

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 100

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

MABROUQUE Alexandre

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 décembre 2024

**Rôle du pharmacien d'officine dans
la prise en charge et le suivi des patients atteints
de pneumopathie interstitielle diffuse**

JURY

Président : Daniel ANTIER, Professeur d'Université, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – TOURS

Membres : Gaëlle GLEVAREC, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS

Christine EDIMO, Pharmacienne d'Officine – MONTLOUIS-SUR-LOIRE

Jean DUCLAUX, Pharmacien d'Officine – LARÇAY

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : 11/12/24

L'étudiant

Alexandre MABROUQUE

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

À mon président de jury et directeur de thèse, Monsieur Daniel Antier, merci de m'avoir accompagné du début à la fin de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre implication et vos conseils avisés. Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse ; je garderai un bon souvenir de ce travail grâce à vous.

À Madame Gaëlle Glévarec, membre du jury, merci d'avoir accepté d'en faire partie. Je vous remercie pour votre pédagogie, votre gentillesse et votre dévouement envers les étudiants. Je suis honoré de votre présence dans le jury et vous remercie sincèrement pour vos enseignements pleins de passion. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur Jean Duclaux, membre du jury, merci d'avoir accepté d'être présent le jour de ma soutenance en tant que membre du jury. Ces quelques jours passés à travailler à tes côtés m'ont profondément marqué. Je te remercie du temps que tu m'as accordé durant mes années d'études, en espérant que cela continue dans le futur.

À Madame Christine Edimo, membre du jury, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail. Merci de m'avoir accordé votre confiance pendant plusieurs années, pour votre accueil et vos précieux conseils durant toute ma formation. Je vous témoigne mon profond respect, en espérant continuer à travailler à vos côtés pendant encore quelques années.

À Monsieur Omar Azougagh, je vous remercie sincèrement pour votre confiance. Merci du temps que vous avez consacré à m'apprendre le métier de pharmacien d'officine. Ces quelques années passées avec vous m'ont énormément appris. Je vous témoigne également mon profond respect et vous remercie sincèrement pour votre implication dans mon apprentissage.

À Fanny, Samuel, Christelle et Hugo, merci pour ce temps passé à travailler à vos côtés. Merci pour votre patience, votre confiance et tous vos moments de bonne humeur. En espérant que vous ayez pris autant de plaisir que moi.

À mes parents, qui m'ont toujours soutenu, merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir fait devenir la personne que je suis aujourd'hui. Si je suis épanoui aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous, et je ne vous en remercierai jamais assez.

À mes petits frères, pour nos moments de bagarres, de rigolades et nos parties de basket. Je suis fier de vous, même si je resterai toujours meilleur que vous sur ce dernier point.

À mes grands-parents, pour votre soutien pendant toutes ces années. Avoir la chance de vous avoir à proximité me rend très heureux.

À toute ma famille, c'est toujours un plaisir de partager des moments avec vous, malgré la distance qui nous sépare.

À ma bien-aimée, Constance, qui m'a accompagné tout au long de mes études de pharmacie. Tu as été toujours là pour moi, à me pousser, à me motiver et à m'aimer pour ce que je suis. T'avoir à mes côtés me comble de joie et suffi à me rendre heureux, peu importe les difficultés.

À mon meilleur ami Quentin, qui a toujours été là pour moi. J'ai tellement de bons souvenirs, entre nos moments de rigolade, de bêtises et de basket. C'est toujours un plaisir de te retrouver, en espérant que cela continue pendant des années.

À Icare, qui est resté le même adorable compagnon, de mon adolescence jusqu'à aujourd'hui.

Sommaire

Liste des abréviations	9
Liste des figures.....	10
Liste des tableaux.....	11
I. La Pneumopathie Interstitielle Diffuse.....	12
A. Généralités.....	12
1. Définition.....	12
2. Classification.....	12
3. Symptomatologie des PID.....	15
B. Epidémiologie de la PID	18
C. Physiopathologie de la PID	18
1. Problématique de l'inflammation pulmonaire.....	19
2. Problématique de la fibrose pulmonaire.....	19
D. Etiologie de la PID	21
1. Les principales étiologies de la PID	21
2. Facteurs de risque exogènes.....	23
3. Facteurs de risque héréditaires.....	27
E. Exacerbation aiguë de la PID.....	29
F. Cas de la pneumopathie d'hypersensibilité	29
G. Cas de la FPI.....	33
H. Diagnostic de la PID	35
II. La Prise en charge de la PID	37
A. Selon la typologie de la PID	37
B. Selon la gravité/le stade de la maladie.....	40
C. Selon l'état général du patient.....	41
D. Les différentes lignes de traitements.....	42
1. Introduction	42
2. Les traitements pharmacologiques de la PID.....	42
3. Recommandations simplifiées	46
4. Les traitements non pharmacologiques	51
5. La transplantation pulmonaire.....	51
E. Contre-indications et interactions médicamenteuses des médicaments antifibrotiques	53
1. Pirfénidone.....	53

2. Nintédanib.....	54
F. Nouvelles approches thérapeutiques.....	55
G. La dispensation et les conseils	55
1. Les effets indésirables	55
2. Conseils associés	58
III. Le rôle du pharmacien d'officine auprès des patients souffrant d'une PID.....	59
A. Les nouvelles missions du pharmacien d'officine	59
B. La PID à l'officine.....	59
C. Etude 1 : Evaluation de l'état des connaissances du pharmacien d'officine sur la PID.....	60
1. Objectifs de l'étude	60
2. Matériel et méthode	61
3. Résultats.....	61
4. Discussion	64
D. Etude 2 : Recueil de données d'un échantillon de patients du CHU de Tours.....	66
1. Objectifs du recueil de données.....	66
2. Matériel et méthode	66
3. Résultats.....	67
4. Discussion	73
IV. Discussion générale.....	76
A. Atteinte des objectifs.....	76
B. Faisabilité en pratique	76
C. Limites et perspectives	77
V. Conclusion	78
Références bibliographiques.....	79
Annexes.....	86

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CHU : Centre hospitalo-universitaire

DPC : Développement professionnel continu

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

HTP : Hypertension pulmonaire

IL : Interleukine

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

LT CD4+ : Lymphocytes T auxiliaires

MEC : Matrice extracellulaire

P-gp : Glycoprotéine-P

PIC : Pneumopathie interstitielle commune

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse

PIF : Pneumopathie interstitielle familiale

PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique

PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RGO : Reflux gastro-œsophagien

TDM : Tomodensitométrie

TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha

TP : Transplantation pulmonaire

Liste des figures

Figure 1 : Risque d'évolution d'une PID vers un phénotype progressif d'après Guler et al. - 2021	21
Figure 2 : Fréquence des systèmes dont les mutations sont associées à des fibroses pulmonaires chez l'adulte d'après Borie et al. - 2022.....	28
Figure 3 : Arbre décisionnel pour le diagnostic d'une FPI d'après Cottin et al. - 2021	34
Figure 4 : Scanner thoracique d'un aspect en rayon de miel d'après l'Académie nationale de médecine - 2010	37
Figure 5 : Arbre décisionnel simplifié de la prise en charge des différentes PID d'après Wijsenbeek et al. - 2022	39
Figure 6 : Place du traitement immunosuppresseur et antifibrotique dans la prise en charge des PID d'après Guler et al. - 2021.....	47
Figure 7 : Fiche d'information sur la PID et ses traitements antifibrotiques à destination du pharmacien d'officine.....	
Figure 8 : Fiches médicaments antifibrotiques à destination des patients à l'officine.....	
Figure 9 : Etat des connaissances sur les populations les plus touchées	62
Figure 10 : Etat des connaissances sur les symptômes de la PID	63
Figure 11 : Etat des connaissances sur les facteurs de risque de la PID	64
Figure 12 : Répartition des patients de l'échantillon selon le diagnostic établi.....	68
Figure 13 : Délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes de la PID et le diagnostic.....	69
Figure 14 : Répartition des facteurs de risque identifiés parmi les patients de l'échantillon	70
Figure 15 : Proportion de patients souffrant d'HTP associée à leur PID.....	72
Figure 16 : Proportion de patients traités par un traitement antifibrotique.....	73

Liste des tableaux

Tableau I : Classification des PID d'après Wijsenbeek et al. - 2022	14
Tableau II : Proportion estimée des symptômes chez les patients atteints de FPI d'après Carvajalino et al. - 2018	17
Tableau III : Liste non exhaustive de médicaments responsables du développement de PID d'après Marchand-Adam - 2022.....	26
Tableau IV : Liste non exhaustive d'agents responsables du développement de pneumopathie d'hypersensibilité d'après Barnes et al. - 2022	31
Tableau V : Différentes options thérapeutiques d'immunosuppresseurs disponibles selon les principaux types de PID d'après Van Den Bosch et al. - 2022.....	48
Tableau VI : Interactions médicamenteuses avec la pirfénidone d'après le RCP - 2024	53
Tableau VII : Liste non exhaustive des effets indésirables les plus courants de la pirfénidone d'après le RCP - 2024	56
Tableau VIII : Liste non exhaustive des effets indésirables les plus courants du nintédanib d'après le RCP - 2024.....	57
Tableau IX : Profil des patients de l'échantillon de l'étude 2	67
Tableau X : Symptômes associés à la PID retrouvés chez les patients étudiés	71

I. La Pneumopathie Interstitielle Diffuse

A. Généralités

1. Définition

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID), aussi appelée pneumopathie infiltrante diffuse, est un terme générique qui regroupe de nombreuses maladies affectant le parenchyme pulmonaire, avec comme similitude une inflammation et/ou une fibrose du tissu parenchymateux [1]. Le terme diffus est employé pour désigner l'atteinte d'une grande surface des poumons, que ce soit de manière localisée ou disséminée.

Le terme PID regroupe des pathologies avec une étiologie, des caractéristiques histologiques, des données clinico-biologiques ainsi qu'un pronostic très varié [2].

2. Classification

A ce jour, il n'y a pas de classification unanimement reconnue par les pneumologues pour décrire les différentes PID. Cependant, il est possible de les classer en plusieurs grandes catégories, selon les critères diagnostiques et leur étiologie. Comme suit :

- Les PID d'origine idiopathique
- Les PID d'origine auto-immune
- Les PID associées à l'exposition d'un agent extérieur, incluant les PID d'origine iatrogène
- Les PID avec encombrement de l'espace aérien par des cellules ou autres.

Ces PID se caractérisent par un remplissage des voies respiratoires distales, de la bronchiole jusqu'à l'alvéole pulmonaire. Cependant, le processus pathologique sera différent selon la maladie. Par exemple, dans la lymphangioléiomyomatose, c'est la prolifération de cellules musculaires lisses qui entraîne la formation de kystes, limitant ainsi l'espace aérien du poumon [3]. Dans le cadre de la protéinose alvéolaire pulmonaire, c'est un déficit d'élimination du surfactant par les macrophages alvéolaires qui est responsable de l'encombrement [4].

- Les PID associées à une sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire, pour laquelle les cellules de l'inflammation vont se regrouper en amas qu'on appelle des granulomes, notamment au niveau des poumons [5].

- Les PID inclassables dans les autres catégories

De plus, les PID peuvent être divisées en affections aiguë, subaiguë ou chronique (Cf. Tableau I).

Cette classification évolue grâce au diagnostic des différentes PID découvertes au fur et à mesure des avancées de la Médecine. Ainsi, quand un pneumologue diagnostique une PID chez un patient, il cherche à en déterminer l'étiologie. Cependant, il arrive parfois que la cause à l'origine de la PID ne puisse pas être identifiée. Alors la maladie est définie comme une pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (PINS). De surcroît, pour 10 à 20% des patients [6], la PID découverte est considérée comme inclassable car ne répondant pas aux critères diagnostiques, même après une enquête approfondie et avec l'aide d'une réunion de concertation pluridisciplinaire [7]. Dans ces réunions, on retrouve différents spécialistes avec des pneumologues, des généticiens, des immunologues, des anatomopathologistes, des radiologues, des pédiatres, etc. Selon les cas, les membres pourront différer [3].

	Aiguë Subaiguë Chronique		
PID Idiopathique	Pneumopathie interstitielle aiguë Pneumopathie organisée cryptogénique Fibrose pulmonaire idiopathique Pneumopathie interstitielle Non-spécifique Pneumopathie interstitielle desquamative Fibro-élastose pleuro-parenchymateuse Pneumopathie interstitielle diffuse inclassable		
PID d'origine Auto-immune	Pneumopathie interstitielle diffuse Rapidement progressive <i>(Ex : Dermatomyosite amyopathique avec anticorps anti-MDA-5 ; Hémorragie alvéolaire diffuse dans les vascularites associées aux ANCA ; Lupus érythémateux disséminé)</i> Pneumopathie interstitielle diffuse Associée à une maladie du tissu conjonctif <i>(Ex : Polyarthrite rhumatoïde ; Sclérodermie systémique, Myopathies inflammatoires idiopathiques ; Syndrome des anti-synthétases ; Syndrome de Sjögren et autres)</i> Pneumopathie interstitielle liée à la vascularite Associée aux ANCA		
PID Liée à une exposition	Pneumopathie d'hypersensibilité Pneumoconiose Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse Lésion pulmonaire d'origine médicamenteuse <i>(Ex : Chimiothérapie ; Immunothérapie ; Antibiotiques ; Phytothérapie et autres)</i> Lésion pulmonaire radio-induite Pneumopathie interstitielle Post-infectieuse		
PID avec remplissage par Cellules ou autres De l'espace aérien	Histiocytose à cellules de Langerhans Lymphangioléiomyomatose Protéïnose alvéolaire pulmonaire Autres		
Sarcoïdose	Sarcoïdose		
Autres	Pneumopathie aiguë à éosinophiles Pneumopathie chronique à éosinophiles Pneumopathie interstitielle associée à des maladies malignes <i>(Ex : Lymphangite carcinomateuse)</i>		

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Tableau I : Classification des PID d'après Wijsenbeek et al. – 2022

3. Symptomatologie des PID

a. Symptômes précoces

La présence de symptômes spécifiques peut permettre le diagnostic précoce d'une pathologie, améliorant ainsi la prise en charge du patient. Cependant, les symptômes précoces que peut provoquer une PID ne sont pas spécifiques. La plupart des patients vont présenter un syndrome respiratoire, se manifestant par une toux et une dyspnée [2], soit un essoufflement fréquent et des difficultés à respirer [8]. Les patients peuvent présenter ces symptômes pendant des mois voire des années avant qu'un diagnostic de PID ne soit posé.

Le second fait qui prédispose la PID à être une pathologie difficile à caractériser est l'incertitude qui existe autour de l'évolution des symptômes chez les patients, même lorsque le diagnostic de PID est posé. La sévérité et la vitesse de progression de la maladie selon les différents types de PID demeurent incertaines. Concrètement, l'évolution clinique des différents types de PID varie du statut de totalement réversible à progressif irréversible avec une issue fatale, même avec une prise en charge adaptée [7].

b. Cas de la fibrose pulmonaire progressive

De nombreux symptômes ont pu être identifiés chez les patients atteints de fibrose pulmonaire. La plupart des études [9] qui ont permis d'identifier ces symptômes et d'établir la fréquence d'apparition de ceux-ci, concernent les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) progressive. Cela s'explique par le fait que d'un côté, c'est la PID la plus courante, et donc la plus étudiée, avec une proportion, parmi toutes les PID, comprise entre 25% et 35% [2, 10, 11], et d'un autre que le phénotype progressif, systématique chez ces patients, fait l'objet de nombreux projets de recherche. Ainsi, même si la fibrose pulmonaire progressive est un processus pathologique entraînant un certain schéma symptomatologique chez ces patients, et pouvant être retrouvé dans d'autres types de PID, ces recherches se focalisent majoritairement sur la FPI.

En ce qui concerne l'apparition des symptômes, un schéma typique ressort de façon courante chez les patients nouvellement atteints de FPI. Dans un premier temps, la dyspnée est rapportée chez environ 82% des personnes atteintes, d'abord seulement pendant l'effort puis également au repos, ainsi qu'une toux chronique

souvent sèche, chez environ 78% de sujets [12]. Puis, au fur et à mesure que la pathologie progresse, de nouveaux symptômes peuvent faire leur apparition, comme la fatigue, qui peut s'expliquer par une qualité du sommeil en baisse à cause de l'altération de la fonction respiratoire avec la survenue parfois d'apnées du sommeil, de phases de sommeil interrompues et d'une somnolence diurne excessive [13].

La dysphagie est un signe clinique qui peut être associé à la fibrose pulmonaire. Cette sensation de gêne ou d'obstacle aux aliments au cours de la déglutition peut provoquer une diminution des apports alimentaires d'une personne, causant ainsi sur le moyen/long terme une perte de poids [14] et contribuant à la dégradation de leur l'état de santé [9].

La douleur, localisée au niveau thoracique, fait partie des symptômes pouvant être associés à la fibrose pulmonaire. Des études réalisées sur des cohortes de patients ont identifié la douleur comme un symptôme récurrent, pouvant être un indicateur d'atteinte pulmonaire, avec un lien entre la sévérité de la dyspnée et les douleurs thoraciques éprouvées par les patients [15, 16]. Par ailleurs, ces douleurs ont été signalées de façon plus importante en cas d'activité physique.

Enfin, un lien a été établi entre les reflux gastro-œsophagiens (RGO) et la fibrose pulmonaire de manière générale, cependant sans relation de causalité prouvée à ce jour [17]. Seule la toux chronique est associée de manière étroite aux RGO dans la littérature [18]. En effet, de nombreux patients ayant un diagnostic établi de fibrose pulmonaire souffrent de RGO et de brûlures d'estomac au quotidien. La proportion estimée de patients ayant une FPI affectés par ces signes cliniques atteint les 36% et les 38% respectivement.

Certains symptômes extra pulmonaires, souvent spécifiques d'une catégorie de PID, peuvent orienter vers une étiologie spécifique. Par exemple, des anormalités au niveau de la peau, associées à une fibrose pulmonaire, peuvent indiquer la présence d'une sclérodermie systémique [7]. Cette maladie auto-immune se caractérise par une accumulation de collagène responsable d'une fibrose cutanée et viscérale, pouvant toucher plusieurs organes comme la peau ou les poumons. Il y a d'autre part des lésions vasculaires, engendrant des troubles de la vascularisation [19].

La qualité de vie des patients souffrant de FPI va baisser avec la progression de la maladie. L'aggravation des symptômes va entraîner une perte progressive de l'autonomie. Des troubles psychologiques peuvent alors apparaître du fait de la maladie, de l'isolement social, de l'anxiété et de la dépression. La proportion estimée de dépressions chez les patients atteints de FPI atteindrait les 27% [9].

Le tableau II présente la synthèse des données actuelles relatives aux symptômes cliniques décrits chez les patients présentant une fibrose pulmonaire progressive, avec la fréquence de ces symptômes. La connaissance de ces signes cliniques – non spécifiques d'un type de PID – pourrait faciliter le repérage précoce de la maladie chez ces patients. La dyspnée semble être un signe d'appel pour rechercher les autres symptômes.

Symptômes	Proportion estimée
Brûlures d'estomac	38%
Dépression	27%
Douleurs thoraciques	17%
Dysphagie	23%
Dyspnée	82%
Fatigue	30%
Perte de poids	9%
Reflux gastro-œsophagien	36%
Somnolence	41%
Toux	78%

Tableau II : Proportion estimée des symptômes chez les patients atteints de FPI d'après Carvajalino et al. – 2018

B. Epidémiologie de la PID

Assez peu de données d'épidémiologie sur les PID sont disponibles dans la littérature. Par ailleurs, la classification de ces pathologies reste compliquée à cause de l'absence de mise à jour régulière des critères de diagnostic [20] et de discordances entre les pays.

A ce jour, la plus grande étude publiée a été menée aux Etats-Unis à partir d'une base de données comptant 37 millions de personnes. La prévalence a été estimée à 95 cas pour 100 000 patients, et l'incidence à 44 cas pour 100 000 patients par an en 2021 [21]. Une étude menée en France en 2017 a rapporté une prévalence proche de celle mesurée par l'équipe américaine avec 98 cas pour 100 000 patients, mais une incidence plus faible avec 19 nouveaux cas par an pour 100 000 patients [22]. Ces disparités résultent probablement des diverses méthodes utilisées dans ces études, ou peuvent refléter des spécificités génétiques présentes dans certaines populations [10]. Toutefois, il ne faut pas négliger le fait que ces études se focalisent pour la plupart sur des bases de données de patients sélectionnés, ce qui ne reflète pas la population générale et la réalité de ces pathologies pulmonaires [23].

A ce jour, la PID est mentionnée au centre de référence des maladies pulmonaires rares, puisque peu de patients sont atteints, ce qui en fait une maladie orpheline.

C. Physiopathologie de la PID

Le poumon est un organe qui est en permanence en contact avec l'environnement extérieur en raison de la respiration. De ce fait, la surface épithéliale du poumon le protège de ces agents extérieurs qui, étant donné leur composition ou leur structure, peuvent menacer l'intégrité de l'épithélium, et du poumon en général. Par ailleurs, c'est l'épithélium alvéolaire qui est le plus à risque de subir ces agressions, puisqu'il est le plus fragile et très vascularisé [7].

La plupart des PID sont caractérisées par deux phénomènes majeurs : l'inflammation et la fibrose tissulaire. Une anomalie d'un seul phénomène, que ce soit l'un ou l'autre, ou possiblement les deux phénomènes ensemble, peut être responsable de pathologies potentiellement identifiables comme des PID.

1. Problématique de l'inflammation pulmonaire

Dans le cadre des PID, l'inflammation [7] est un processus chronique qui altère le fonctionnement normal du tissu pulmonaire dont la cause la plus commune est une maladie auto-immune.

Parmi les pathologies auto-immunes pouvant être à l'origine d'une PID, la polyarthrite rhumatoïde est l'une des mieux décrites. Elle se caractérise par une citrullination anormale de la structure des protéines cellulaires. La citrullination est le remplacement d'une arginine par une citrulline. Ce mécanisme va favoriser l'activation de l'immunité acquise, avec la formation d'auto-anticorps dirigés contre les protéines citrullinées [24] et l'activation de macrophages spécialisés produisant des cytokines pro-inflammatoires telles que le Facteur de Nécrose tumorale alpha (TNF α), l'interleukine 1 (IL-1), l'IL-6 [25]. Cependant, le mécanisme qui lie la polyarthrite rhumatoïde et la PID est encore mal connu. Parmi les hypothèses avancées : soit les auto-anticorps dirigés contre les protéines citrullinées attaquent directement les cellules du parenchyme pulmonaire, soit l'atteinte de ces cellules pulmonaires est causée par l'effet paracrine des cytokines pro-inflammatoires.

