Taux de BNP, médiane (IQR1 - IQR3)	60,0 (30,3 - 151,8)	78,0 (31,0 - 175,0)	0,543
Mutation TERT, n (%)	1 (1%)	2 (2%)	1
Aspect scanographique, n (%)			0,957
PIC indéterminée	2 (3%)	3 (3%)	
PIC probable	32 (46%)	47 (44%)	
PIC	36 (51%)	56 (53%)	
Aspect anatomopathologique, n (%)			0,071
PIC probable	9 (60%)	7 (30%)	
PIC	6 (40%)	16 (70%)	
Traitement anti fibrosant, n (%)	46 (66%)	54 (51%)	0,03
Nintédanib	23	14	
Pirfenidone	11	16	
Nintédanib puis Pirfenidone	7	9	
Pirfenidone puis Nintédanib	4	13	
Nintédanib + Pirfenidone	1	2	
Immunosuppresseur > 6 mois, n (%)	1 (1%)	8 (8%)	0,089
Mycophénolate Mofétil	1	0	
Cyclophosphamide	0	1	
Azathioprine	0	3	
Méthotrexate	0	1	
Ciclosporine	0	1	
Mycophénolate Mofétil + Ciclosporine	0	2	
Corticothérapie > 6 mois, n (%)	11 (16%)	36 (34%)	0,007
Oxygénothérapie longue durée, n (%)	25 (36%)	59 (56%)	0,01
Transplantation pulmonaire, n (%)	2 (3%)	2 (2%)	0,647
Délai diagnostique - décès, médiane (IQR1 - IQR3)		30,0 (17,0 - 49,8)	
Durée de suivi, médiane (IQR1 - IQR2)	47,0 (23,0 - 71,8)	30,0 (17,0 - 49,8)	0,039

**Tableau 7 : Facteurs prédictifs de décès : régression logistique à partir des variables significatives en analyse univariée et des données décrites dans la littérature.**

	OR (IC 95%)	p
Néoplasie pulmonaire		
Oui vs Non	16,54 (2,18 - 393,43)	0,024
mMRC		
Variable continue	1,70 (0,88 - 3,35)	0,115
Exacerbation aiguë		
Oui vs Non	3,45 (1,28 - 9,73)	0,016
DLco		
Variable continue	0,95 (0,91 - 0,99)	0,026
CVF		
Variable continue	1,02 (0,98 - 1,05)	0,373
Test Marche 6 min		
Variable continue	1,0 (0,99 - 1,00)	0,264
Traitement anti-fibrosant		
Oui vs Non	6,58 (0,16 - 275,20)	0,283
Nintédanib vs Non	0,12 (0,01 - 4,86)	0,224
Pirfenidone vs Non	0,51 (0,01 - 19,70)	0,691
Corticothérapie		
Oui vs Non	1,36 (0,36 - 5,24)	0,644
Stade GAP		
2 vs 1	0,81 (0,21 - 2,86)	0,742
3 vs 1	0,08 (0,01 - 0,93)	0,055

**Vu, le Directeur de Thèse**

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**

BLEINC Alexandre  
42 pages – 7 tableaux – 3 figures

**Résumé : Survie des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique au CHRU de Tours : bénéfice du traitement anti-fibrosant.**

*Introduction* : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie fibro-proliférative d'évolution irréversible, avec une médiane de survie après diagnostic entre 2 et 5 ans. La Pirfénidone et le Nintédanib, deux traitements anti-fibrosants, représentent une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge de la FPI, permettant de ralentir le déclin de la fonction respiratoire. Bien que les anti-fibrosants ne soient pas curatifs, les essais cliniques ont également montré qu'ils réduisaient la mortalité et qu'ils semblaient augmenter la durée de survie par rapport au placebo. L'objectif de ce travail était de comparer la survie en vie réelle des patients atteints de FPI diagnostiquée au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, selon la prise ou non d'anti-fibrosants.

*Méthodes* : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, réalisée dans le CHRU de Tours. Nous avons évalué rétrospectivement tous les dossiers de patients (n = 176) avec une FPI diagnostiquée depuis 1997 selon les recommandations ATS/ERS/JRS/ALAT. Parmi ces patients, 100 patients ont été traité par anti-fibrosant et 76 patients n'ont pas reçu d'anti-fibrosant.

*Résultats* : La survie était significativement augmentée dans le groupe « traitement » anti-fibrosant, avec une médiane de survie de 59 mois [46 - 87] versus 39 mois [29 - 65] pour le groupe « sans traitement » (p = 0,022). Les facteurs prédictifs de décès étaient la présence d'une néoplasie, la survenue d'exacerbation aiguë et la diminution de la DLco.

*Conclusion* : Notre étude conforte les résultats bénéfiques observés dans les essais cliniques, en montrant une meilleure survie chez les patients traités par un anti-fibrosant en vie réelle.

**Mots clés : Fibrose pulmonaire idiopathique, Traitement anti-fibrosant, Pirfénidone, Nintédanib**

**Jury :**

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT  
Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM  
Membres du Jury : Professeur Laurent PLANTIER  
Docteur Julie MANKIKIAN  
Date de soutenance : 7 octobre 2021