Une autre cause pouvant être responsable d'une inflammation du tissu pulmonaire est la formation de granulomes. Le granulome inflammatoire [26] est un amas de cellules qui est typiquement retrouvé dans la sarcoïdose et qui va causer une atteinte pulmonaire chez 90% des patients. Ces granulomes contiennent des lymphocytes T auxiliaires (LT CD4+) entourés de lymphocytes T non différenciés, de fibroblastes et de lymphocytes B non différenciés. Tout ceci amène à la conclusion que les systèmes immunitaires inné et acquis jouent un rôle majeur dans la mécanique inflammatoire de la PID qui peut engendrer une atteinte irréversible du parenchyme pulmonaire et aboutir à une PID. Mais cette même inflammation peut aussi être associée à un autre phénomène : la fibrose.

2. Problématique de la fibrose pulmonaire

La fibrose est le deuxième processus chronique impliqué dans la physiopathologie de la PID. Tous les mécanismes pathologiques liés à la PID ne sont pas encore élucidés mais quand il s'agit de fibrose pulmonaire, la pathologie la mieux décrite est la FPI.

Dans le cadre de la FPI, le développement de la fibrose va dépendre de 3 facteurs :

- Un renouvellement excessif de l'épithélium pulmonaire dû aux dommages causés par des agents nocifs inhalés ;
- Le vieillissement physiologique ;
- La susceptibilité génétique des individus.

Ces facteurs combinés conduisent à la sénescence prématurée des cellules souches épithéliales alvéolaires. Par conséquent, les lésions causées à cet épithélium engendreront un phénomène de cicatrisation.

Ces processus de cicatrisation étant de plus en plus nombreux, un déséquilibre entre les facteurs de croissance profibrotiques et antifibrotiques va se créer. Ces facteurs de croissance activent notamment les macrophages, les fibroblastes, ainsi que les cellules épithéliales et endothéliales environnantes avec pour conséquence une production de collagène et de matrice extracellulaire (MEC) accrue.

Ce tissu pulmonaire remodelé sera de plus en plus rigide et incapable de maintenir les échanges gazeux alvéolaires. De plus, cette rigidification va stimuler les fibroblastes, ce qui implique que les mécanismes de réparation du tissu pulmonaire sont encore plus incontrôlables, induisant ainsi la fibrose [7, 12].

Pour d'autres PID comme la pneumopathie d'hypersensibilité, l'inflammation est directement liée à la fibrose du tissu. L'exposition répétée à des antigènes étrangers va activer les mécanismes de défense innés et acquis. La chronicité de ce phénomène va conduire à des modifications aberrantes de la réponse immunitaire face à ces agressions. Les lymphocytes T différenciés vont produire des cytokines responsables d'une prolifération de fibroblastes et d'une production de collagène, conduisant ainsi à une fibrose du tissu pulmonaire [25].

Dans le cadre de la FPI, une zone très restreinte du poumon est touchée à la phase initiale, puis la fibrose progresse jusqu'à une atteinte totale du poumon au stade terminal [27]. Cependant, ce n'est pas forcément le cas pour toutes les autres PID ayant une composante fibrotique dans leur mécanisme pathologique. Chaque type de PID a un risque différent d'évoluer vers un phénotype progressif selon la figure 1 [12].

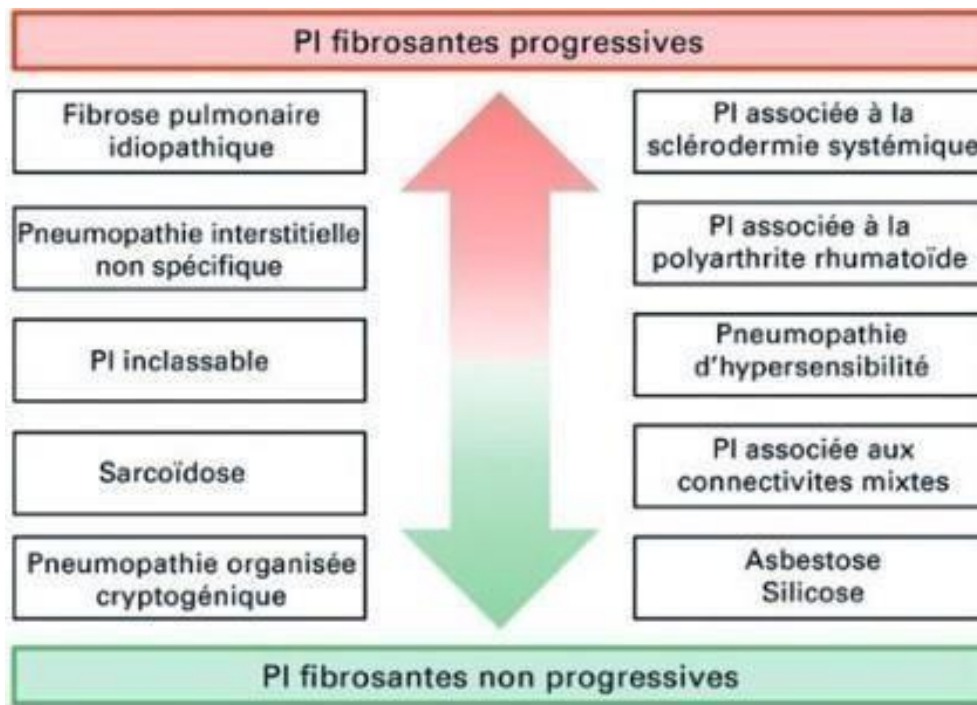


Figure 1 : Risque d'évolution d'une PID vers un phénotype progressif
d'après Guler et al. – 2021

D. Etiologie de la PID

1. Les principales étiologies de la PID

La PID est un terme général qui regroupe de nombreuses maladies pulmonaires de physiopathologies et d'étiologies différentes. Les classifications de PID permettent cependant de les regrouper en 6 groupes.

- La première catégorie correspond aux PID idiopathiques. Le terme idiopathique désigne les maladies qui ne sont ni la conséquence ni la complication d'une autre maladie. Par extension, c'est une maladie qui n'a pas de cause connue [28]. D'après la classification des PID de Wijsenbeek et al. (2022), cette catégorie regroupe plusieurs PID dont la FPI et la PINS. Elles se différencient à l'aide d'autres critères telles que l'imagerie et l'histopathologie. Par ailleurs, beaucoup de personnes sont atteintes par ce type de PID, puisque la FPI est considérée comme la forme de PID la plus répandue dans le monde.

- La seconde catégorie regroupe les pathologies d'origine auto-immune. Celle-ci compte plusieurs sous catégories comme les PID associées à une maladie du tissu conjonctif telle que la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérodermie systémique. On y retrouve aussi des PID rapidement progressives telles que la PID associée au lupus érythémateux disséminé. Ce type de PID est aussi très commun, puisque les PID associées aux maladies du tissu conjonctif représentent avec les pneumopathies d'hypersensibilité la troisième catégorie de PID les plus répandues. D'après Sesé et al. (2020), les PID liées aux maladies du tissu conjonctif représentent entre 10 et 20% des cas totaux de PID dans le monde, avec une prévalence estimée à 12 cas pour 100 000 habitants.
- La troisième catégorie est constituée de PID résultant d'une exposition avec notamment la pneumopathie d'hypersensibilité. Elle est considérée, ex-aequo avec les PID liées aux maladies du tissu conjonctif, comme répandue : c'est la troisième forme de PID la plus fréquente. En 2010 en France, la proportion de fermiers atteints de pneumopathie d'hypersensibilité varie de 0,4% à 5% selon les régions [29]. A titre d'exemple en Inde, la proportion de pneumopathie d'hypersensibilité est très haute à cause de la pollution urbaine, atteignant jusqu'à 47% des PID [10, 23].
- La quatrième catégorie regroupe les PID avec remplissage des voies respiratoires inférieures. C'est une catégorie qui regroupe plusieurs pathologies, rencontrées moins souvent que celles évoquées précédemment. Parmi ces PID se trouve la lymphangioléiomyomatose qui touche majoritairement les femmes jeunes en période d'activité génitale. La prévalence est estimée en Europe au début des années 2010 à un peu moins de 8 cas pour 1 000 000 de femmes [30].
- La cinquième catégorie est représentée par une seule pathologie : la sarcoïdose. Cependant cette PID est très courante et représente la deuxième PID la plus représentée et la PID la plus fréquente chez les

personnes de moins de 45 ans [10]. La prévalence de cette pathologie est estimée à 5 cas pour 100 000 personnes [7].

- La dernière catégorie regroupe les types très rares PID qui ne correspondent pas aux autres groupes. Tels que les pneumopathies à éosinophiles, aiguë ou chronique. Dans cette catégorie se retrouvent aussi les PID associées à des maladies malignes [7, 10].

2. Facteurs de risque exogènes

Les facteurs de risque exogènes sont ceux qui sont associés à l'environnement extérieur et qui peuvent être, au moins partiellement voire entièrement, contrôlés. Par opposition, les facteurs de risque endogènes tels que l'âge ou le sexe sont ceux qui ne sont pas maîtrisables. Plusieurs facteurs de risque exogènes ont été identifiés comme favorisant le développement d'une PID :

- Le tabac
- L'exposition à des particules
- Les infections pulmonaires chroniques
- La iatrogénie médicamenteuse
- Les pathologies pulmonaires sous-jacentes

a. Tabac

Le tabac est un facteur de risque de développer une PID. La fumée va agir notamment sur les bronches, les poumons et le système immunitaire. Chez les fumeurs, elle va engendrer une inflammation chronique de la muqueuse pulmonaire. En plus de favoriser le développement de pathologies pulmonaires, le tabac aggrave l'évolution de la maladie. Cependant, son implication dans le développement des PID n'est pas prouvée pour tous les types de PID et un rôle « protecteur » a même été identifié pour la pneumopathie d'hypersensibilité notamment [31].

Dans le cas de la pneumopathie d'hypersensibilité, la proportion de patients atteints est plus importante chez les non-fumeurs. Les mécanismes ne sont pas encore élucidés à ce jour, mais la nicotine aurait un impact sur le système immunitaire, en diminuant la production d'anticorps spécifiques aux agents extérieurs. Néanmoins la survie d'un patient fumeur atteint d'une pneumopathie d'hypersensibilité reste moindre par rapport à celle d'un patient non-fumeur [31].

Néanmoins, le tabac est responsable du développement de PID ainsi que de leur évolution, comme pour la FPI. La prévalence de fumeurs, anciens ou actifs, parmi les patients atteints de FPI varient de 41 à 83% selon les études. Un développement accru de la FPI ainsi qu'une accélération de la perte de capacité pulmonaire sont la conséquence directe du tabac. De ce fait, la mortalité des patients atteints de FPI, et de PID de manière globale, est significativement augmentée [32, 33].

b. Exposition à des particules

Les poumons sont exposés à de nombreuses microparticules d'origine diverse : la pollution atmosphérique, les micro-organismes, la production en industrie, etc. Ces particules sont capables de causer des lésions de la muqueuse pulmonaire. Des lésions répétées ou un emballement du système immunitaire peuvent favoriser le développement d'une PID [7].

La pollution de l'air est aussi un facteur à prendre en compte dans le développement des PID. Plusieurs études dont une en Inde ont établi une corrélation significative entre une forte concentration de particules dans l'air et la proportion de cas de pneumopathie d'hypersensibilité [34].

c. Infections pulmonaires chroniques

Les infections pulmonaires d'origine virale, bactérienne ou fongique peuvent être un facteur déclenchant ou aggravant de la PID notamment en induisant une inflammation des poumons.

Une infection bactérienne peut aussi être à l'origine d'une exacerbation des symptômes de la PID. À noter que les anomalies du parenchyme pulmonaire chez un patient atteint d'une PID favoriseraient la colonisation bactérienne de ces patients [35].

Concernant les infections virales, beaucoup de virus ont été associés au déclenchement d'une PID ou à une exacerbation aiguë de celle-ci chez les patients. Récemment, le virus du COVID-19 a été identifié comme responsable du développement ou de l'intensification des PID à l'instar d'autres virus tels que le Cytomégalo virus ou les adénovirus. L'hypothèse serait que ces virus entraînent un stimulus antigénique persistant chez les individus prédisposés, ce qui conduirait à la fibrose [35, 36].

Pour ce qui est des infections fongiques, leur rôle est clairement identifié dans le déclenchement d'une pneumopathie d'hypersensibilité avec des souches telles que *Aspergillus spp.* ou *Penicillium spp.* [37]. Cependant, le rôle des infections fongiques dans le développement ou l'aggravation de la FPI ou d'autres PID n'est pas prouvé. Quant à l'agent de la pneumocystose, il a été identifié comme un facteur favorisant l'exacerbation aiguë de la PID chez certains patients [35].

d. Iatrogénie médicamenteuse

La iatrogénie médicamenteuse désigne l'ensemble des effets indésirables provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments [38]. Certains médicaments peuvent induire une atteinte pulmonaire et engendrer une pneumopathie médicamenteuse à l'origine d'une PID. Celle-ci peut être de plusieurs types parmi lesquels on retrouve la PINS et la pneumopathie d'hypersensibilité [39].

De manière générale, une pneumopathie médicamenteuse apparaît dans l'année qui suit l'initiation du traitement. Plusieurs centaines de molécules sont connues pour être potentiellement à l'origine d'une pneumopathie médicamenteuse. Néanmoins la physiopathologie de la maladie varie en fonction du médicament et du patient. La priorité dans cette situation est d'établir un diagnostic le plus précocement possible en identifiant et retirant le médicament responsable. Ensuite la prise en charge du patient dépendra du degré d'avancement de la PID. Si le médicament est retiré assez tôt, à l'aide d'une corticothérapie, il est possible de n'avoir aucune séquelle par la suite [40].

Les molécules pouvant être à l'origine d'une PID sont présentes dans de nombreuses classes de médicaments : les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les anticancéreux, les biothérapies, les médicaments cardiovasculaires, les anticonvulsivants, etc. (Cf. Tableau III) [39].

Profil histologique de PID	Médicaments
Pneumopathie interstitielle	Amiodarone, Amphotéricine B, Anti-TNF α , Azathioprine, Bléomycine, Méthotrexate, Nitrofurantoïne, Statines
Pneumopathie d'hypersensibilité	Azathioprine, Bêta-bloquants, Nitrofurantoïne
Pneumopathie organisée	Amiodarone, Amphotéricine B, Bléomycine, Méthotrexate, Tétracyclines
Pneumopathie granulomateuse	Méthotrexate, Nitrofurantoïne

Tableau III : Liste non exhaustive de médicaments responsables du développement de PID
d'après Marchand-Adam - 2022

Certains patients vont garder des séquelles, voire développer une PID progressive à la suite de l'exposition à un médicament. Cela peut être dû au terrain prédisposé du patient, à un diagnostic trop tardif qui a laissé le temps à la PID de se développer ou encore directement lié au médicament.

Plusieurs facteurs de risque peuvent favoriser le déclenchement d'une pneumopathie médicamenteuse chez un patient tels que l'association de plusieurs médicaments à risque, l'âge, le sexe, un terrain familial et une ancienne pneumopathie médicamenteuse, même guérie sans séquelle. Le patient devient alors prédisposé à développer une autre PID [39-41].

e. Comorbidités à risque de PID

Une pathologie préexistante, outre l'infection par un pathogène, peut favoriser de façon indirecte le développement d'une PID chez un patient. Il est possible que la physiopathologie de la maladie puisse indirectement agir sur les poumons du patient, entraînant l'apparition d'un terrain favorable au développement d'une PID. Par ailleurs, cette pathologie peut être traitée elle-même avec un traitement médicamenteux qui entraîne une pneumopathie médicamenteuse. Plusieurs pathologies telles que le diabète ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ont été identifiées comme augmentant le risque de développer une PID [42, 43].

3. Facteurs de risque héréditaires

L'hérédité dans la recherche d'une PID ne doit pas être négligée, puisque les découvertes récentes ont montré que 30% des patients atteints de PID auraient une mutation génétique associée à l'augmentation du risque de développer une fibrose pulmonaire. Ces patients sont divisés en deux catégories : les cas sporadiques de PID et les pneumopathies interstitielles familiales (PIF) [44].

La PIF est soupçonnée lorsqu'il y a l'apparition d'une PID chez un individu dont la famille – au premier ou au second degré – présente au moins 2 cas de PID. Dans le cas contraire, la PID sera identifiée comme un cas sporadique. Par ailleurs, les manifestations cliniques, radiologiques et histopathologiques sont similaires dans les deux situations. La seule différence potentielle qui peut faire penser à une PIF chez un patient atteint de PID, avant toute investigation des antécédents familiaux, est l'apparition d'une PID avant l'âge de 50 ans. Dans cette situation, le facteur de risque génétique doit être recherché [44, 45].

Plusieurs mutations génétiques ont été identifiées comme associées à un risque de développer une fibrose pulmonaire chez un adulte sain. Ces variants sont nombreux, souvent liés au polymorphisme d'un nucléotide seul et vont avoir un impact différent sur l'apparition d'une fibrose pulmonaire [7].

Les téloméropathies regroupent toutes les pathologies en lien avec les télomères : ce sont des séquences d'ADN répétées non codantes à l'extrémité des chromosomes. Ces séquences sont ajoutées par le complexe télomérase ce qui permet d'éviter la perte de matériel lors de chaque division cellulaire. Ces pathologies vont être responsable de l'atteinte de nombreux organes comme les poumons, le foie, la peau, etc. Elles représentent près de 30% des mutations associées à une fibrose pulmonaire chez les adultes (Cf. Figure 2).

Par exemple, la transcriptase inverse de la polymérase est une des protéines indispensables au bon fonctionnement du complexe télomérase. C'est le gène TERT qui va coder pour cette protéine. Cependant, le polymorphisme d'un seul nucléotide de ce gène est fortement associé au risque de développer une PID. La fréquence d'apparition de ce variant est d'environ 15% chez les patients atteints de PIF, et de moins de 4% pour les cas sporadiques de FPI. C'est donc un variant rare, mais qui a une présence non négligeable en cas de PIF.

Le second grand groupe de variants regroupe les mutations de la voie du surfactant. Elles représentent près de 5% des mutations associées à une fibrose pulmonaire chez l'adulte (Cf. Figure 2).

Actuellement, la proposition d'une analyse génétique peut être faite à certains patients atteints de PID, mais seulement dans le cadre d'investigations cliniques, comme inscrit dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la fibrose pulmonaire génétique de l'adulte [46].

Cette analyse génétique est proposée par un médecin ayant une expertise de la situation clinique en lien avec un généticien. De plus, lorsqu'une mutation pathogène est identifiée chez un patient atteint de PID, une attention particulière sera portée aux membres de la famille, selon le degré de parenté et le mode de transmission du gène muté, sans envisager une analyse génétique dans un premier temps [44, 46]. La mise en évidence d'un variant pathogène chez un patient atteint de PID permet un conseil génétique aux familles. L'identification de ces mutations peut permettre d'envisager pour le futur des innovations thérapeutiques ciblées sur ces variants [46].

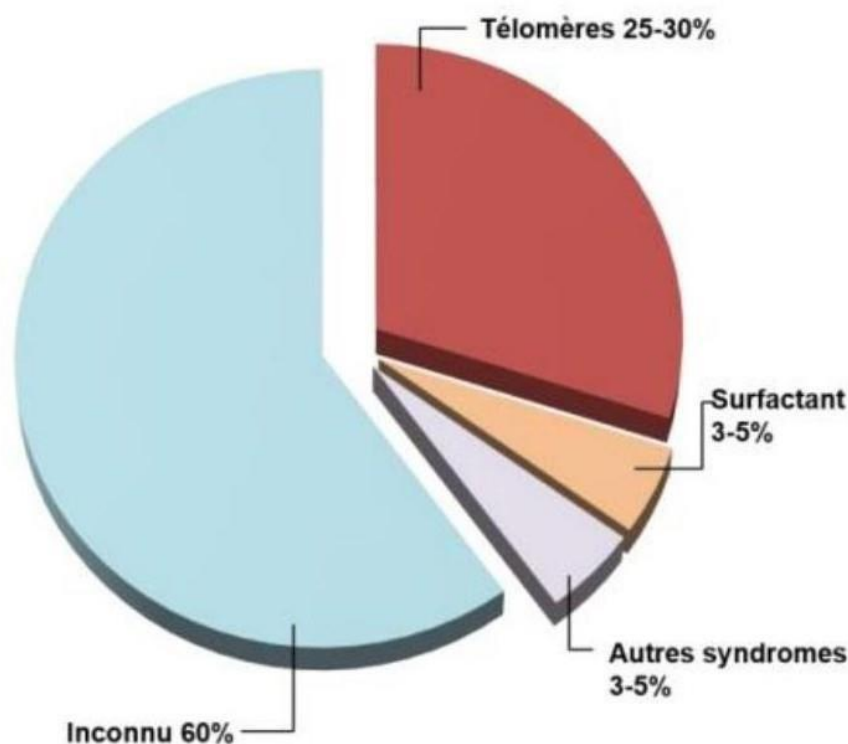


Figure 2 : Fréquence des systèmes dont les mutations sont associées à des fibroses pulmonaires chez l'adulte d'après Borie et al. – 2022

E. Exacerbation aiguë de la PID

Une exacerbation aiguë se caractérise par une aggravation momentanée de symptômes préexistants d'une maladie ou par l'apparition de nouveaux symptômes liés à la maladie, pouvant entraîner une aggravation de l'état général du patient, allant parfois jusqu'à la mort.

L'exacerbation aiguë de la PID est un épisode qui peut arriver à tout stade de la maladie. Elle se traduit par une aggravation des symptômes durant moins de 30 jours, sans cause clinique apparente telle qu'une crise cardiaque ou une embolie pulmonaire, avec une augmentation des lésions visibles à l'imagerie. Cette exacerbation aiguë toucherait plus les patients souffrant d'une PID encore non diagnostiquée, pouvant amener à la découverte d'une PID lors de l'hospitalisation [47].

L'explication de ces exacerbations aiguës n'est pas parfaitement connue. Les infections, les micro-aspirations (inhalation de petites quantités de sécrétions gastriques ou de sécrétions oropharyngées) [48] et un stress (ex : bronchoscopie) trop intense appliqué au tissu pulmonaire joueraient un rôle déclencheur [49, 50].

L'incidence d'apparition de ces épisodes d'exacerbation aiguë est plus importante chez les patients atteints de FPI. Pour les autres PID, ces épisodes seraient moins nombreux. Cela s'explique par la physiopathologie de la FPI, avec un phénotype progressif plus présent pour cette PID.

La mortalité des patients atteints de PID est élevée en cas d'épisode d'exacerbation aiguë. Il est estimé que la mortalité des patients atteints de FPI souffrant d'un épisode d'exacerbation aiguë est comprise entre 35 et 46% des patients. Trois mois après l'épisode, la mortalité des patients atteint d'une FPI est comprise entre 64 et 74%. Ces chiffres varient beaucoup selon les études et les types de PID, mais restent très élevés quelle que soit la PID dont souffre le patient [47].

F. Cas de la pneumopathie d'hypersensibilité

La pneumopathie d'hypersensibilité est une PID qui peut se manifester sous une forme inflammatoire, fibrotique ou mixte. Elle touche le parenchyme pulmonaire et affecte les voies aériennes inférieures. Elle est le résultat d'une réaction immunologique provoquée par un agent extérieur, qu'il soit inhalé, avalé ou injecté, chez des individus prédisposés. A l'origine, la pneumopathie d'hypersensibilité était

catégorisée en forme aiguë, subaiguë et chronique. Néanmoins ces termes ont été remplacés par d'autres pour catégoriser cette PID : fibrotique seule, fibrotique mixte et non-fibrotique. Le terme fibrotique mixte traduit une inflammation du tissu pulmonaire accompagnée d'une fibrose. Par défaut, le terme non-fibrotique désigne une inflammation seule [51].

La pneumopathie d'hypersensibilité peut néanmoins se manifester de manière aiguë ou chronique. Les formes aiguës sont majoritairement des pneumopathies d'hypersensibilité inflammatoires. Quant à elles, les formes chroniques sont plutôt fibrotiques. De surcroît, une forme de PID n'est pas figée dans le temps. Il est possible qu'un patient atteint d'une pneumopathie d'hypersensibilité de forme inflammatoire développe, à la suite d'une période d'exposition à un agent extérieur, une forme fibrotique de la maladie. De même qu'un patient peut souffrir d'une forme fibrotique sans connaître d'épisode inflammatoire aiguë de la maladie [25].

Des symptômes communs sont retrouvés fréquemment chez les patients atteints de pneumopathie d'hypersensibilité, indépendamment de leur forme. On retrouve de la dyspnée, de la toux et des bruits respiratoires. D'autres symptômes peuvent apparaître comme une perte de poids, des symptômes pseudo-grippaux, une légère fièvre et des malaises, une oppression thoracique ou une respiration sifflante. À noter que les symptômes pseudo-grippaux sont plus courants chez les enfants dans les épisodes aigus de pneumopathie d'hypersensibilité [25, 51].

La pneumopathie d'hypersensibilité atteint généralement des personnes de plus de 65 ans. La survie d'un patient diagnostiqué par cette PID varie selon le phénotype de celle-ci. Si le patient déclare une inflammation seule, son état peut être réversible mais si le patient développe une fibrose progressive chronique, son pronostic sera moins bon.

La pneumopathie d'hypersensibilité représente plus de 50% des PID touchant les enfants, même si cela reste très rare [52]. De manière générale, la pneumopathie d'hypersensibilité chez les personnes de plus de 65 ans est fibrosante et liée à une moindre efficacité des poumons à fonctionner correctement et à éliminer les agents extérieurs. De ce fait l'évolution est plus lente et les symptômes sont plus difficilement identifiables puisqu'ils sont communs, tout en apparaissant progressivement. Le diagnostic sera donc plus tardif [51].

Parmi les agents extérieurs identifiés comme responsables du développement d'une pneumopathie d'hypersensibilité, on retrouve des bactéries, des mycotoxines, des champignons microscopiques, des molécules chimiques issues de l'industrie, etc. Tous ces agents contiennent les antigènes responsables du développement d'une pneumopathie d'hypersensibilité. Ces composants sont issus de diverses sources qui sont à l'origine des contaminations. Le tableau IV répertorie quelques sources d'exposition à l'origine du développement d'une pneumopathie d'hypersensibilité.

Nom	Sources d'exposition	Antigènes
Oiseaux	Pigeons, Poulets, Perruches	Protéines dans les plumes, les fientes, le sérum, etc.
Agriculture	Ensilage moisi, Engrais	<i>Saccharomycetes spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>
Climatiseurs / Jacuzzis	Eaux contaminées	<i>Mycobacterium avium complex</i> <i>Aspergillus spp.</i>
Bois	Bois moisi (Cèdre, Pin, etc.)	<i>Alternaria spp.</i> <i>Bacillus subtilis</i>
Instruments de musique	Instruments à vent (Saxophone, Trombone, etc.)	<i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Fusarium spp.</i>
Isocyanates	Colle, Peinture, Plastique	Anhydrides d'acides isocyanates
Agents pharmaceutiques	Industrie pharmaceutique	Pénicillines, Céphalosporines, etc.

Tableau IV : Liste non exhaustive d'agents responsables du développement de pneumopathie d'hypersensibilité d'après Barnes et al. – 2022

En résumé, le développement d'une pneumopathie d'hypersensibilité est possible chez des personnes prédisposées, après l'exposition à un ou plusieurs agents extérieurs. Cette exposition doit être répétée pour déclencher une pneumopathie d'inhalation. Certaines personnes sont plus touchées par cette PID à cause de leur métier et notamment les agriculteurs, très exposés au risque de développer une pneumopathie d'hypersensibilité [25]. La recherche des antécédents professionnels est indispensable lorsqu'une PID est suspectée (Cf. Annexe 1) [53].

Comme cité auparavant, un autre type d'agent est responsable de l'apparition d'une pneumopathie d'hypersensibilité chez les patients : ce sont les médicaments. De plus en plus de médicaments sont concernés, et la fréquence d'apparition de la pneumopathie d'hypersensibilité est variable en fonction du médicament.

En pratique, le diagnostic d'une pneumopathie interstitielle d'origine médicamenteuse est un diagnostic d'élimination. Après avoir écarté les autres possibilités, le pneumologue doit déterminer l'imputabilité du médicament mis en cause pour pouvoir justifier le diagnostic. Il bénéficie de l'aide de la pharmacovigilance qui permet d'établir le lien entre le médicament et la pathologie du patient [54, 55].

Plusieurs des médicaments répertoriés comme étant à l'origine du développement d'une PID sont régulièrement dispensés à la pharmacie. Cela implique d'avoir une attention particulière vis-à-vis de ces médicaments de la part des pharmaciens d'officines lors de leurs délivrances.

Le premier traitement chez un patient atteint d'une pneumopathie d'hypersensibilité est l'éviction du ou des antigènes responsables. Dans le cadre d'une exposition à un médicament, celui-ci doit être arrêté immédiatement et le médecin doit alors proposer une alternative si besoin. Dans le cadre d'une exposition professionnelle, le patient doit stopper l'activité à risque.

Ensuite un traitement médicamenteux peut être envisagé. Celui-ci va dépendre du phénotype de la pneumopathie d'hypersensibilité. L'utilisation de corticoïdes pendant une période de quelques semaines est très fréquente. Ce sont des anti-inflammatoires avec une action immunosuppressive qui vont contrer la composante inflammatoire de la PID. Il est aussi possible d'utiliser d'autres immunosuppresseurs comme l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et le rituximab. Ces derniers ont démontré leur efficacité mais la réalisation d'essais cliniques plus pertinents est nécessaire. Par ailleurs, dans le cadre d'une pneumopathie d'hypersensibilité avec une composante fibrotique, l'utilisation d'un traitement antifibrotique comme le nintédanib est à envisager [25].

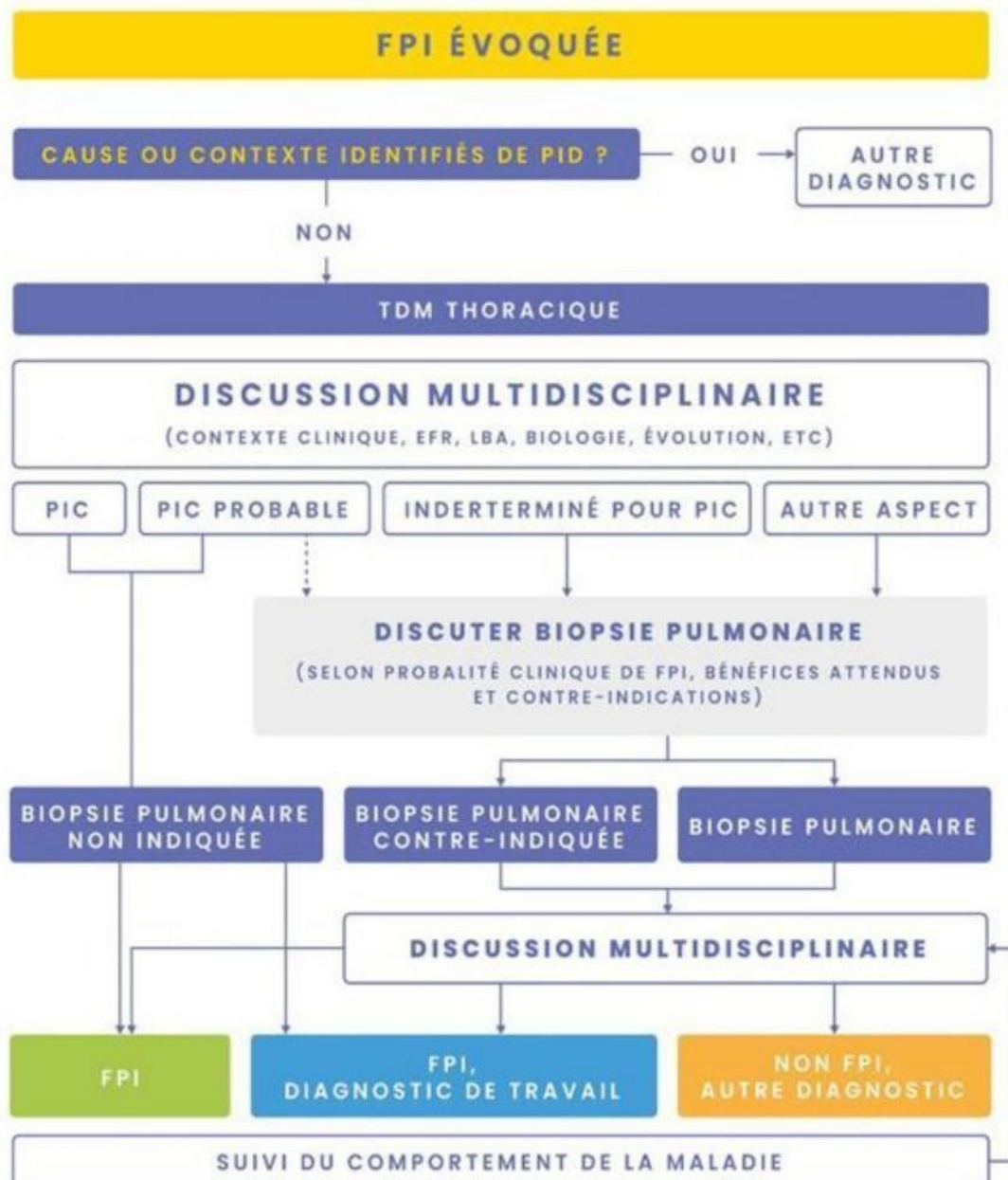
G. Cas de la FPI

La FPI est une pathologie chronique et progressive qui conduit à une perte irréversible de l'architecture et de la fonction respiratoire des parties pulmonaires touchées. C'est une pathologie d'origine inconnue, qui se caractérise par un excès de MEC et de fibroblastes dans les poumons [44, 56].

La FPI est la forme la plus couramment rencontrée chez les patients atteints d'une PID. Les études sur l'épidémiologie de la FPI suggèrent que la prévalence est comprise entre 10 et 60 cas pour 100 000 habitants, ainsi qu'une incidence comprise entre 2 et 30 cas pour 100 000 habitants dans le monde. Cette pathologie touche majoritairement les personnes de plus de 60 ans, et se limite à un développement pulmonaire, en sachant que l'incidence augmente avec l'âge. Par ailleurs, la prévalence de la FPI atteindrait les 400 cas pour 100 000 habitants chez les individus de plus de 65 ans [57, 58].

L'âge moyen de diagnostic d'une FPI pour les patients est de 66 ans. L'évolution de la maladie est très variable selon les individus. La survie après le diagnostic est estimée entre 2 et 5 ans. C'est l'insuffisance respiratoire qui conduit au décès la plupart du temps.

Certaines mutations génétiques ont été identifiées en tant que facteur de risque de développer une FPI. De plus, la FPI est retrouvée plus fréquemment chez les hommes. À cela s'ajoutent les facteurs de risque environnementaux comme l'exposition répétée aux poussières de bois et de métal, les infections virales pulmonaires chroniques et le tabac [57].



PIC = Pneumopathie interstitielle commune, soit un aspect radiologique/histopathologique habituel

Figure 3 : Arbre décisionnel pour le diagnostic d'une FPI d'après Cottin et al. – 2021

La discussion multidisciplinaire est le point central du diagnostic de la PID. L'impossibilité de déterminer si la PID recherchée est une FPI ou un autre type de PID est courante. Cela conduit à l'établissement d'un diagnostic de travail. C'est-à-dire que la PID recherchée est classée en tant que FPI par défaut, jusqu'à ce qu'un autre diagnostic puisse être établi avec l'aide de réunions de concertation pluridisciplinaires et d'examens supplémentaires [44].

Le microbiote pulmonaire correspond à l'ensemble des bactéries retrouvées au sein des poumons. Le microbiote pulmonaire d'un patient atteint d'une FPI est différent de celui d'une personne saine. Le lavage broncho-alvéolaire a permis d'identifier un microbiote avec plus de bactéries chez les personnes atteintes d'une FPI. De plus, la composition de ce microbiote est légèrement différente chez ces personnes. Différentes souches ont été identifiées en plus grand nombre comme les *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria* et *Veillonella spp.* [58].

Un essai clinique [59, 60] nommé « Clean-UP IPF » a permis de déterminer l'impact d'une antibiothérapie au long cours sur les patients atteints d'une FPI. Les antibiotiques utilisés étaient la doxycycline ou le cotrimoxazole. L'essai clinique a démontré qu'une antibiothérapie au long cours n'avait aucun impact significatif sur l'allongement du temps avant hospitalisation pour problèmes respiratoires ou le décès pour les patients atteints d'une FPI.

H. Diagnostic de la PID

Le diagnostic est un élément crucial de la prise en charge des patients atteints de PID, puisque la découverte précoce de la maladie permet d'agir rapidement sur les processus pathologiques, afin d'arrêter ou de ralentir dans le cas d'une PID fibrosante progressive, la progression de l'atteinte pulmonaire. Cependant, l'erreur de diagnostic est un problème majeur, puisqu'elle est courante chez ces patients, menant à la prise en charge d'une BPCO ou d'une insuffisance cardiaque et conduisant à un retard de prise en charge de la PID [61].

Plusieurs types d'examen vont être nécessaires pour déterminer le type de PID, et établir le diagnostic le plus précis possible, dans le but de proposer une meilleure prise en charge. Le diagnostic est déterminé selon la combinaison de critères cliniques, de critères radiologiques et de l'évolution de la maladie chez le patient. Les critères cliniques comprennent l'âge du patient, le sexe, les antécédents de tabagisme, l'environnement actuel ou passé de l'individu, l'historique médicamenteux, les antécédents familiaux, etc. Ces informations vont permettre aux professionnels de santé, notamment les pneumologues et radiologues thoraciques, d'établir un diagnostic. Cependant, certains cas nécessitent d'autres données selon le type de PID recherché, comme des critères biologiques ou histologiques, avec l'intervention d'autres médecins spécialistes comme des rhumatologues ou des chirurgiens thoraciques.

Le pneumologue est le professionnel de santé qui va explorer le contexte clinique du patient, avec un interrogatoire poussé sur l'histoire du patient ainsi qu'une auscultation. Le radiologue va interpréter les données d'imagerie du patient. De manière générale, la tomodensitométrie (TDM), couramment appelée le scanner, va être utilisée pour pouvoir observer l'état des poumons du patient, dans l'optique d'identifier des schémas caractéristiques de PID. Il est aussi possible de faire une radiographie thoracique pour repérer des signes de PID chez un patient. Par exemple, un aspect en rayon de miel (Cf. Figure 4) est un schéma typique observé au cours d'un scanner thoracique quand on suspecte une PID : il est retrouvé chez les patients souffrant d'une FPI, de polyarthrite rhumatoïde associée à une PID, mais aussi parfois dans les pneumopathies d'hypersensibilité. Néanmoins, aucun schéma n'est spécifique d'un seul type de PID, et chacun peut produire un schéma atypique [7].

A ce stade, une hypothèse de diagnostic peut être émise, avec un certain degré de confiance. Parfois, d'autres examens sont nécessaires comme une biopsie du tissu pulmonaire, une recherche d'anticorps circulants ou un lavage broncho-alvéolaire, pour ajouter des informations, afin de réfuter ou de renforcer une hypothèse de diagnostic. Environ 30% des patients ont besoin d'examens plus poussés, avec l'avis d'un spécialiste expert de la PID.

Les réunions de concertation pluridisciplinaires permettent à ces professionnels de santé de croiser toutes ces informations afin d'établir un diagnostic, avec un degré de confiance plus ou moins important. Ce travail permet d'augmenter la précision du diagnostic en combinant les informations de ces différents domaines. Une étude [62] de 2018 a démontré que dans un hôpital, 40% des diagnostics préliminaires donnés sont différents des diagnostics établis après l'étude du dossier du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le principal facteur influençant ce pourcentage étant le changement d'avis diagnostic entre une FPI et une PID d'étiologie spécifique. Cependant, environ 20% des patients vont être diagnostiqués comme souffrant d'une PID inclassable à la suite d'une réunion, nécessitant ainsi la réalisation de tests plus poussés afin de déterminer l'étiologie de leur PID. Malgré cela, la démarche peut parfois rester insuffisante.



Figure 4 : Scanner thoracique d'un aspect en rayon de miel
d'après Académie Nationale de Médecine – 2010

II. La Prise en charge de la PID

A. Selon la typologie de la PID

La prise en charge, médicamenteuse ou non, de chaque pathologie va dépendre du type de PID. Une prise en charge optimale repose donc sur un diagnostic précoce et précis, permettant une intervention thérapeutique personnalisée en fonction du type de PID et de son évolution clinique.

Dans un premier temps, l'étiologie de la PID doit être déterminée le plus rapidement possible. Dans l'exemple où celle-ci est causée par un agent extérieur, tels qu'une poussière de métal ou un médicament, cet agent devra être écarté de la vie de la personne dans les plus brefs délais. Ensuite, affiner le diagnostic est primordial puisqu'il va permettre grâce aux examens médicaux effectués de déterminer l'avancée de la maladie, sa typologie (inflammation ou fibrose ou les deux), et son caractère chronique. Le pneumologue devra alors déterminer si un traitement médicamenteux est indiqué (Cf. Figure 5). Si ce n'est pas le cas, le patient sera alors adressé

directement à d'autres professionnels de santé selon les besoins. Cela comprend la consultation dans le cadre d'un projet de transplantation pulmonaire (TP), la consultation dans le cadre d'une inclusion dans un essai thérapeutique ou encore la mise en place d'un support d'aide psychologique et des séances de réhabilitation pulmonaire.

Il n'existe que très peu de PID pour lesquelles un traitement médicamenteux est recommandé de manière systématique. La balance bénéfice-risque du traitement doit être prise en compte, et le choix de débiter avec ce traitement devra être d'un accord commun entre le spécialiste et le patient dûment éclairé sur les effets indésirables possibles du médicament. À noter que certaines PID peuvent régresser spontanément sans traitement médicamenteux, comme une pneumopathie d'hypersensibilité non fibrotique en retirant l'agent extérieur mis en cause. Il arrive aussi qu'un traitement soit stoppé rapidement à cause de la mauvaise tolérance de celui-ci [7].

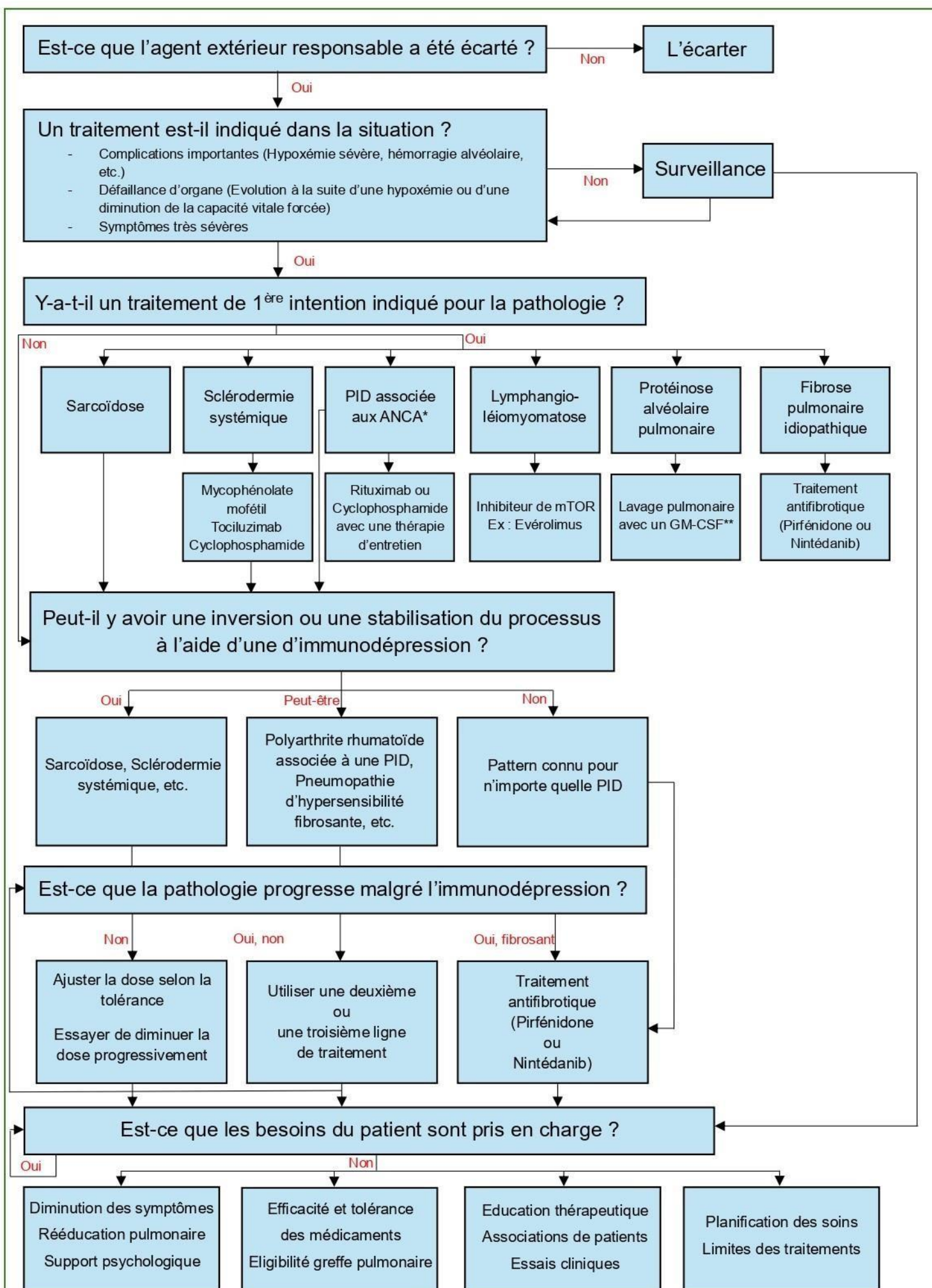


Figure 5 : Arbre décisionnel simplifié de prise en charge des différentes PID selon Wijnsbeek et al. – 2022

ANCA* : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; GM-CSF** : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de

B. Selon la gravité/le stade de la maladie

La détection précoce des patients souffrant de PID est d'une importance capitale pour optimiser leur prise en charge. Une identification précoce permet d'intervenir dès les premières phases de la maladie. Dans le cas d'une PID développée à la suite d'une exposition à un agent extérieur, l'éviction de celui-ci va permettre d'augmenter les chances de réversibilité, ou du moins d'arrêter la progression de la maladie. En effet, certaines PID, lorsqu'elles sont diagnostiquées aux phases initiales de la maladie, peuvent être contrôlées voire stabilisées grâce à des interventions rapides. Cela conduit à une réduction significative des dommages aux tissus pulmonaires, et dans certains cas à un retour à la normale pour le patient.

Cependant, dans les situations où la PID n'est pas réversible, l'identification précoce va permettre de ralentir la progression de la maladie, voire de la stabiliser pour un certain temps. Cela permet une limitation de la détérioration des tissus pulmonaires et donc une réduction de l'impact de la maladie sur le quotidien des patients. Finalement, la qualité de vie est améliorée tout en conservant les fonctions pulmonaires le plus longtemps possible. Néanmoins, une prise en charge médicamenteuse est souvent nécessaire dans le cas des PID progressives.

Toutefois, la détection des patients souffrant de PID est souvent tardive, comme le montre le recueil de données effectué sur un échantillon du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Tours et les données de la littérature [44, 63]. Ce diagnostic tardif complique la prise en charge puisque la maladie est déjà avancée, les symptômes sont bien présents et le traitement médicamenteux pourrait avoir moins d'impact sur l'amélioration de la qualité de vie du patient. De ce fait, un diagnostic précis doit être établi le plus rapidement possible grâce notamment aux examens d'imagerie et à la biopsie pulmonaire, pour permettre une meilleure prise en charge avec toutes les options thérapeutiques disponibles.

Le principal examen d'imagerie effectué, la TDM, permet non seulement de déterminer le type de PID et la localisation des lésions pulmonaires, mais aussi d'évaluer le degré d'inflammation ou de fibrose des poumons. Ces informations sont essentielles, puisqu'elles vont permettre d'ajuster la prise en charge thérapeutique du patient. En outre, cela permet de faire un suivi de la maladie, permettant ainsi d'observer les éventuels changements de l'état des tissus pulmonaires au fil du temps

et surtout de mesurer l'efficacité du traitement médicamenteux. Dans le cas où l'efficacité de ce traitement médicamenteux est jugée insatisfaisante, la stratégie thérapeutique pourra alors être modifiée, avec une deuxième puis une troisième ligne de traitement.

Un autre point important de la prise en charge de la PID est le stade d'évolution de celle-ci. Plus la maladie est avancée, plus les options thérapeutiques sont limitées. Le choix d'un traitement médicamenteux se fera toujours selon la balance bénéfice-risque établie au préalable. C'est au spécialiste de la PID, avec le patient, d'établir cette balance bénéfice-risque et de choisir quelle option thérapeutique envisager. À noter que ne rien faire et observer la progression de la maladie est une option fréquemment utilisée [64].

Dans les formes les plus graves et les plus avancées, une des dernières options thérapeutiques est la transplantation pulmonaire (TP). Selon l'étendue des lésions, la TP peut être unilatérale ou bilatérale. D'autres facteurs entrent en jeu pour déterminer si le patient a besoin d'une TP unilatérale ou bilatérale, comme la possibilité d'avoir un donneur ou encore l'état général du patient. Néanmoins, à ce jour, aucune étude n'a pu prouver un plus grand intérêt de privilégier l'une ou l'autre des TP. Ces deux méthodes ont leurs avantages et leurs inconvénients chacune (risques chirurgicaux, rejets de greffon) et le plus souvent c'est l'étendue des lésions qui va dicter le choix des médecins [65].

Lorsque la PID est incurable, seule une approche palliative est envisageable. Le but est de prendre en charge les symptômes de la maladie pour améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille [66]. Pour cela, une prise en charge par plusieurs professionnels de santé est nécessaire pour répondre au mieux aux besoins du patient.

C. Selon l'état général du patient

La détection précoce d'une PID chez un patient permet de prendre en charge tôt le développement de la maladie. Les symptômes seront légers et impacteront peu la qualité de vie des patients. De ce fait, si l'état général de ces patients est bon, alors la prise en charge sera plus facile avec toutes les options thérapeutiques à disposition pour le patient.

Chez un patient avec un état général dégradé, les risques liés aux effets indésirables potentiels du ou des médicaments vont augmenter. Ces risques peuvent alors aggraver l'état général d'un patient qui souffre déjà de sa pathologie. Quand le prescripteur estime que les risques sont trop grands, toujours en accord avec le patient, alors une autre option thérapeutique pourra être envisagée. Comme indiqué dans la figure 5, un traitement médicamenteux n'est pas toujours indiqué. Si les symptômes du patient sont trop importants par exemple, le patient peut être orienté vers une réhabilitation pulmonaire et/ou bénéficier d'un support psychologique si besoin. Cette dernière peut aussi favoriser l'adhésion du patient à un futur traitement médicamenteux s'il est indiqué.

En prenant l'exemple de la FPI et des traitements antifibrotiques, les données des essais cliniques ont montré que l'ajustement de dose permettrait de mieux gérer les effets indésirables, tout en gardant un bénéfice clinique. L'ajustement de la posologie d'un traitement antifibrotique à la baisse peut permettre le maintien du médicament, en limitant les effets indésirables et les arrêts de traitement pour cause d'intolérance. Ceux-ci sont de mieux en mieux gérés, dans le but de réduire les risques au maximum pour les patients, grâce à l'ajustement de doses et si nécessaire aux traitements adjuvants (ex : antidiarrhéique) [64, 67, 68].

D. Les différentes lignes de traitements

1. Introduction

L'adaptation des traitements, médicamenteux ou non, à la physiopathologie de la PID est primordiale pour ralentir la progression de la maladie, améliorer la qualité de vie et la survie des patients. Les PID sont des pathologies qui se manifestent par une inflammation et une fibrose du tissu pulmonaire. Le diagnostic doit permettre d'identifier le phénotype de la PID pour adapter la prise en charge du patient.

2. Les traitements pharmacologiques de la PID

De nombreux essais cliniques ont été mis en place dans le but d'évaluer de nouvelles options thérapeutiques pour traiter la PID. Parfois ces essais concernaient des médicaments déjà utilisés dans d'autres indications tels que la warfarine, l'imatinib, la N-acétylcystéine, l'ambrisentan ou encore les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ces molécules avaient pour la plupart une efficacité théorique ou des bénéfices déterminés de manière empirique chez des patients atteints de PID.

Par exemple, les IPP étaient envisagés dans le but de réduire les RGO trop fréquents, car c'est un facteur de risque de souffrir de micro-aspirations, responsables du développement ou d'aggravation d'une PID. Quant à la warfarine, des études ont émis l'hypothèse qu'un état pro-coagulant pouvait être à l'origine d'une FPI, suggérant l'utilisation au long cours d'un traitement anticoagulant. Néanmoins, les principales raisons de l'éviction de ces molécules des recommandations étaient des risques trop importants par rapport aux bénéfices observés ou un trop faible niveau de preuve dans l'efficacité de la molécule [69].

De nombreuses molécules sont toujours à l'étude dans le traitement de la PID. Aujourd'hui les recommandations ont évolué avec une approche différente selon la physiopathologie de la PID. D'après Van Den Bosch et al. (2022), les critères cliniques importants à surveiller pour le suivi des patients sont :

- La détérioration des fonctions pulmonaires ;
- L'avancée de la fibrose détectée aux examens d'imagerie ;
- L'aggravation des symptômes ;
- La baisse des résultats aux tests d'activité physique comme le test à la marche de 6 min.

Parmi les outils permettant de mesurer l'avancée de la maladie via l'évaluation des fonctions pulmonaires, nous citerons : la capacité vitale forcée (CVF) et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone des poumons (DLCO).

Ce sont ces critères qui permettent de contrôler l'efficacité des traitements mis en place [70].

a. Corticostéroïdes

L'immunosuppression est le pilier de la prise en charge des PID (Cf. Tableau V). Le seul type de PID qui ne bénéficiera pas de cette stratégie est la FPI fibrosante hors contexte inflammatoire (infection, exacerbation aiguë).

La corticothérapie est habituellement utilisée en première ligne de traitement de la PID pour ses effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Ce sont les glucocorticoïdes qui sont utilisés tels que la prednisone. Ces propriétés permettent de diminuer la mobilité des leucocytes et leur accès au site d'inflammation ; d'interférer avec les capacités des leucocytes, des fibroblastes et des cellules endothéliales ainsi

que de réduire la production et l'activité des facteurs humoraux dans la zone inflammée [71].

Leur efficacité est dépendante du type de PID, ainsi que du degré d'évolution de celle-ci. Dans certaines PID comme la sarcoïdose ou la pneumopathie d'hypersensibilité, la corticothérapie est très efficace et un retour à la normale du tissu pulmonaire est fréquemment observé si la prise en charge est précoce [70]. Pour les PID fibrosantes, la corticothérapie n'est pas envisagée pour agir directement sur les lésions du tissu pulmonaire. Néanmoins une utilisation est envisageable dans certains cas à faible dose pour calmer une toux ou à forte dose pour calmer une exacerbation aiguë de la PID [44].

Néanmoins, une corticothérapie de longue durée expose le patient à beaucoup d'effets secondaires et est donc à réserver aux patients atteints de PID pour lesquels les options thérapeutiques autres sont limitées [72]. Dans le cas des PID associées à une maladie du tissu conjonctif, la corticothérapie est utilisée en première ligne mais rarement sur le long cours. Les études estiment que l'efficacité n'est pas aussi bonne que pour d'autres PID et que les effets secondaires des corticoïdes en chronique sont trop importants [70].

b. Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs font partie intégrante du traitement des PID. Plusieurs molécules sont fréquemment utilisées comme le mycophénolate mofétil, l'azathioprine ou encore le méthotrexate. Leurs mécanismes d'action respectifs sont différents :

- Le mycophénolate mofétil est la molécule la plus largement utilisée dans le traitement des PID. Généralement bien tolérée, elle exerce un effet cytostatique au niveau des lymphocytes qui justifie son utilisation dans le traitement des PID fibrosantes tout en limitant l'utilisation des corticoïdes sans toutefois leur effet anti-inflammatoire. Mais cela permet lorsque le phénotype inflammatoire n'est pas omniprésent dans la physiopathologie de la PID d'être l'une des options thérapeutiques [70]. Dans le cadre d'une pneumopathie d'hypersensibilité, il est courant de traiter l'inflammation avec des corticoïdes pendant plusieurs mois, puis d'utiliser un immunosuppresseur comme le mycophénolate mofétil par la suite lorsque

le phénotype est fibrosant. Le traitement est ensuite fréquemment réévalué. Selon l'évolution de la physiopathologie, le traitement peut être arrêté, prolongé ou remplacé par un autre immunosuppresseur. Le patient peut aussi être traité de nouveau par corticoïdes si cela s'avère être nécessaire [73].

- L'azathioprine est prescrite dans le traitement de plusieurs types de PID. C'est un agent immunosuppresseur qui inhibe la synthèse des bases purines et la réplication de l'ADN au sein des lymphocytes [74]. Ce traitement est fréquemment utilisé en deuxième ligne pour plusieurs PID comme la sarcoïdose ou la pneumopathie d'hypersensibilité.
- Le Méthotrexate est aussi utilisé en seconde ligne pour le traitement de plusieurs PID. Cet antimétabolite est un analogue de l'acide folique qui permet aussi d'inhiber aussi la synthèse de l'ADN [75]. Ce médicament est utilisé dans le traitement de la sarcoïdose ou de la PID associée à la polyarthrite rhumatoïde.
- Le cyclophosphamide et le rituximab sont aussi des options thérapeutiques dans le traitement des PID. Le cyclophosphamide est un agent alkylant cytotoxique qui a une action immunosuppressive importante, mais ses nombreux effets toxiques le réservent à la troisième ligne de traitement [76]. Quant au rituximab, c'est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui va se lier spécifiquement à cet antigène situé sur les lymphocytes B [77], exerçant son action immunosuppressive.

Ces immunosuppresseurs sont des molécules très utilisées, notamment dans les PID avec une composante auto-immune. Malgré leurs effets indésirables potentiels, ces traitements permettent d'éviter les longues corticothérapies [70].

c. Antifibrotiques

Deux molécules antifibrotiques sont utilisées couramment dans le traitement de la PID fibrotique : la pirfénidone et le nintédanib. Ces molécules ont montré dans de nombreux essais cliniques à l'origine de leur autorisation de mise sur le marché (AMM)

leur efficacité au niveau de l'évolution de la maladie et de la diminution du déclin de la fonction pulmonaire [64].

La pirfénidone fait partie de la classe des immunosuppresseurs et possède des activités antifibrotique et anti-inflammatoire se traduisant par la baisse de la prolifération des fibroblastes, de MEC ainsi que des protéines et cytokines à l'origine de la fibrose [78].

Le nintédanib est un inhibiteur de protéine kinase appartenant à la classe des agents antinéoplasiques. La molécule se lie à plusieurs sites intracellulaires permettant d'inhiber la cascade de signalisation responsable du remodelage du tissu fibrotique dans le cadre de la PID [79].

C'est le traitement de référence des patients atteints de FPI. Cependant, la bonne efficacité des deux traitements a poussé à la réalisation d'essais cliniques pour ces molécules chez les patients présentant d'autres PID à phénotype fibrotique [12].

Actuellement ces deux traitements font partie intégrante des recommandations de traitement de la PID dans un contexte de fibrose. Ils ont prouvé leur efficacité avec le ralentissement du déclin de la fonction respiratoire chez des patients atteints de PID fibrosantes [80].

3. Recommandations simplifiées

Concernant la FPI, les recommandations sont mises à jour très régulièrement puisque c'est la PID la plus souvent diagnostiquée. D'après Cottin et al. (2023), les recommandations françaises concernant le traitement de la FPI sont les suivantes :

- Pour les patients « FPI confirmée » avec de bonnes capacités pulmonaires (CVF et DLCO), un traitement antifibrotique avec pirfénidone ou nintédanib doit être proposé. Ce traitement doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic en tenant compte de l'évaluation individuelle de la balance bénéfices-risques du patient. Une corticothérapie ne doit pas être administrée sauf dans 2 cas particuliers : une exacerbation aiguë et une toux importante. Les autres traitements disponibles ne sont pas recommandés en première intention dans un cas de FPI [44].

- Concernant les autres PID, les recommandations vont varier selon leur phénotype. Dans une approche simplifiée, le spécialiste de la PID a 2 options pour traiter une PID non-FPI : utiliser un immunosuppresseur ou faire un « Watch and wait » soit ne pas initier un traitement médicamenteux dans l'immédiat et attendre de voir l'évolution de la physiopathologie de la PID. Cela peut éviter d'utiliser des traitements inutilement, qui peuvent même parfois être néfastes pour le patient. Une fois cette décision prise, le traitement doit être réévalué fréquemment. Selon l'évolution de la pathologie, le traitement pourra être changé. Néanmoins, dans le cadre d'une PID fibrosante progressive, un traitement antifibrotique sera toujours recommandé (Cf. Figure 6).

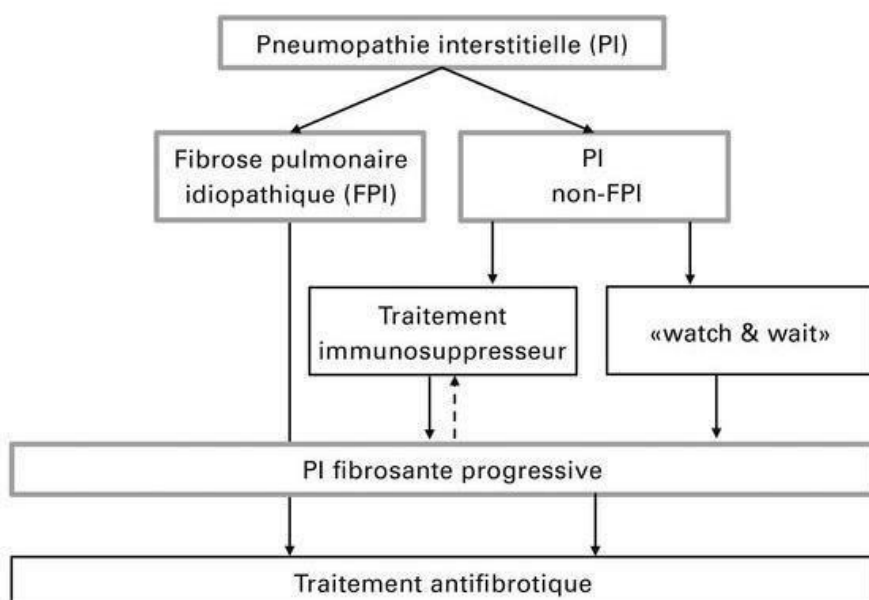


Figure 6 : Place du traitement immunosuppresseur et antifibrotique dans la prise en charge des PID d'après Guler et al. – 2021

Concernant la mise en place d'un immunosuppresseur, les options thérapeutiques vont dépendre du type de PID, de son caractère typique ou atypique, de l'état général du patient, de l'expérience dans le domaine de la PID du prescripteur ou de la réunion de concertation pluridisciplinaire, etc.

L'ensemble des options thérapeutiques selon le type de PID sont résumées dans le tableau V à partir des travaux de Van den Bosch et al. (2022) [70].

Type de PID	Traitement	Ligne thérapeutique
PID associée à une maladie du tissu conjonctif	Glucocorticoïde	1 ^{ère} ligne
	Mycophénolate mofétil	2 ^e ligne (Ou 1 ^{ère} ligne si associée aux glucocorticoïdes)
	Azathioprine	
	Méthotrexate	2 ^e ligne (Si polyarthrite rhumatoïde associée uniquement)
	Rituximab	3 ^e ligne
	Cyclophosphamide	
	Tocilizumab	4 ^e ligne
PID associée à une sclérodermie systémique	Mycophénolate mofétil	1 ^{ère} ligne
	Cyclophosphamide	2 ^e ligne
	Rituximab	3 ^e ligne
	Tocilizumab	

Type de PID	Traitement	Option thérapeutique
PID rapidement progressive	Bolus de Méthylprednisolone	1 ^{ère} ligne
	Cyclophosphamide	
	Rituximab	2 ^e ligne
	Azathioprine	3 ^e ligne (En traitement d'entretien uniquement)
	Mycophénolate mofétil	
PINS	Glucocorticoïde	1 ^{ère} ligne
	Mycophénolate mofétil	2 ^e ligne
	Azathioprine	
	Cyclophosphamide	3 ^e ligne

Type de PID	Traitement	Option thérapeutique
Pneumopathie d'hypersensibilité	Glucocorticoïde	1 ^{ère} ligne
	Mycophénolate mofétil	2 ^e ligne (Si chronicité uniquement)
	Azathioprine	
Sarcoïdose	Glucocorticoïde	1 ^{ère} ligne
	Méthotrexate	2 ^e ligne
	Azathioprine	
	Rituximab	3 ^e ligne
	Infliximab	
Pneumopathie à éosinophile	Glucocorticoïde	1 ^{ère} ligne

Tableau V : Différentes options thérapeutiques d'immunosuppresseurs disponibles selon les principaux types de PID d'après Van Den Bosch et al. – 2022

Il est important de souligner que les traitements antifibrotiques sont de plus en plus prescrits dans le traitement des PID avec un phénotype fibrotique et souvent associés à un traitement immunosuppresseur pour limiter la progression de la fibrose. Des essais cliniques récents ont confirmé que l'utilisation des antifibrotiques seuls ou combinés à un immunosuppresseur dans le traitement d'une fibrose non idiopathique pouvait ralentir le déclin de la fonction respiratoire du patient [80]. Par ailleurs,

l'association de plusieurs immunosuppresseurs devient de plus en plus courante lorsque la PID est associée à une maladie du tissu conjonctif [12].

4. Les traitements non pharmacologiques

Parmi les traitements non pharmacologiques, l'oxygénothérapie occupe une place certaine pour les patients atteints de PID à un stade avancé. Lorsque la dyspnée est présente, l'hypoxémie peut être gérée grâce à un apport en oxygène. Cette hypoxémie a un impact sur l'activité physique des patients, sur la qualité de vie et sur la mortalité [81]. L'oxygénothérapie permet d'améliorer les résultats aux tests d'exercice physique, même si elle n'a pas d'effet sur la mécanique de la dyspnée en elle-même [82]. Toutefois, il est difficile d'estimer l'impact d'une oxygénothérapie de longue durée sur la survie des patients. La qualité des études n'est pas suffisante à ce jour, et la place réelle de l'oxygénothérapie dans la prise en charge des patients n'est pas unanime au sein des différentes recommandations [81, 82].

La réhabilitation pulmonaire est un élément important de la prise en charge des patients atteints de PID. Elle comprend une évaluation individuelle du patient et une participation régulière à des exercices physiques adaptés au patient. Mais pour cela, une éducation et un changement de comportement du patient sont nécessaires. L'élément central de la réhabilitation pulmonaire est l'exercice d'endurance, basé sur des exercices physiques peu intenses comme de la marche ou du vélo que le patient doit pratiquer au quotidien.

Les effets de la réhabilitation pulmonaire chez les patients atteints de PID sont notables, permettant d'améliorer les capacités à l'effort du patient, de diminuer la dyspnée et donc d'améliorer la qualité de vie des patients [83].

5. La transplantation pulmonaire

La TP est une option thérapeutique permettant de prolonger la vie de patients atteints d'une PID fibrotique avancée ou progressive. Certaines PID sont plus représentées sur les listes de patients pouvant bénéficier de cette TP. On retrouve la FPI, la pneumopathie d'hypersensibilité fibrotique, la sarcoïdose ou encore la PID associée à une maladie du tissu conjonctif. La FPI est la PID qui touche le plus ces patients en attente potentielle de greffe [84].

Concrètement, un patient qui est atteint d'une PID peut, à un moment de sa prise en charge, être inscrit sur la liste d'attente de greffe pulmonaire. Cependant, beaucoup de critères sont mis en place pour évaluer l'éligibilité du patient à une TP. Parmi eux se trouvent la physiopathologie de la PID, l'âge, les comorbidités, le tabac, etc. [65].

La TP peut être unilatérale ou bilatérale, avec la possibilité de remplacer un des deux poumons dans un premier temps, puis l'autre dans un second temps.

La TP unilatérale est plus simple, plus sûre, et elle laisse la possibilité de donner le deuxième poumon à un autre patient. Concernant la TP bilatérale, l'opération est par définition lourde avec des risques de morbidité et mortalité per et post-opératoires plus importants. Néanmoins, la TP bilatérale est de plus en plus fréquente au fil des années. La survie des patients en bénéficiant est supérieure à ceux ayant bénéficié d'une TP unilatérale [65, 84].

Pour que la TP se fasse dans les meilleures conditions, le patient doit bénéficier d'une prise en charge complète avant. Le but est d'améliorer au maximum sa qualité de vie pour que son corps soit le plus possible à même de supporter l'opération et les risques per et post-opératoires. Par exemple, le maintien d'un bon état nutritionnel est un des objectifs majeurs chez ces patients susceptibles de souffrir d'une perte de poids à cause de leur maladie.

Enfin, les patients atteints d'une fibrose progressive sont souvent traités par un agent antifibrotique. Or cet agent est susceptible, à cause de son mécanisme d'action, d'augmenter les risques liés à la TP, notamment en retardant la cicatrisation [65]. Néanmoins, des essais cliniques ont déterminé que l'utilisation d'un agent antifibrotique avant la réalisation d'une TP n'augmentait pas les risques liés à l'opération et n'avait aucun impact sur la survie des patients post-greffe. Il est même recommandé de continuer à traiter les patients avec un agent antifibrotique avant une TP [85].

E. Contre-indications et interactions médicamenteuses des médicaments antifibrotiques

1. Pirfénidone

a. Contre-indications à la physiopathologie du patient

Les contre-indications à la physiopathologie du patient sont les suivantes [78] :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Antécédent d'angioœdème ;
- Insuffisance hépatique sévère ou atteinte hépatique en phase terminale ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou atteinte rénale en phase terminale nécessitant une dialyse ;
- Grossesse.

b. Interactions médicamenteuses

La pirfénidone est métabolisée en majeure partie par l'enzyme CYP1A2 et dans une moindre mesure par d'autres enzymes telles que le CYP2C9, 2C19 et 2D6.

	Molécule	Action sur le métabolisme	Risque
Association contre-indiquée	Fluvoxamine	Inhibiteur enzymatique du CYP1A2	Risque de surdosage
Association requérant des précautions d'emploi	Ciprofloxacine	Inhibiteur enzymatique du CYP1A2	
	Amiodarone	Inhibiteur enzymatique du CYP 2C9	
	Fluconazole		
	Chloramphénicol	Inhibiteur enzymatique du CYP2C19	
	Fluoxétine	Inhibiteur enzymatique du CYP2D6	
	Paroxétine		

	Oméprazole	Inducteur enzymatique du CYP1A2	Risque de sous-dosage
	Millepertuis	Inducteur enzymatique du CYP 2C9 et du CYP2C19	
	Rifampicine		

Tableau VI : Interactions médicamenteuses avec la pirfénidone d'après le RCP - 2024

Concernant les inhibiteurs enzymatiques qui requièrent des précautions d'emploi en cas d'association à la pirfénidone, il est possible de diminuer la posologie de la pirfénidone avec une surveillance étroite du patient.

Par ailleurs, le tabac est à proscrire chez un patient traité par pirfénidone puisque c'est un inducteur enzymatique du CYP1A2. La biodisponibilité de la pirfénidone chez les fumeurs est diminuée de moitié par comparaison à celle des non-fumeurs [78].

2. Nintédanib

a. Contre-indications à la physiopathologie du patient

Les contre-indications à la physiopathologie du patient sont les suivantes [79] :

- Hypersensibilité à la substance active ;
- Grossesse.

b. Interactions médicamenteuses

Le métabolisme du nintédanib ne fait intervenir que dans une faible mesure les enzymes du cytochrome. Cependant, c'est un substrat majeur de la glycoprotéine-P (P-gp). Les puissants inhibiteurs de la P-gp comme le kétoconazole, l'érythromycine ou la ciclosporine sont contre-indiqués en raison du risque de surdosage.

A l'opposé les inducteurs puissants de la P-gp comme la rifampicine, la carbamazépine ou encore le millepertuis sont contre-indiqués aussi à cause du risque de sous-dosage du nintédanib [79, 86].

F. Nouvelles approches thérapeutiques

Un biomarqueur est un paramètre mesuré qui sert à évaluer un processus physiopathologique, ou physiologique, une maladie ou la réponse de l'organisme à une intervention pharmacologique d'après S. Charpentier (2011) [87]. Les biomarqueurs peuvent permettre entre autres de prédire la progression de la maladie et la mortalité chez les patients atteints de PID. L'autre point intéressant de ces biomarqueurs est la prédiction de l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter la PID. Par exemple, une étude a montré que le mycophénolate mofétil ne montrait pas de résultats positifs chez les patients atteints de pneumopathie d'hypersensibilité fibrotique qui avaient des télomères courts. Ce domaine s'étend de plus en plus et pourra s'intégrer au quotidien des spécialistes, en plus de permettre le développement de nouvelles thérapeutiques, en facilitant le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de PID [88].

Les recherches concernant de nouveaux traitements pour les PID fibrosantes progressives sont nombreuses. Plusieurs molécules à l'étude constituant une nouvelle approche au traitement de la PID sont en phase 3 des essais cliniques. Parmi elles, le pamrevlumab et la pentraxine-2 ont obtenu des résultats convaincants durant les premières phases d'essais cliniques. Le pamrevlumab est un anticorps monoclonal qui cible le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF), une molécule jouant un rôle essentiel dans le processus fibrotique des tissus. La pentraxine-2 est une protéine humaine recombinante qui module la fibrose en inhibant plusieurs facteurs profibrotiques et pro-inflammatoires. De nombreuses autres molécules sont aussi des candidates aux nouvelles approches envisagées dans le traitement de ces PID avec un phénotype progressif, dont l'éventail d'options thérapeutiques est encore limité [88, 89].

G. La dispensation et les conseils

1. Les effets indésirables

a. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des médicaments très prescrits pour leurs activités anti-inflammatoires et immunosuppressives. Néanmoins, ces médicaments possèdent de nombreux effets indésirables à court et à long terme [90] :

- Troubles de l'immunité innée et adaptative ;
- Troubles métaboliques (Diabète) ;
- Troubles musculosquelettique (Ostéoporose) ;
- Troubles sexuels ;
- Insuffisance surrénalienne ;
- Troubles cardiovasculaires ;
- Troubles cutanés ;
- Troubles de la vision.

La fréquence de survenue de chaque effet indésirable est indéterminée, en partie car il est difficile de l'estimer avec un dosage et une durée de traitement qui varient énormément selon les individus, mais aussi à cause des variations interindividuelles importantes au niveau de la tolérance. Ces effets indésirables doivent cependant être connus, notamment par le pharmacien d'officine, pour surveiller leur apparition chez chaque individu bénéficiant d'une corticothérapie.

b. Pirfénidone

Les principaux effets indésirables de la molécule sont résumés dans le tableau ci-dessous [78] :

Principaux effets indésirables	Fréquence
Infections des voies aériennes supérieures	Très fréquent
Infection des voies urinaires	Fréquent
Perte de poids ; Perte d'appétit	Très fréquent
Insomnie	Très fréquent
Céphalées ; Vertiges	Très fréquent
Somnolence ; Dysgueusie ; Etat léthargique	Fréquent
Bouffées de chaleur	Fréquent
Dyspnée ; Toux	Très fréquent
Toux productive	Fréquent
Dyspepsie ; Diarrhées ; Constipation	Très fréquent
Nausées ; Vomissements ; RGO	Très fréquent

Douleurs abdominales ; Flatulences	Fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent
Eruption cutanée	Très fréquent
Photosensibilisation	Fréquent
Prurit ; Sécheresse de la peau	Fréquent
Arthralgie	Très fréquent
Myalgie	Fréquent
Fatigue	Très fréquent
Douleur non cardiaque dans la poitrine	Fréquent

Très fréquent = $\leq$ à 1/10 ; Fréquent = compris entre 1/10 et 1/100

Tableau VII : Liste non exhaustive des effets indésirables les plus courants de la pirféridone d'après le RCP - 2024

c. Nintédanib

Les principaux effets indésirables de la molécule sont résumés dans le tableau ci-dessous [79] :

Principaux effets indésirables	Fréquence
Perte de poids ; Perte d'appétit	Fréquent
Saignements	Fréquent
Hypertension artérielle	Fréquent
Diarrhées	Très fréquent
Nausées	Très fréquent
Douleurs abdominales	Très fréquent
Vomissements	Très fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Très fréquent
Eruption cutanée	Fréquent
Céphalées	Fréquent

Très fréquent = $\leq$ à 1/10 ; Fréquent = compris entre 1/10 et 1/100

Tableau VIII : Liste non exhaustive des effets indésirables les plus courants du nintédanib d'après le RCP - 2024

2. Conseils associés

À l'instar des corticoïdes, les antifibrotiques sont des médicaments avec une bonne efficacité, mais potentiellement associée à une mauvaise tolérance pour les patients, ce qui peut conduire à une réévaluation du traitement si l'impact sur la qualité de vie du patient est trop important.

Lors d'une première délivrance d'un traitement antifibrotique, le pharmacien d'officine doit s'assurer de l'absence d'interaction médicamenteuse à risque pour le patient et l'informer à propos du bon usage du médicament, ainsi que de la survenue potentielle d'effets indésirables afin que ce dernier adopte la bonne attitude en cas d'apparition.

A propos des effets indésirables, la pirfénidone est associée principalement au risque de survenue de nausées, d'éruptions cutanées, de photosensibilisation et d'atteinte hépatobiliaire [7, 64]. Dans le cas de la photosensibilisation, une protection solaire et des vêtements couvrants peuvent suffire [91]. Quant au nintédanib, celui-ci est associé principalement aux diarrhées et à l'atteinte hépatobiliaire [7, 64]. Les conseils hygiéno-diététiques associés à la prise de ce traitement pour éviter les diarrhées peuvent ne pas suffire. Il est courant d'ajouter à l'ordonnance un ou plusieurs traitements antidiarrhéiques, comme le lopéramide, pour soulager le patient [67, 68].

A la disposition du pharmacien d'officine, la fiche d'information sur la PID (Cf. Figure 7) résume les points essentiels à connaître pour la dispensation d'un traitement antifibrotique.

Pour le patient, un outil (Cf. Figure 8) peut lui être fourni par le pharmacien d'officine pour faciliter le bon usage du médicament. Cette fiche spécifique de chaque antifibrotique (nintédanib ou pirfénidone) peut améliorer l'adhésion du patient à son traitement en lui donnant toutes les informations relatives au bon usage et à la sécurité du traitement.

Figure 7 : Fiche d'information sur la PID et les traitements antifibrotiques à destination du pharmacien d'officine

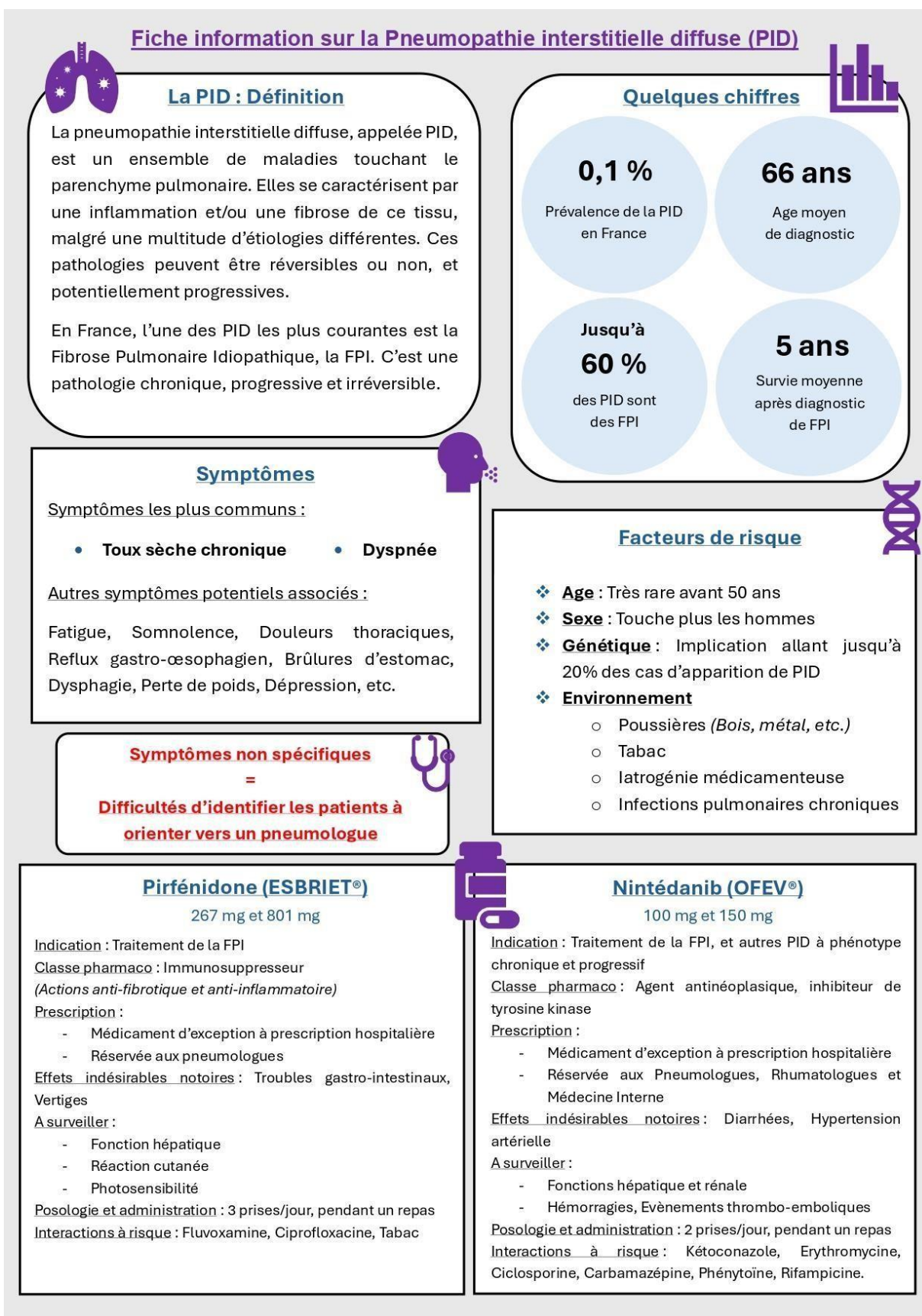


Figure 8 : Fiches médicaments antifibrotiques à destination des patients à l'officine

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	A CONTACTER Si besoin	FICHE CONSEILS PATIENT
Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules. N'oublier pas de donner la liste complète de vos médicaments à votre médecin ou à votre pharmacien.  Si vous fumez, en parler avec votre médecin Dans le cadre de l'automédication, toujours demander l'avis de votre pharmacien. 	<u>Service de Pneumologie de l'hôpital</u> Horaires d'ouverture : Tél : Secrétariat du service : Standard : <u>A contacter en cas de :</u> - Question sur votre traitement - Aggravation de vos symptômes - Apparition de symptômes anormaux <u>Autres contacts :</u> Médecin traitant : Pharmacie :	PIRFENIDONE (ESBRIET®) Ce médicament est un traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Il est prescrit uniquement par un médecin spécialiste : le pneumologue. Le médicament est disponible dans les pharmacies de ville. Il existe différents dosages : Pirfénidone (ESBRIET®) 267 mg Ou Pirfénidone (ESBRIET®) 801 mg

POSOLOGIE

Plan de prise :

Prendre 1 comprimé 3 fois par jour
pendant les repas



En cas d'oubli de prise :

- < 1h : Prendre immédiatement le comprimé oublié, puis continuer en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle
- > 1h : Ne pas prendre le comprimé oublié. Prendre uniquement le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Ne jamais doubler la dose !

En cas de vomissements :

- < 15 min après la prise : Reprendre un comprimé
- > 15 min : Attendre la prise du comprimé suivant

CONSEILS ASSOCIES



Prendre les comprimés à heure
fixe pour faciliter la prise



Ne pas arrêter le traitement
sans avis médical



Avaler les comprimés en entier
Ne pas croquer ni écraser



Limitier l'exposition au soleil



Consulter devant l'apparition
d'une réaction cutanée

EFFETS INDESIRABLES

Devant l'apparition de l'un de ces effets
indésirables, contacter votre pneumologue.

Ne pas arrêter le traitement soi-même.



Troubles gastro-
intestinaux

Manger
équilibré



Photosensibilisant

Utiliser une
protection
solaire efficace



Altère la fonction
hépatique

Surveiller avec
des prises de
sang régulières



Pour plus d'informations :

Demander conseil à votre pharmacien

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.

N'oublier pas de donner la liste complète de vos médicaments à votre médecin ou à votre pharmacien.



Dans le cadre de l'automédication, toujours demander l'avis de votre pharmacien.

A CONTACTER Si besoin

Service de de l'hôpital

Horaires d'ouverture :

.....

Tél :

Secrétariat du service :

Standard :

A contacter en cas de :

- Question sur votre traitement
- Aggravation de vos symptômes
- Apparition de symptômes anormaux

Autres contacts :

Médecin traitant :

Pharmacie :

FICHE CONSEILS PATIENT

NINTEDANIB (OFEV®)

Ce médicament est un traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse. Il est prescrit uniquement par un médecin spécialiste : le pneumologue, le rhumatologue ou le spécialiste de médecine interne.

Le médicament est disponible dans les pharmacies de ville.

Il existe différents dosages :

Nintédanib (OFEV®) **100 mg**

Ou

Nintédanib (OFEV®) **150 mg**

POSOLOGIE

Plan de prise :

Prendre 1 capsule molle matin et soir pendant les repas



En cas d'oubli de prise :

- < 2h : Prendre immédiatement la capsule molle oubliée, puis continuer en prenant la capsule molle suivante à l'heure habituelle
- > 2h : Ne pas prendre la capsule molle oubliée. Prendre uniquement la capsule molle suivante à l'heure habituelle.

Ne jamais doubler la dose !

En cas de vomissements :

- < 15 min après la prise : Reprendre une capsule molle
- > 15 min : Attendre la prise de la capsule molle suivante

CONSEILS ASSOCIES



Prendre les capsules molles à heure fixe pour faciliter la prise



Ne pas arrêter le traitement sans avis médical



Avaler les capsules molles en entier



Consommer régulièrement des féculents raffinés



Consulter devant l'apparition de maux de tête fréquents

EFFETS INDESIRABLES

Devant l'apparition de l'un de ces effets indésirables, contacter votre médecin spécialiste.

Ne pas arrêter le traitement soi-même.

	Diarrhées récurrentes	Boire au moins 1,5L d'eau par jour
	Hypertension artérielle	Mesurer sa tension artérielle régulièrement
	Altère la fonction hépatique et rénale	Surveiller avec des prises de sang régulières



Pour plus d'informations :

Demander conseil à votre pharmacien

III. Le rôle du pharmacien d'officine auprès des patients souffrant d'une PID

A. Les nouvelles missions du pharmacien d'officine

La présence de près de 22 000 officines sur le sol français permet au pharmacien d'être considéré comme le premier professionnel de santé de proximité. Sa grande accessibilité le destine à être un interlocuteur de première intention pour les personnes en recherche de réponses vis-à-vis de leur santé. De ce fait, les missions du pharmacien d'officine se sont élargies, notamment dans le domaine de la prévention et de l'accompagnement des patients [92].

Récemment, les entretiens pharmaceutiques et les bilans partagés de médication ont été mis en place pour pouvoir améliorer la prise en charge des patients ciblés par ces dispositifs. C'est un réel apport puisque cela permet d'ajouter l'expertise pharmaceutique vis-à-vis de la pathologie et des traitements pharmaceutiques du patient. De plus le patient est acteur de sa propre prise en charge médicale, ce qui le rend plus actif dans ses démarches de soins [93]. C'est un nouveau maillon dans le parcours de santé qui s'intègre parfaitement aux côtés des autres professionnels de santé tels que les médecins généralistes et les infirmiers libéraux. Le pharmacien d'officine a de nombreuses qualités qui font de lui un acteur clé comme :

- Son expertise sur le bon usage des produits de santé ;
- Sa proximité avec les autres professionnels de santé ;
- Son accessibilité ;
- Sa connaissance des données de santé ;
- Sa capacité à repérer les patients requérant des soins et à pouvoir les orienter si nécessaire [94].

B. La PID à l'officine

Le pharmacien d'officine occupe une place centrale dans la prévention et le dépistage. De ce fait ses connaissances doivent être mises à jour régulièrement notamment grâce au développement professionnel continu (DPC) qui vise à l'actualisation des connaissances et des compétences ainsi qu'à l'amélioration des pratiques [95]. Cependant cela ne permet pas d'être au point sur toutes les pathologies et a fortiori sur les maladies orphelines.

La PID est une pathologie peu répandue à l'échelle de la population française puisqu'elle toucherait moins de 1 personne pour 1000 habitants. Ses symptômes étant non spécifiques, il est difficile pour un pharmacien d'officine de conseiller une consultation chez un spécialiste en cas de suspicion d'une telle pathologie pulmonaire chronique. C'est au médecin généraliste, après avoir écarté d'autres affections pulmonaires possibles, d'orienter le patient vers un pneumologue pour des examens plus approfondis. Dans ces circonstances, un patient souffrant de symptômes débutants ne sera pas orienté en première intention chez un médecin spécialiste.

Cela peut expliquer le diagnostic souvent tardif de la PID chez des patients pourtant symptomatiques depuis plusieurs années parfois, comme le montre le recueil de données réalisé au CHU de Tours dans le service de Pneumologie. Pour améliorer cette détection, une connaissance même minime du sujet est primordiale.

C. Etude 1 : Evaluation de l'état des connaissances du pharmacien d'officine sur la PID

1. Objectifs de l'étude

Sur la population générale, peu de personnes souffrent de PID. Même avec la diversité des mécanismes physiopathologiques regroupés sous le nom de PID, cela reste une maladie orpheline. Parmi ces personnes, toutes ne sont pas diagnostiquées comme souffrant de PID, et même parmi celles-ci, toutes ne sont pas traitées pharmacologiquement. De ce fait, le nombre de patients diagnostiqués et traités par un médicament antifibrotique qui fréquentent une officine est très faible.

A ce jour, seulement deux traitements antifibrotiques sont prescrits pour traiter un patient atteint de PID : l'OFEV® (nintédanib) et l'ESBRIET® (pirfénidone).

L'objectif principal de cette étude est de faire un état des connaissances du pharmacien d'officine sur la physiopathologie de la PID ainsi que sur les facteurs de risque et principaux symptômes de la maladie et sur les médicaments précités. L'objectif secondaire de ce travail sera d'élaborer des supports didactiques à l'attention des équipes de pharmacie sur la PID et ses traitements afin d'améliorer leur pratique officinale face à un patient souffrant de PID.

2. Matériel et méthode

Un questionnaire (Cf. Annexe 2) a été élaboré à destination des pharmaciens d'officine. Celui-ci se limite à 5 questions pour un temps de réponse court de la part du pharmacien sur le sujet.

Ce questionnaire a été diffusé par mail dans un premier temps à un groupe de 55 officines, faisant toutes partie du même syndicat de pharmacie. Dans un second temps, il a été envoyé à plus de 50 jeunes diplômés exerçant en officine. Le mail contenait une présentation très brève de l'étude, le questionnaire à remplir ainsi qu'une fiche d'informations sur le sujet. Cette fiche (Cf. Annexe 3) résumait les informations essentielles sur la PID et les traitements antifibrotiques associés, dans le but d'informer les pharmaciens d'officine une fois le questionnaire complété.

3. Résultats

Le questionnaire a été envoyé en 2 vagues. La première a permis de collecter 12 réponses et la seconde 13. Au total 25 questionnaires ont été remplis ce qui a permis d'exploiter les résultats. Le questionnaire comportait 5 questions.

1^{ère} question : « Avez-vous déjà entendu parler des traitements suivants ? »

Cette première question portait sur la connaissance des traitements antifibrotiques disponibles à l'officine. Seulement 4 personnes ont déclaré connaître l'ESBRIET® et 8 ont déclaré connaître l'OFEV®. Au total 14 personnes ont déclaré ne connaître aucun de ces deux traitements.

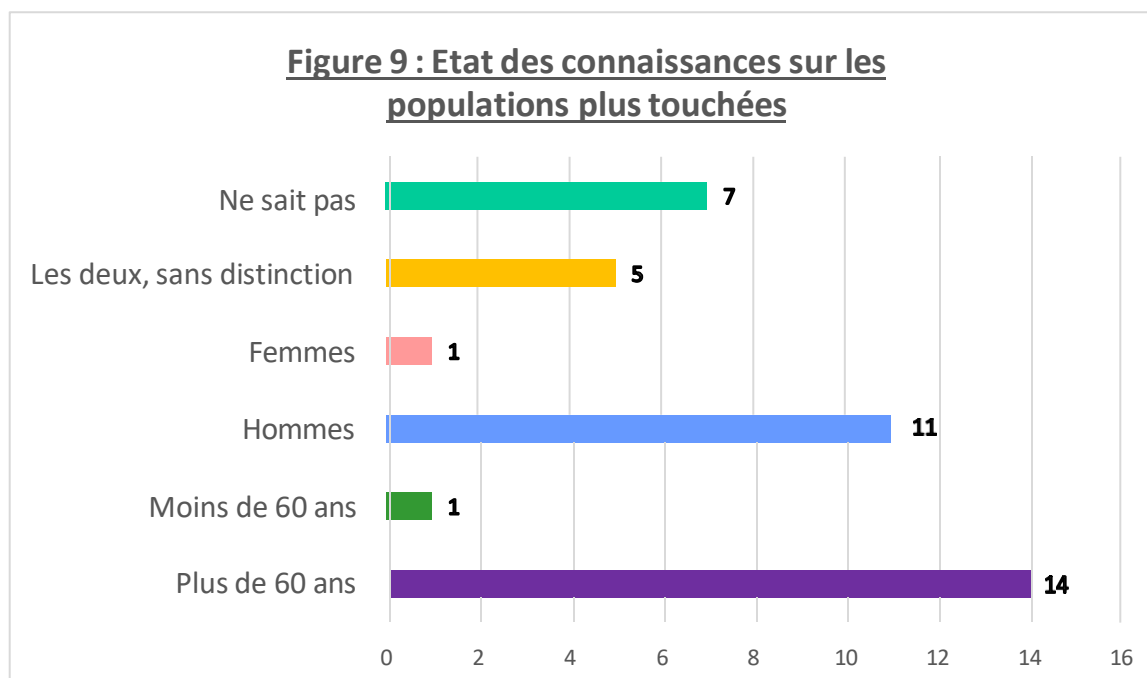
2^e question : « Connaissez-vous les Pneumopathies Interstitielles Diffuses, appelées PID ? »

Parmi les réponses, personne n'a déclaré connaître très bien les PID et 1 personne a déclaré les connaître plutôt bien. Concrètement, une personne déclarant connaître très bien les PID est une personne maîtrisant le sujet, en l'ayant étudié récemment. Elle est en mesure de répondre à toutes les questions du patient souffrant de PID au comptoir, et doit pouvoir prodiguer tous les conseils qu'elle juge nécessaire à donner à l'issue de la délivrance d'un médicament en rapport avec la maladie.

A l'opposé, 13 personnes déclarent les connaître mais très vaguement et 11 autres déclarent ne pas les connaître du tout. À noter que ce sont des données déclaratives de la part des répondants.

3^e question : « Quelles populations sont plus touchées par les PID ? »

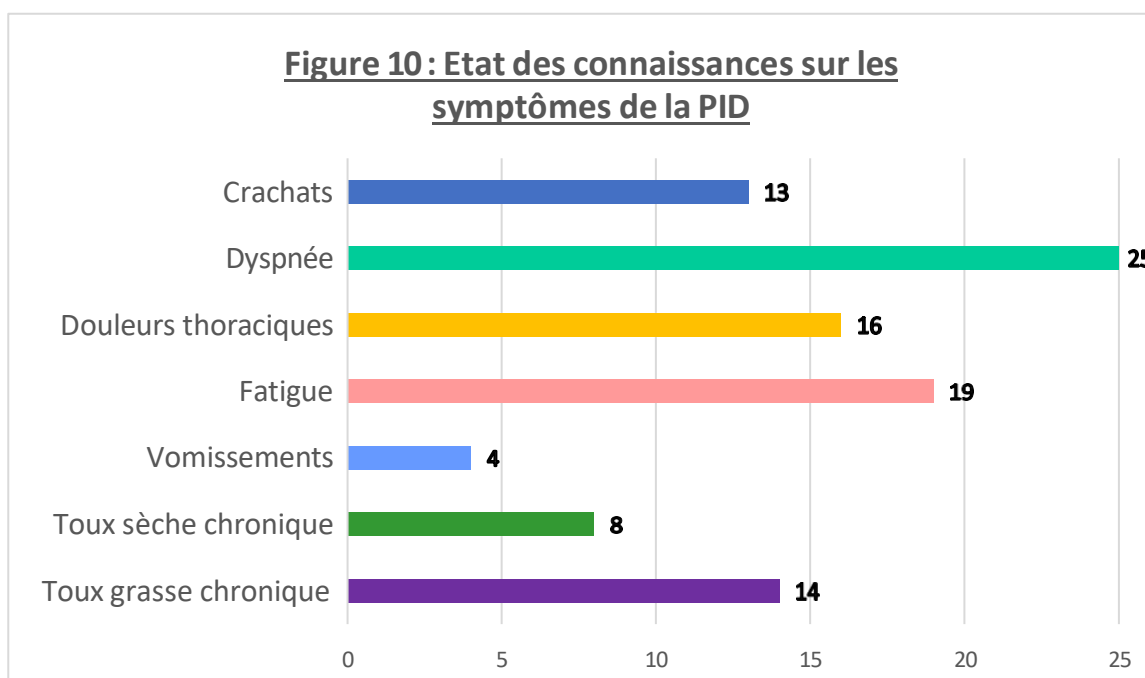
Les réponses proposées étaient structurées en deux parties offrant un choix binaire : d'un côté les personnes de plus ou moins de 60 ans et d'un autre la possibilité de sélectionner un homme, une femme, ou les deux. En sachant que pour les personnes ne voulant pas répondre par manque de connaissances sur le sujet, un choix « Ne sait pas » a été ajouté aux réponses. Pour la première partie, 14 personnes ont répondu que les PID touchaient majoritairement les personnes de plus de 60 ans, contre 1 réponse pour les personnes de moins de 60 ans. Pour la seconde partie, le résultat était plus mitigé : il y a 11 réponses pour les hommes et 1 réponse pour les femmes. Mais 5 personnes pensent que les PID touchent les deux populations sans distinction. De plus, parmi les 25 réponses au questionnaire, 7 personnes ont indiqué qu'elles ne savaient pas quelles populations souffraient le plus de PID (Cf. Figure 9).



4^e question : « Quels symptômes peut-on retrouver chez un patient atteint d'une PID ? »

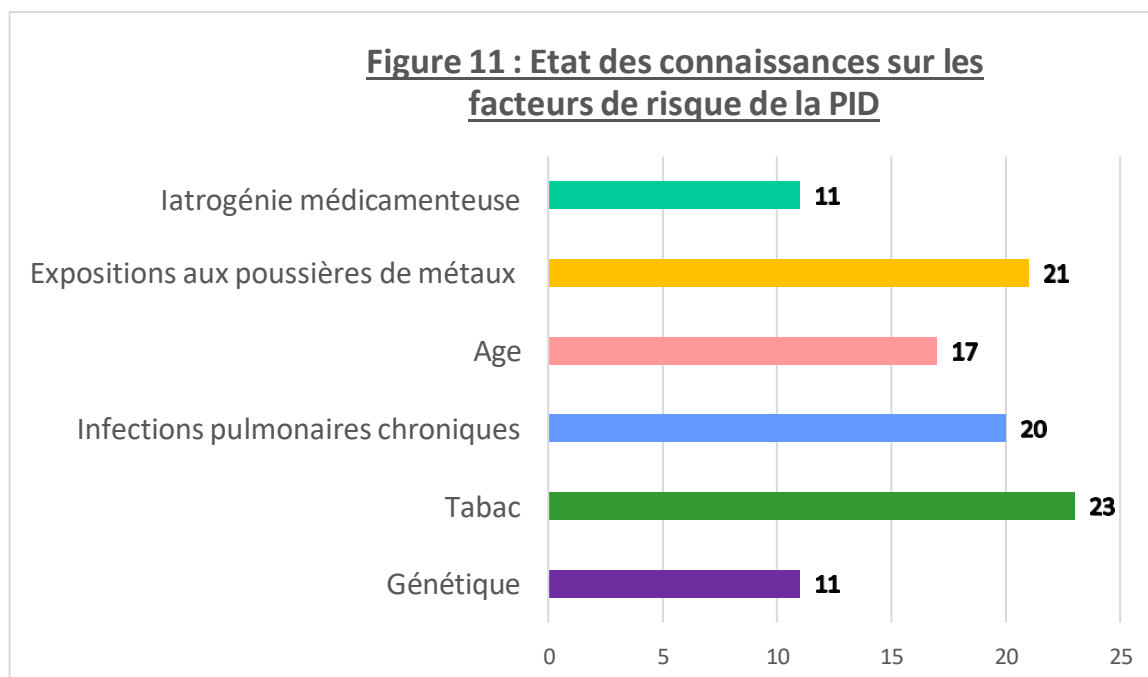
La toux grasse chronique a été identifiée par 14 personnes, parmi lesquelles 13 ajoutent les crachats aux symptômes potentiels d'un patient souffrant d'une PID. De plus, 4 personnes pensent que les patients peuvent souffrir de vomissements récurrents. D'un autre côté, 8 personnes pensent que ces patients peuvent souffrir d'une toux sèche chronique. Les douleurs thoraciques peuvent être présentes chez

ces patients pour 16 personnes. Par ailleurs la fatigue est un symptôme potentiel pour 19 personnes. Quant à la dyspnée, elle pourrait être retrouvée chez un patient atteint de PID d'après toutes les réponses reçues (Cf. Figure 10).



5^e question : « Quels éléments peuvent être impliqués dans l'apparition d'une PID ? »

La dernière question portait sur les facteurs de risque impliqués dans la physiopathologie de la PID. Tout d'abord 11 personnes pensent que la PID peut avoir une origine génétique. Concernant les facteurs de risques liés au mode de vie, respectivement 23 et 21 personnes pensent que les PID sont favorisées par l'exposition au tabac et aux poussières de métaux. Ensuite 20 personnes pensent que les infections pulmonaires chroniques favorisent la survenue d'une PID. De même que 11 personnes pensent qu'une PID peut être déclenchée par une exposition à un médicament. Enfin 17 personnes pensent que l'âge est un facteur de risque au développement d'une PID (Cf. Figure 11).



4. Discussion

Le nombre attendu de réponses à ce questionnaire était de 20 réponses 2 semaines après la diffusion. Cela aurait permis d'avoir un retour suffisant pour pouvoir exploiter les résultats de l'enquête. Cependant le premier retour de 12 réponses a été insuffisant, nécessitant une deuxième diffusion pour pouvoir atteindre les 25 réponses.

Les résultats de cette étude ont révélé le faible niveau de connaissance des pharmaciens en ville sur les PID et les traitements antifibrotiques. Ce résultat était attendu puisque les pathologies pulmonaires orphelines ne sont pas abordées lors du cursus initial des études de pharmacie. Cependant l'intérêt de sensibiliser les pharmaciens d'officine sur ce sujet est questionnable, notamment en raison du vieillissement de la population.

La faible reconnaissance des traitements antifibrotiques ESBRIET® et OFEV®, avec des médicaments essentiels dans la prise en charge des PID, notamment de la FPI, est concordant. Cela s'explique par la faible proportion de patients traités par ces médicaments, et donc indirectement le faible nombre de dispensation de ces médicaments, mais aussi par l'absence de formation continue sur ces médicaments mis sur le marché respectivement en 2017 et 2015 pour l'ESBRIET® et l'OFEV® [96, 97]. Des offres de formation continue avec des outils dédiés doivent être proposées

aux pharmaciens pour améliorer la dispensation et les conseils essentiels à fournir aux patients traités par ces médicaments.

Les PID semblent assez méconnues avec 13 personnes déclarant les connaître très vaguement et 11 autres déclarant n'avoir aucune connaissance sur le sujet. Ce manque d'information est en décalage avec la nature grave et chronique de ces pathologies pulmonaires.

La majorité des participants situent correctement la tranche d'âge des plus de 60 ans comme plus susceptible de développer une PID. 11 personnes seulement ont estimé que les hommes sont plus touchés par les PID, et 5 personnes ont affirmé que les deux sexes étaient affectés sans distinction. Le résultat concernant le sexe de la population plus à risque de développer une PID est mitigé, mais moins important pour identifier plus rapidement un patient à risque. D'un autre côté, les résultats concernant l'âge sont bons, et témoignent de la bonne connaissance des pharmaciens d'officine de la population plus à risque de développer une PID. Cela pourrait permettre d'accélérer le processus d'identification des PID si les symptômes chez cette population cible étaient identifiés plus rapidement.

Cependant la connaissance des symptômes les plus fréquents est essentielle. Si la majorité des participants pensent à des symptômes tels que la dyspnée et la fatigue pour respectivement 25 et 19 réponders, les résultats sont plus mitigés pour le reste des symptômes identifiables. Par exemple, la toux sèche chronique qui est un symptôme très courant chez les patients atteints de PID, n'a été retenue que par 8 personnes. D'autres pensent même que les patients peuvent souffrir d'une toux grasse chronique, ce qui peut porter à confusion lors d'un entretien avec un patient. Ce constat laisse à penser qu'il faut combler le manque de connaissance des symptômes généraux de la PID, ce qui est nécessaire pour échanger avec le médecin à propos de son patient.

Dans l'ensemble, les participants ont bien identifié les principaux facteurs de risque responsables dans le développement de la PID. Pratiquement la totalité des participants ont cité l'exposition au tabac, aux poussières de métaux et les infections pulmonaires chroniques. Seules l'origine génétique et la iatrogénie médicamenteuse sont moins citées, avec 11 réponses chacune. Cela démontre une bonne connaissance des facteurs de risque de développer une PID. Néanmoins la iatrogénie

médicamenteuse, c'est-à-dire les médicaments dont la prise chronique expose à un risque de développer une PID, doit être un facteur de risque à connaître chez les pharmaciens d'officine qui délivrent des médicaments au quotidien.

Les résultats de cette étude illustrent le manque de connaissance sur le sujet de la PID de manière générale chez les pharmaciens d'officine. L'absence de formation initiale sur les PID explique en grande partie de ces résultats, pour une maladie orpheline telle que la PID. Cependant l'absence d'information sur la PID et ses traitements, disponibles en pharmacie de ville, dans les offres de formation continue pour les pharmaciens d'officine est à déplorer. Une sensibilisation à la PID et à ses traitements permettrait une meilleure prise en charge des patients au sein des officines. Le rôle clé des pharmaciens d'officine dans le diagnostic précoce et l'orientation vers un professionnel de santé qualifié pourrait être davantage valorisé grâce à la diffusion d'informations sur ce sujet.

D. Etude 2 : Recueil de données clinico-biologiques et thérapeutiques à partir d'un échantillon de patients du CHU de Tours

1. Objectifs du recueil de données

L'objectif de ce recueil de données était de recueillir les informations cliniques, biologiques et thérapeutiques relatives au diagnostic, les facteurs de risque identifiés ainsi que la prise en charge des patients de l'échantillon. Ces données permettront de mieux comprendre la PID ainsi que la prise en charge des patients diagnostiqués afin d'améliorer l'accompagnement des patients à l'officine, qu'ils soient atteints de PID ou à risque d'en développer une.

2. Matériel et méthode

Le recueil de données a été réalisé au CHU de Bretonneau à Tours. Le service de Pneumologie de l'hôpital Bretonneau abrite un des centres de référence des maladies pulmonaires rares en France. De ce fait, le site du CHU de Tours draine tous les patients de la région diagnostiqués ou en attente de diagnostic souffrant d'une maladie pulmonaire rare et dont font partie les patients atteints de PID. À Tours, la file active des patients inclus dans le programme de prise en charge comprend plus d'une centaine de patients.

Le recueil de données a été réalisé de façon rétrospective du 1^{er} janvier 2023 au 19 mars 2024. Pendant cette période 21 personnes souffrant d'une PID ont été hospitalisées.

3. Résultats

a. Profil des patients hospitalisés

Nombre de dossiers patients étudiés	21
Ratio Homme / Femme	15 / 6
Age Moyen [Ecart-type]	76 [60 - 86]

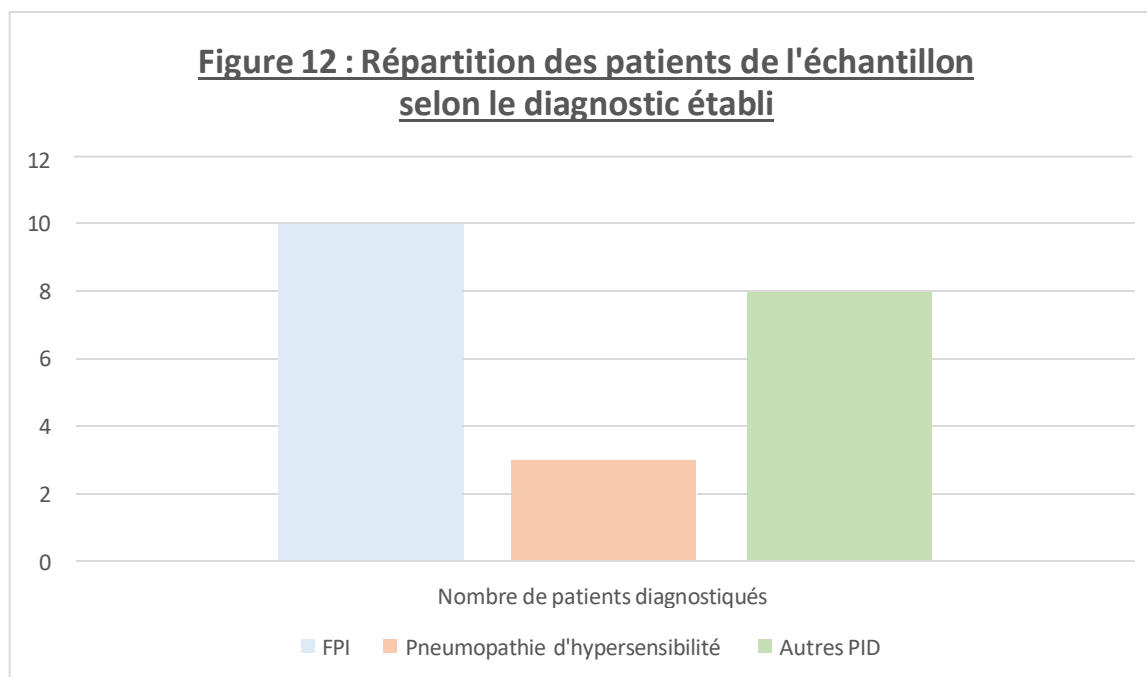
Tableau IX : Profil des patients de l'échantillon de l'étude 2

b. Diagnostic, symptômes et facteurs de risque de PID

À noter que plusieurs patients n'ont pas de diagnostic précis ni de schéma typique de maladie. Pour rappel une PID sans étiologie connue peut être diagnostiquée sans connaître la cause de celle-ci. On est dans la situation de diagnostic de travail. Dans ce cas, la PID est reconnue à l'aide d'un scanner et d'une biopsie pulmonaire, mais le diagnostic précis reste à confirmer.

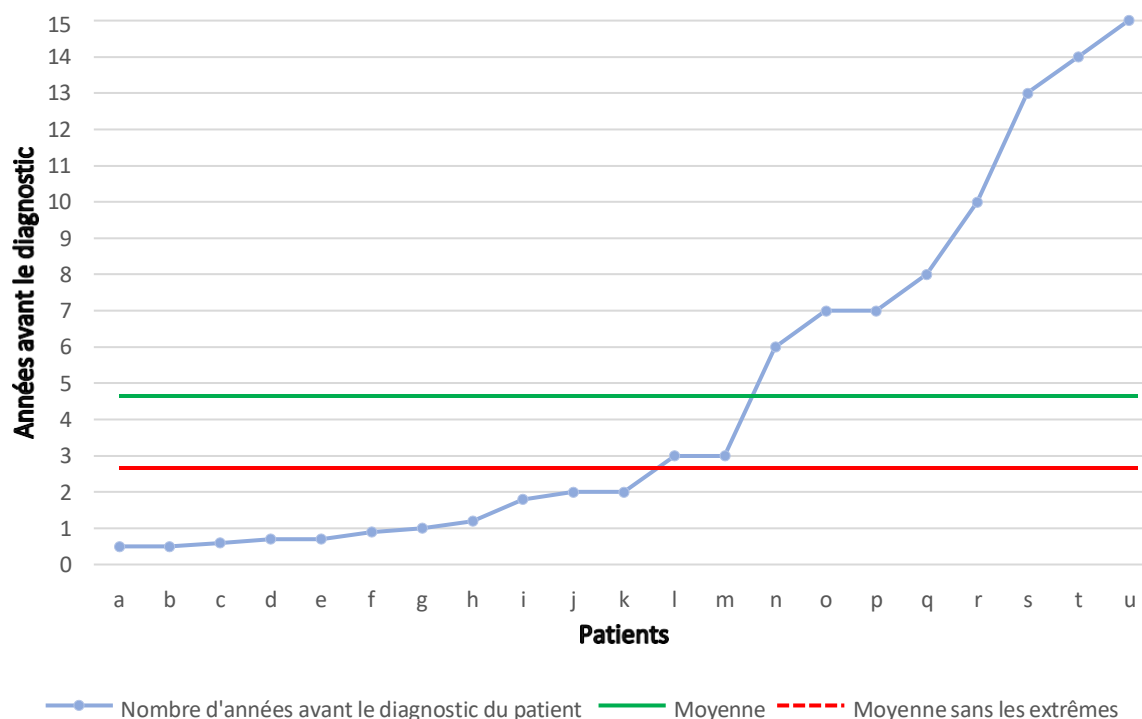
Les diagnostics sont divers mais 3 groupes de patients ont été identifiés lors de l'analyse des résultats (Cf. Figure 12) :

- 1^{er} groupe : Patients (n=10) atteints de FPI quelques soient les facteurs de risques. 47% des patients de la cohorte sont atteints de FPI.
- 2^e groupe : Patients (n=3) souffrant d'une pneumopathie d'hypersensibilité. Celle-ci peut se déclencher à la suite d'une exposition à une substance : gaz, médicament, poussières de métal, etc. Parmi ces 3 patients, 2 souffrent d'une pneumopathie d'hypersensibilité à un médicament. Il s'agit de l'amiodarone (CORDARONE®) pour l'un et du nivolumab (OPDIVO®) pour l'autre.
- 3^e groupe : Patients (n=8) avec d'autres PID identifiées d'étiologies hétérogènes, et un patient dont l'étiologie de la PID n'a pas été retrouvée.



Au sein de l'échantillon, l'analyse des données relatives au diagnostic révèle que le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et du premier diagnostic est de 4 ans et 5 mois, avec un patient pour lequel le diagnostic n'a été posé que 15 ans après l'apparition des premiers symptômes rétrospectivement associés à la PID. Dans l'échantillon, l'écart-type est compris entre 6 mois et 15 ans. En excluant ces cas extrêmes supérieurs ou égaux à 10 ans, la moyenne s'établit à 2 ans et 5 mois (Cf. Figure 13).

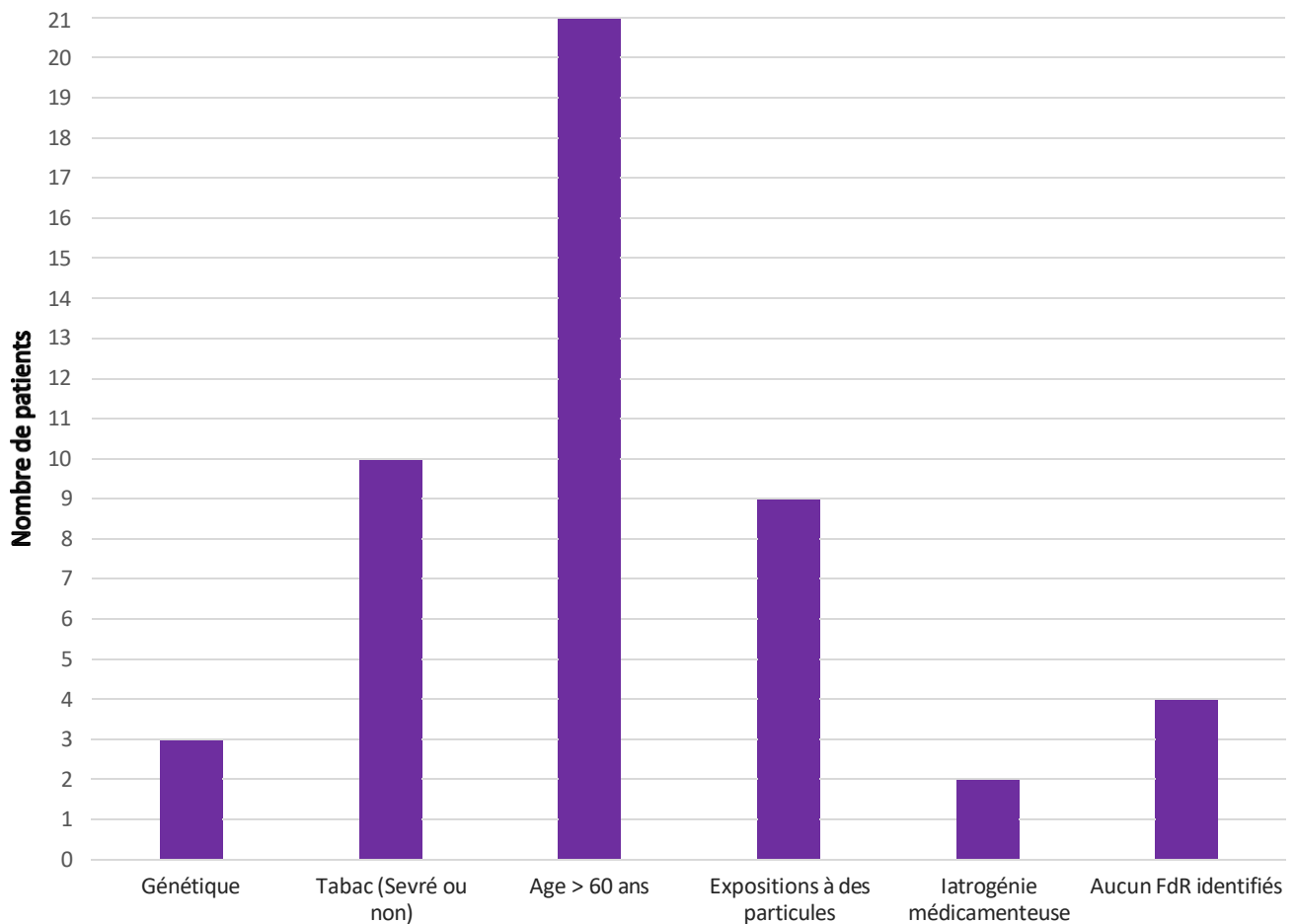
Figure 13 : Délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes de la PID et le diagnostic



Ensuite, parmi les facteurs de risque retrouvés chez ces patients, l'âge, l'exposition au tabac et à des particules dans l'air (poussières de métal, amiante, etc.) sont les plus cités.

Plus exceptionnellement, des PID d'origine génétique ou d'origine médicamenteuse sont retrouvées dans notre échantillon de population. Enfin pour quelques personnes, aucun facteur de risque n'a été identifié lors de la recherche d'étiologie de leur PID (Cf. Figure 14). Néanmoins, en écartant l'âge des facteurs de risque, il n'est pas rare d'identifier plusieurs facteurs de risque de développer une PID chez un même patient.

**Figure 14 : Répartition des facteurs de risque identifiés
parmi les patients de l'échantillon**



Comme évoqué précédemment, la symptomatologie chez un patient atteint d'une PID est très variable. Plusieurs symptômes ont été identifiés parmi lesquels certains sont plus fréquents que d'autres. Le recueil de données a permis de relever les différents symptômes présents chez les patients de la cohorte (Cf. Tableau X).

La dyspnée est le symptôme le plus présent chez les patients de cette cohorte puisque 90% d'entre eux déclarent en souffrir. Cette dyspnée est caractéristique : elle apparaît sans effort et est d'intensité modérée à forte selon les patients. Par ailleurs c'est l'un des motifs d'hospitalisation fréquemment observés chez les patients étudiés. Ainsi seulement 10% des patients ne souffrent pas de dyspnée au quotidien ou seulement dans une forme plus légère.

Le second symptôme le plus fréquemment évoqué est la toux sèche chronique. Cette toux a été déclarée comme symptôme caractéristique de leur maladie chez près de 57% des patients de la cohorte.

Le RGO symptomatique récurrent est un symptôme retrouvé chez 2 patients de la cohorte. Ce symptôme est associé à une toux sèche chronique et une dyspnée caractéristique chez ces deux patients.

Pour certains patients (n=5), une perte de poids significative a été associée au développement de leur PID.

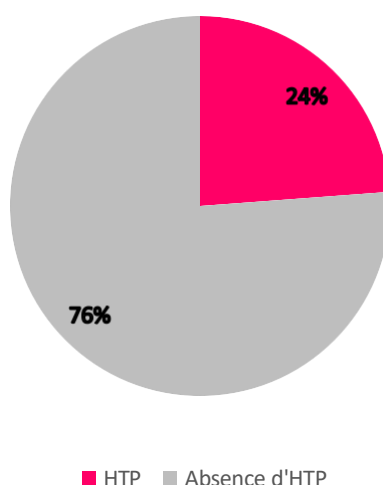
Symptômes	n patients
Dyspnée	19 (90%)
Toux sèche chronique	12 (57%)
RGO	2 (10%)
Perte de poids	5 (24%)

Tableau X : Symptômes associés à la PID retrouvés chez les patients étudiés

c. Comorbidités

Parfois la PID est associée à d'autres comorbidités pulmonaires qui apparaissent pendant le développement de celle-ci. 5 patients de notre échantillon présentent une hypertension pulmonaire (HTP) parmi lesquels 2 d'entre eux avaient une FPI. Pour les trois autres patients, il y avait 1 personne souffrant d'une pneumopathie d'hypersensibilité et 2 personnes souffrant d'une PINS (Cf. Figure 15).

Figure 15 : Proportion de patients souffrant d'HTP associée à leur PID

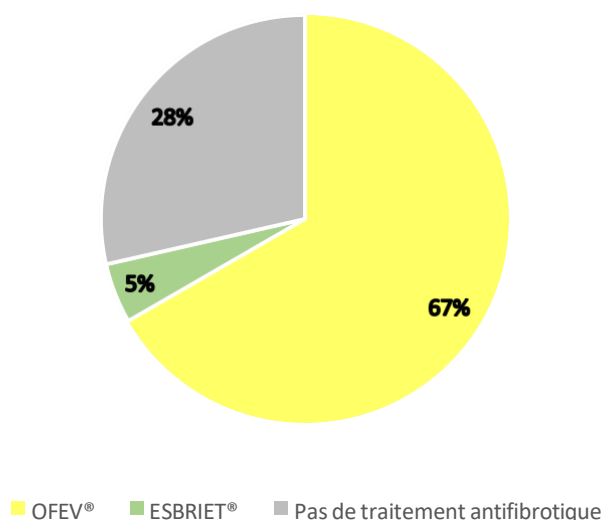


d. Traitement de la PID depuis le diagnostic

Concernant les traitements, le nintédanib et la pirfénidone sont les deux traitements bénéficiant d'une AMM dans la prise en charge de la PID. Parmi les patients de l'échantillon, 1 seul est actuellement traité par de la pirfénidone, et pour le nintédanib 14 patients ont été traités par le passé ou le sont encore actuellement. Néanmoins parmi ces 14 patients, 2 d'entre eux ont été traités par de la pirfénidone en première intention. Cependant le traitement a été changé à cause de la mauvaise tolérance de celui-ci.

Enfin, 6 patients de l'échantillon n'ont jamais été traités par l'un de ces traitements. Parmi ces 6 patients, 4 d'entre eux n'ont jamais été traités dans le cadre de leur PID, 1 autre patient est traité par corticothérapie au long cours ainsi qu'avec un médicament immunosuppresseur, le mycophénolate mofétil, et 1 dernier patient est traité par corticothérapie au long cours seule (Cf. Figure 16).

Figure 16 : Proportion de patients traités par un traitement antifibrotique



Parmi les effets indésirables que peuvent engendrer la prise de ces traitements, la diarrhée est le plus courant. Au sein de l'échantillon de patients traités par un médicament antifibrotique, 7 d'entre eux souffrent de diarrhées fréquentes dont l'origine iatrogène a été reconnue.

4. Discussion

Cette étude menée sur un échantillon de 21 patients hospitalisés atteints de PID met en lumière plusieurs points importants concernant l'épidémiologie, le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies. Les résultats confirment certains points déjà documentés dans la littérature, mais apportent aussi d'autres perspectives sur la variabilité des diagnostics et des symptômes, ainsi que sur les délais de prise en charge.

Tout d'abord la répartition inégale entre les sexes, avec une prédominance masculine marquée (71% d'hommes contre 29% de femmes), est conforme aux données épidémiologiques actuelles qui montrent une incidence plus élevée des PID, notamment de la FPI, chez les hommes. L'âge moyen des patients (76 ans) ainsi que la tranche d'âge des 60-86 ans retrouvée pour l'échantillon confirment que les PID touchent principalement des personnes âgées, l'âge étant donc un facteur de risque majeur.

Le diagnostic de la PID est techniquement exigeant, requérant des examens d'imagerie et d'anatomopathologie, avec un délai moyen de diagnostic pour les patients de ce recueil de 4 ans et 5 mois, démontrant la complexité d'établir un diagnostic pour ces maladies. Les cas où le diagnostic a pris jusqu'à 15 ans illustrent les difficultés à identifier précisément la PID, en particulier dans les formes atypiques ou les maladies avec des symptômes insidieux. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces délais tels qu'une réticence du patient à intégrer le système de santé malgré des symptômes présents, même légers, mais également une symptomatologie très atypique menant à des diagnostics erronés. De plus, un manque de connaissances sur les PID peut entraîner une prise en charge inadéquate par le système de santé.

En ce qui concerne le profil de PID des patients de notre échantillon, 47% des patients ont été diagnostiqués avec une FPI, ce qui est conforme aux données observées dans la population générale des PID, où la FPI est la forme la plus fréquente. L'identification de trois patients souffrant de pneumopathie d'hypersensibilité, dont 2 induites par des médicaments (amiodarone et nivolumab), met en lumière le rôle de certains agents pharmacologiques dans le développement des PID. Ces cas soulignent l'importance d'une anamnèse approfondie pour identifier les expositions potentielles, y compris médicamenteuses, chez les patients atteints de PID. L'imputabilité de certains médicaments tels que l'amiodarone, qui sont très prescrits, doit être un point d'alerte pour les professionnels de santé, notamment pour le pharmacien, qui est en contact régulier avec des patients souffrant de symptômes fréquemment retrouvés chez des personnes potentiellement atteintes de PID.

Les autres PID regroupées dans un ensemble hétérogène reflètent la diversité des étiologies et des manifestations cliniques associées à ces maladies. La difficulté à établir un diagnostic précis dans certains cas, notamment en l'absence d'étiologie claire, montre que les PID représentent encore un domaine à explorer.

L'analyse des facteurs de risque montre que l'âge, le tabagisme et l'exposition à des particules aériennes (amiante, poussières métalliques) sont des éléments clés dans le développement des PID, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. Toutefois, la proportion de patients sans facteur de risque identifiable, au-delà de l'âge, rappelle que tous les mécanismes sous-jacents des PID ne sont pas encore élucidés.

Sur le plan symptomatologique, la dyspnée, présente chez 90% des patients et la toux sèche chronique chez 57% d'entre eux, apparaissent comme les symptômes les plus fréquemment rapportés. Ces données sont cohérentes avec les symptômes habituellement observés dans les PID, en particulier pour la FPI. La fréquence élevée de la dyspnée, même au repos, ainsi que son rôle important dans l'hospitalisation des patients, démontre la sévérité et l'impact croissant de cette pathologie sur la qualité de vie. De plus, l'association de symptômes tels que le RGO, la perte de poids ou l'HTP présente chez certains patients, montre que la PID peut s'accompagner de comorbidités aggravant davantage l'état général des patients.

Les options thérapeutiques restent aujourd'hui encore limitées pour les PID, avec 2 médicaments antifibrotiques disponibles : le nintédanib et la pirfénidone. Dans notre échantillon, la majorité des patients, soit 14 sur 21, ont été traités par l'un ou l'autre de ces médicaments, ce qui reflète leur rôle central dans la prise en charge des PID, en particulier de la FPI. Néanmoins les effets secondaires de ces traitements, notamment la diarrhée d'origine iatrogène, observée chez 7 patients, doivent être pris en compte pour assurer une meilleure prise en charge des patients et ainsi améliorer leur qualité de vie et garantir leur observance.

Cette étude présente néanmoins certaines limites. Tout d'abord la taille réduite de l'échantillon peut expliquer les différences entre les données recueillies et les données observées dans la population générale. De plus, il était nécessaire d'intégrer à cette étude des patients hospitalisées, puisque seules les données de ces patients étaient accessibles, dans un contexte où peu de personnes sont atteintes de PID. Cela impacte assurément les résultats de l'étude. La nécessité de répéter cette étude à plus grande échelle, et avec des patients pas nécessairement hospitalisés, permettrait d'améliorer la pertinence des résultats obtenues.

Les résultats de cette étude soulignent cependant la nécessité de renforcer les stratégies de dépistage et de diagnostic précoce des PID. L'impact de la participation des acteurs de première ligne tels que le pharmacien d'officine ou le médecin généraliste au dépistage de ces pathologies pourrait permettre de réduire les délais de diagnostic. Mais cela n'est possible qu'avec la diffusion à plus grande échelle des connaissances, mêmes minimales, sur les PID ainsi que de ses symptômes.

IV. Discussion générale

A. Atteinte des objectifs

Les objectifs de ce travail de thèse étaient de faire le point sur l'état des connaissances sur la prise en charge médicamenteuse de la PID, de concevoir un outil visant à consolider les connaissances des pharmaciens d'officine sur le sujet et d'élaborer une fiche de bon usage des antifibrotiques destinée aux patients, remise et expliquée par le pharmacien d'officine lors de la primo-dispensation.

En tant que professionnel de santé, le pharmacien d'officine joue un rôle majeur dans la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques. Ses connaissances et sa proximité lui permettent d'avoir un rapport privilégié avec le patient dans la prise en charge de sa maladie et la gestion de ses médicaments.

L'évaluation initiale de l'état des connaissances des pharmaciens d'officine a été réalisée pour que l'outil réponde au mieux aux besoins. Cette évaluation réalisée par le biais d'un bref questionnaire a confirmé que la PID est peu connue des pharmaciens de ville étant donné son statut de maladie orpheline. La rareté de ses traitements antifibrotiques associée au faible nombre de patients traités par ces médicaments expliquent que peu de pharmaciens y ont été confrontés durant leur exercice. La réalisation et la diffusion d'une fiche d'information sur la PID et ses traitements devait répondre à ce déficit de connaissances.

Néanmoins, cette fiche seule ne permet pas au pharmacien d'offrir au patient la meilleure prise en charge au comptoir. Pour améliorer l'adhésion du patient à ses traitements, la compréhension et les enjeux de la prise d'un traitement médicamenteux sont essentiels. Ainsi la remise au patient d'une fiche de bon usage du médicament antifibrotique permet au pharmacien d'officine d'avoir tous les outils en main pour conseiller le patient et affirmer son rôle majeur dans la prise en charge des patients atteints de PID.

B. Faisabilité en pratique

Le questionnaire permettant de faire l'état des connaissances des pharmaciens d'officine a été envoyé dans plusieurs pharmacies par mail. La simplicité du questionnaire visait à obtenir le plus de réponses possibles. Le choix d'un questionnaire court était un atout pour le recueil de réponses.

Dans un même temps, l'envoi du questionnaire a permis de joindre la fiche d'informations sur la PID. Cette fiche récapitulant les informations essentielles à savoir sur la PID et ses traitements était accessible même avec un questionnaire vierge.

C. Limites et perspectives

Les PID sont des pathologies dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore bien élucidés. De plus ce sont des maladies orphelines qui ne sont bien connues que des pneumologues ou radiologues spécialisés dans le domaine. A cela s'ajoute le faible éventail d'options thérapeutiques à la disposition de ces spécialistes pour traiter ces pathologies. Les avancées scientifiques se font petit à petit, la France étant un des chefs de file dans le domaine des PID.

Cependant, le faible nombre de patients souffrant de PID rend difficile la diffusion de connaissances à l'ensemble des professionnels de santé. L'absence totale de formation sur le sujet au cours des études de Pharmacie et de formation après l'obtention du diplôme de pharmacien d'officine explique la non-préparation du professionnel de santé vis-à-vis de ces pathologies.

Une diffusion à plus grande échelle des connaissances sur la PID permettrait d'améliorer la prise en charge de ces patients, peu nombreux mais souffrant d'une maladie impactant grandement leur qualité de vie. La mise à disposition des fiches portant sur les médicaments antifibrotiques aux pharmaciens d'officine pourrait permettre d'améliorer cette prise en charge.

Enfin, malgré un rôle grandissant du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques, l'absence pratiquement complète de communication interprofessionnelle entre celui-ci et les services spécialisés s'occupant des patients souffrant de PID est à déplorer. Des liens entre les spécialistes, le médecin généraliste et le pharmacien d'officine paraissent indispensables aujourd'hui, pour que la prise en charge d'un patient soit complète et efficace, toujours dans le but d'améliorer sa qualité de vie et la sécurité de sa prise en charge médicamenteuse.

V. Conclusion

La PID regroupe un ensemble de pathologies très diverses avec des phénotypes bien différents. Ce sont des maladies orphelines qui sont étudiées depuis plusieurs années, dans le but de comprendre de mieux en mieux leur physiopathologie. Tous les mécanismes ne sont pas encore élucidés, mais les avancées permettent d'y voir plus clair.

Aujourd'hui, les PID sont des maladies très peu connues du grand public, et encore méconnues de la plupart des professionnels de santé. Le nombre de patients atteints de PID est probablement sous-estimé à ce jour, et ne peut que grandir. L'avancée des connaissances sur ces maladies va permettre d'améliorer la détection et la prise en charge des patients pour améliorer leur qualité de vie. Pour cela, la diffusion des connaissances à un maximum de professionnels de santé est nécessaire.

Les pharmaciens d'officine, en tant que professionnels de santé de proximité, jouent un rôle crucial dans la prévention et l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques. La diffusion de connaissances sur les PID et leurs traitements ne peut qu'être bénéfique, au profit de la détection précoce de ces maladies et de l'adhésion des patients aux traitements.

Références bibliographiques

- [1] Schwarz MI, King TE. *Interstitial Lung Disease*. PMPH-USA, 2011.
- [2] Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, et al. Diagnosis of Interstitial Lung Diseases. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 976-986.
- [3] Protocole national de diagnostic et de soins 2022 Orphalung, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/respifil_pnds_fpg.pdf (accessed 11 September 2023).
- [4] Protéinoase alvéolaire pulmonaire - Troubles pulmonaires. *Édition professionnelle du Manuel MSD*, <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/maladies-pulmonaires-interstitielles/prot%C3%A9inoase-alv%C3%A9olaire-pulmonaire> (accessed 10 September 2023).
- [5] Sarcoïdose pulmonaire | Fiche santé HCL, <https://www.chu-lyon.fr/sarcoidose-pulmonaire> (accessed 11 September 2023).
- [6] Prior TS, Hyldgaard C, Torrisi SE, et al. Comorbidities in unclassifiable interstitial lung disease. *Respir Res* 2022; 23: 59.
- [7] Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *The Lancet* 2022; 400: 769-786.
- [8] Essoufflement soudain (dyspnée aiguë) : définition et causes, <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/essoufflement-recent/essoufflement-soudain-dyspnee-aigue-definition-et-causes> (accessed 13 July 2023).
- [9] Carvajalino S, Reigada C, Johnson MJ, et al. Symptom prevalence of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 78.
- [10] Sesé L, Khamis W, Jeny F, et al. Adult interstitial lung diseases and their epidemiology. *Presse Médicale* 2020; 49: 104023.
- [11] Ley B, Collard H. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013; 483.
- [12] Guler SA. Pneumopathies interstitielles fibrosantes progressives. *2021 211112* 2021; 21: 179-183.
- [13] Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-Related Breathing Disorders in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung* 2007; 185: 173-178.
- [14] Dysphagie | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, <https://www.snfge.org/content/dysphagie> (accessed 29 July 2023).
- [15] Shen Q, Guo T, Song M, et al. Pain is a common problem in patients with ILD. *Respir Res* 2020; 21: 297.

- [16] Rajala K, Lehto JT, Sutinen E, et al. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*; 3. Epub ahead of print 1 October 2017. DOI: 10.1183/23120541.00084-2017.
- [17] Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001; 111: 41-44.
- [18] Fitzgerald JM, Allen CJ, Craven MA, et al. Chronic cough and gastroesophageal reflux. *CMAJ Can Med Assoc J* 1989; 140: 520-524.
- [19] Sclérodémie systémique : Généralités, <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/sclerodermie-systemique/generalites/> (2017, accessed 11 September 2023).
- [20] Shah Gupta R, Koteci A, Morgan A, et al. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res* 2023; 10: e001291.
- [21] Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, et al. Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis. *Adv Ther* 2021; 38: 4100-4114.
- [22] Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602419.
- [23] Kaul B, Cottin V, Collard HR, et al. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med*; 8, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.751181> (2021, accessed 6 July 2023).
- [24] Baka Z, György B, Géher P, et al. La citrullination en situations normale et pathologique. *Rev Rhum* 2013; 80: 18-24.
- [25] Barnes H, Troy L, Lee CT, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy* 2022; 77: 442-453.
- [26] Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=granulome> (accessed 20 August 2023).
- [27] Duperron F, Velea V, loos V, et al. Physiopathologie des pneumopathies interstitielles diffuses. *Rev Pneumol Clin* 2005; 61: 159-163.
- [28] idiopathique | Dictionnaire de l'Académie française | 9e édition, <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9I0072> (accessed 17 October 2024).
- [29] Ntawuruhung E, Kursner D, Chouanière D, et al. La maladie du poumon de fermier: apports de la médecine du travail. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum*; 10. Epub ahead of print 20 January 2010. DOI: 10.4414/fms.2010.07060.
- [30] Chebib N, Khouatra C, Lazor R, et al. Lymphangioléiomyomatose pulmonaire : de la physiopathologie à la prise en charge. *Rev Mal Respir* 2016; 33: 718-734.
- [31] Peiffer G, Underner M, Perriot J. Les effets respiratoires du tabagisme. *Rev Pneumol Clin* 2018; 74: 133-144.

- [32] Douglas D, Keating L, Strykowski R, et al. Tobacco smoking is associated with combined pulmonary fibrosis and emphysema and worse outcomes in interstitial lung disease. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol* 2023; 325: L233-L243.
- [33] Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulm Med* 2012; 2012: e808260.
- [34] Althobiani MA, Russell A-M, Jacob J, et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Front Med* 2024; 11: 1296890.
- [35] Azadeh N, Limper AH, Carmona EM, et al. The Role of Infection in Interstitial Lung Diseases: A Review. *Chest* 2017; 152: 842-852.
- [36] Atabati E, Dehghani-Samani A, Mortazavimoghaddam SG. Association of COVID-19 and other viral infections with interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension: A narrative review. *Can J Respir Ther CJRT Rev Can Thérapie Respir RCTR* 2020; 56: 1.
- [37] Gomes ML, Morais A, Cavaleiro Rufo J. The association between fungi exposure and hypersensitivity pneumonitis: a systematic review. *Porto Biomed J* 2021; 6: e117.
- [38] Médicaments après 65 ans : effets indésirables fréquents (iatrogénie), <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/medicaments-et-situation-de-vie/iatrogenie-medicamenteuse> (accessed 20 October 2024).
- [39] Marchand-Adam S. Toxicités pulmonaires des médicaments.
- [40] Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med* 2018; 7: 356.
- [41] Teixeira L, Diéras V, Crestani B, et al. Diagnostic et prise en charge de la pneumopathie interstitielle diffuse induite par les anticorps conjugués dans le cancer du sein : avis d'expert. *Bull Cancer (Paris)* 2023; 110: 937-949.
- [42] Choi W-I, Dauti S, Kim HJ, et al. Risk factors for interstitial lung disease: a 9-year Nationwide population-based study. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 96.
- [43] Wang D, Ma Y, Tong X, et al. Diabetes Mellitus Contributes to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review From Clinical Appearance to Possible Pathogenesis. *Front Public Health*; 8. Epub ahead of print 3 June 2020. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00196.
- [44] Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis – 2021 update. Full-length version. *Respir Med Res* 2023; 83: 100948.
- [45] Borie R, Guen PL, Ghanem M, et al. The genetics of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*; 28. Epub ahead of print 30 September 2019. DOI: 10.1183/16000617.0053-2019.
- [46] PNDS Fibrose pulmonaire génétique, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/respifil_pnds_fpg.pdf (accessed 20 December 2023).
- [47] Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med*; 4. Epub ahead of print 23 October 2017. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.

- [48] Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al. Does Chronic Microaspiration Cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis? *Am J Med* 2010; 123: 304.
- [49] Althobiani MA, Russell A-M, Jacob J, et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Front Med* 2024; 11: 1296890.
- [50] Beghé B, Cerri S, Fabbri LM, et al. COPD, Pulmonary Fibrosis and ILAs in Aging Smokers: The Paradox of Striking Different Responses to the Major Risk Factors. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 9292.
- [51] Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e36-e69.
- [52] Bush A, Cunningham S, Blic J de, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015; 70: 1078-1084.
- [53] Patel A, Hasany A, Tarlo SM. Pneumopathie d'hypersensibilité après une exposition professionnelle à un produit adhésif à base de polyuréthane. *CMAJ Can Med Assoc J* 2022; 194: E1360-E1364.
- [54] Bonnes pratiques de pharmacovigilance. ANSM, <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance> (accessed 16 October 2024).
- [55] Blin E, Marchand-Adam S. Les nouvelles pneumopathies interstitielles liées aux thérapies ciblées et immunothérapies. *Rev Mal Respir Actual* 2016; 8: 170-172.
- [56] Davies HR, Richeldi L. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Med* 2002; 1: 211-224.
- [57] Martinez et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primer* 2017; 3: 1-1.
- [58] Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Molecular mechanisms and potential treatment approaches. *Respir Investig* 2020; 58: 320-335.
- [59] Anstrom KJ, Noth I, Flaherty KR, et al. Design and rationale of a multi-center, pragmatic, open-label randomized trial of antimicrobial therapy – the study of clinical efficacy of antimicrobial therapy strategy using pragmatic design in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (CleanUP-IPF) clinical trial. *Respir Res* 2020; 21: 68.
- [60] Martinez FJ, Yow E, Flaherty KR, et al. Effect of Antimicrobial Therapy on Respiratory Hospitalization or Death in Adults With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The CleanUP-IPF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1841-1851.
- [61] Aburto M, Herráez I, Iturbe D, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Differential Diagnosis. *Med Sci* 2018; 6: 73.
- [62] De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, et al. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. *Chest* 2018; 153: 1416-1423.
- [63] Laouar L, Makhoulfi MT, Nafti S. Toux et diagnostic des pneumopathies infiltrantes diffuses (PID), étude descriptive de 50 cas. *Rev Mal Respir* 2015; 32: A191-A192.

- [64] Maher TM, Strek ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res* 2019; 20: 205.
- [65] Le Pavec J, Dauriat G, Gazengel P, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Presse Médicale* 2020; 49: 104026.
- [66] Soins palliatifs, <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care> (accessed 10 October 2024).
- [67] Hirasawa Y, Abe M, Terada J, et al. Tolerability of nintedanib-related diarrhea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2020; 62: 101917.
- [68] Bendstrup E, Wuyts W, Alfaro T, et al. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Practical Management Recommendations for Potential Adverse Events. *Respiration* 2018; 97: 1-12.
- [69] Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. 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-e19.
- [70] van den Bosch L, Luppi F, Ferrara G, et al. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis* 2022; 16: 17534666221117002.
- [71] Strehl et al. Pharmacodynamics of glucocorticoids, https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:Nr8QhH3EFLEJ:scholar.google.com/+Pharmacodynamics+of+glucocorticoids&hl=fr&as_sdt=0,5 (2011, accessed 22 October 2024).
- [72] Étude des effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours, <https://opac.centre-univ-mila.dz/z/57080711.pdf> (accessed 23 October 2024).
- [73] Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, et al. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 690-699.
- [74] Résumé des caractéristiques du produit - AZATHIOPRINE EG 50 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62824288&typedoc=R> (accessed 23 October 2024).
- [75] Résumé des caractéristiques du produit - METHOTREXATE ACCORD 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60390455&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (accessed 23 October 2024).
- [76] Résumé des caractéristiques du produit - CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 1000 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69116135&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (accessed 23 October 2024).
- [77] [truxima-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/truxima-epar-product-information_fr.pdf), https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/truxima-epar-product-information_fr.pdf (accessed 23 October 2024).

- [78] Résumé des caractéristiques du produit - PIRFENIDONE ACCORD 267 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64950346&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (accessed 24 October 2024).
- [79] ofev-epar-product-information_fr.pdf, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ofev-epar-product-information_fr.pdf (accessed 24 October 2024).
- [80] Borie R, Debray M-P, Morer L, et al. Fibroses pulmonaires, quoi de neuf ?
- [81] Cordeiro R, Nunes A, Smith O, et al. Oxygen in interstitial lung diseases. *Breathe*; 19. Epub ahead of print 11 April 2023. DOI: 10.1183/20734735.0271-2022.
- [82] Bell EC, Cox NS, Goh N, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*; 26. Epub ahead of print 21 February 2017. DOI: 10.1183/16000617.0080-2016.
- [83] Dowman L, Hill CJ, May A, et al. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD006322.pub4.
- [84] Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*; 30. Epub ahead of print 3 August 2021. DOI: 10.1183/16000617.0017-2021.
- [85] Leuschner G, Stocker F, Veit T, et al. Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 268-274.
- [86] Wind S, Schmid U, Freiwald M, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nintedanib. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 1131-1147.
- [87] S. charpentier les biomarqueurs - Recherche Google, https://www.google.com/search?q=S.+charpentier+les+biomarqueurs&dq=S.+charpentier+les+biomarqueurs&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyCQgAEUUYORigATIHCAEQIRigAdIBCDM5MDdqMGo3qAlAsAIA&sourceid=chrome&ie=UTF-8 (accessed 26 October 2024).
- [88] Johansson KA, Chaudhuri N, Adegunsoye A, et al. Treatment of fibrotic interstitial lung disease: current approaches and future directions. *The Lancet* 2021; 398: 1450-1460.
- [89] Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J* 2022; 16: 84-96.
- [90] Résumé des caractéristiques du produit - PREDNISON ARROW 20 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64233693&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables> (accessed 27 October 2024).
- [91] Lancaster LH, Andrade JA de, Zibrak JD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*; 26. Epub ahead of print 6 December 2017. DOI: 10.1183/16000617.0057-2017.
- [92] Henriot N. Nouvelles missions pour le pharmacien et Convention Nationale Pharmaceutique, quels sont les changements ? - Pharmagest - Logiciel de gestion pour pharmacie. *Pharmagest - Logiciel de gestion pour pharmacie*,

<https://pharmagest.com/nouvelles-missions-pour-le-pharmacien-et-convention-nationale-pharmaceutique-quels-sont-les-changements/> (2023, accessed 29 July 2024).

- [93] Les missions du pharmacien d'officine, <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/missions-pharmacien> (accessed 29 July 2024).
- [94] Bardet J-D, Masseron S. Prévention en pharmacie d'officine : un acte de soin intégré à la pratique pharmaceutique. *Pharm Clin* 2023; 58: 404-406.
- [95] Se former - DPC. *CNOP*, <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-parcours-et-mes-demarches/se-former-dpc> (accessed 29 July 2024).
- [96] Fiche info - ESBRIET 267 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66527665> (accessed 19 September 2024).
- [97] Fiche info - OFEV 100 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62388307> (accessed 19 September 2024).

Annexes

Annexe 1 : Liste non exhaustive des agents reconnus pour causer une pneumopathie d'hypersensibilité d'origine professionnelle d'après Patel et al. - 2022

Type	Agent	Exemples d'exposition
Bactéries	<i>Actinomycètes thermophiles</i>	Fermiers, travailleurs qui manipulent des bagasses, champignonnistes, cribleurs de pomme de terre, travailleurs qui manipulent du compost, systèmes de ventilation
	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	Fermiers
	<i>Acinetobacter, Ochrobactrum</i>	Fluides pour le travail des métaux
	<i>Streptomyces albus</i>	Travailleurs qui manipulent du compost
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Appareils humidificateurs
	Enzymes de <i>Bacillus subtilis</i>	Industrie des détergents
	Complexe <i>Mycobacterium avium</i> et autres mycobactéries non tuberculeuses	Travailleurs de l'industrie des spas
	<i>Mycobacterium immunogenum</i>	Fluides pour le travail des métaux, opérateurs de machine
Champignons	<i>Alternaria alternata</i>	Appareils humidificateurs, travailleurs du bois
	<i>Aspergillus</i> spp.	Stucateurs, tabaculteurs, ouvriers du malt
	<i>Trichosporon cutaneum</i>	Contamination de domiciles par des moisissures saisonnières
	<i>Penicillium</i> spp.	Travailleurs du liège, fromagers, travailleurs de la transformation alimentaire, transformateurs de tourbe de mousse
	<i>Cryptostroma corticale</i>	Écorceurs de troncs d'érable, fleuristes
	<i>Botrytis cinerea</i>	Viticulteurs
	<i>Mucor stolonifer</i>	Coupeurs de paprika
	<i>Rhodotorula</i>	Appareils humidificateurs
	Différents champignons (<i>Shiitaki, Bunashimeji, Pleurotus, Pholiota, Shimeji, Agaricus</i>)	Champignonnistes
Enzymes	Phytase, subtilisine	Alimentation animale, nettoyeurs
Protéines animales et d'insectes	Protéines de sérum aviaire et de plumes	Éleveurs d'oiseaux
	Protéines de sérum de rats	Travailleurs en laboratoire
	Perle	Industrie de la perliculture
	Coquille de mollusques	Industrie de la nacre
	Soie	Travailleurs du textile
	Carmin	Industrie agroalimentaire et cosmétique
	<i>Sitophilus granarius</i>	Fermiers
Protéines végétales	Souchet, légumineuses (p. ex., soya), malt	Travailleurs de la transformation alimentaire
	Alginate	Algoculteurs
	Bois (ramin, pin)	Travailleurs du bois
	Poussière de sparte	Stucateurs
Composés chimiques de faible poids moléculaire	Diisocyanates	Industrie des produits chimiques et des produits à base de polyuréthane, peintres
	Anhydrides d'acides	Travailleurs de l'industrie du plastique et de l'aéronautique
	Composés acrylates	Techniciens dentaires
	Isocyanurate de triglycidyle	Peintres (peinture en poudre)
	Agents pharmaceutiques (pénicillines, céphalosporines)	Industrie pharmaceutique
	Phtalate de diméthyle et styrène	Construction nautique
Métaux	Cobalt	Travailleurs des métaux durs
	Zinc	Affineurs
	Zirconium	Céramistes

Annexe 2 : Questionnaire diffusé dans le cadre d'une étude de l'état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine sur les PID



Etat des lieux des connaissances des pharmaciens d'officines

Ceci est un court questionnaire anonyme, afin de faire un état des lieux des connaissances sur la PID et les traitements associés, auprès des pharmaciens d'officines. Ce questionnaire est en lien avec mon sujet de thèse, qui porte sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse.

Thèse réalisée par Alexandre MABROUQUE, étudiant en 6e année de Pharmacie à l'Université de Tours

* Obligatoire

1. Avez-vous déjà entendu parler des traitements suivants : *

- ☐ Pirfénidone (ESBRIET®)
- ☐ Nintédanib (OFEV®)
- ☐ Aucun des deux

2. Connaissiez-vous les Pneumopathies Interstitielles Diffuses, appelées "PID" ? *

- ☐ Oui, très bien
- ☐ Oui, plutôt bien
- ☐ Oui, mais très vaguement
- ☐ Non, pas du tout

3. Quelles populations sont plus touchées par les PID ? *

- ☐ Plus de 60 ans
- ☐ Moins de 60 ans
- ☐ Hommes
- ☐ Femmes
- ☐ Les deux, sans distinction
- ☐ Ne sait pas

4. Quels symptômes peut-on retrouver chez un patient atteint d'une PID ? *

- ☐ Toux grasse chronique
- ☐ Toux sèche chronique
- ☐ Vomissements
- ☐ Fatigue
- ☐ Douleurs thoraciques
- ☐ Dyspnée
- ☐ Crachats

5. Quels éléments peuvent être impliqués dans l'apparition d'une PID ? *

- ☐ Génétique
- ☐ Tabac
- ☐ Infections pulmonaires chronique
- ☐ Age
- ☐ Expositions aux poussières de métal
- ☐ Iatrogénie médicamenteuse

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Alexandre LABROUQUE

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21705982

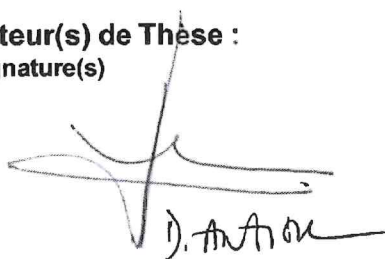
N° Thèse :100.....

Nom et Prénom : Mabrouque Alexandre

Sujet : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse

Tours, le :16/12/2024.....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)


D. Anton

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



MABROUQUE Alexandre

N° 100

Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse

RÉSUMÉ DE LA
THÈSE

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont un ensemble de maladies pulmonaires dont la mécanistique physiopathologique est très hétérogène. Notre compréhension de ces maladies orphelines progresse chaque année, permettant de diagnostiquer plus tôt et de traiter mieux les patients malgré un arsenal thérapeutique qui demeure encore assez limité et composé essentiellement de médicaments immunosuppresseurs et d'antifibrotiques. A travers les études effectuées lors de ce travail, la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients s'affirme de plus en plus. La tolérance des traitements pour les patients est souvent mauvaise et l'observance des patients est essentielle pour freiner au maximum la progression de la maladie et améliorer leur qualité de vie. Une enquête menée auprès de professionnels a confirmé ce déficit de maîtrise du sujet et en réponse, ce travail de thèse propose des outils à l'attention des pharmaciens pour optimiser leurs connaissances sur la PID et des fiches de bon usage des médicaments antifibrotiques à remettre aux patients pour consolider les conseils lors de la dispensation.

Pneumopathie interstitielle diffuse ; Fibrose pulmonaire ; Pneumopathie interstitielle diffuse d'origine iatrogène ; Relations pharmacien-Patient ; Conseil à l'officine ; Médicament antifibrotiques ; Bon usage du médicament

JURY

PRÉSIDENT : Daniel ANTIER, Professeur d'Université, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie — TOURS

MEMBRES :

Gaëlle GLEVAREC, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie — TOURS

Christine EDIMO, Pharmacienne d'Officine — MONTLOUIS-SUR-LOIRE

Jean DUCLAUX, Pharmacien d'Officine — LARÇAY

Thèse soutenue publiquement le 11 décembre 2024 à la Faculté de Pharmacie de Tours