Centre de Référence des Maladies Pulmonaires Rares

Hôpitaux Universitaires
Avicenne
Jean-Verdier
René-Muret
Paris-Seine Saint-Denis

Pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes progressives

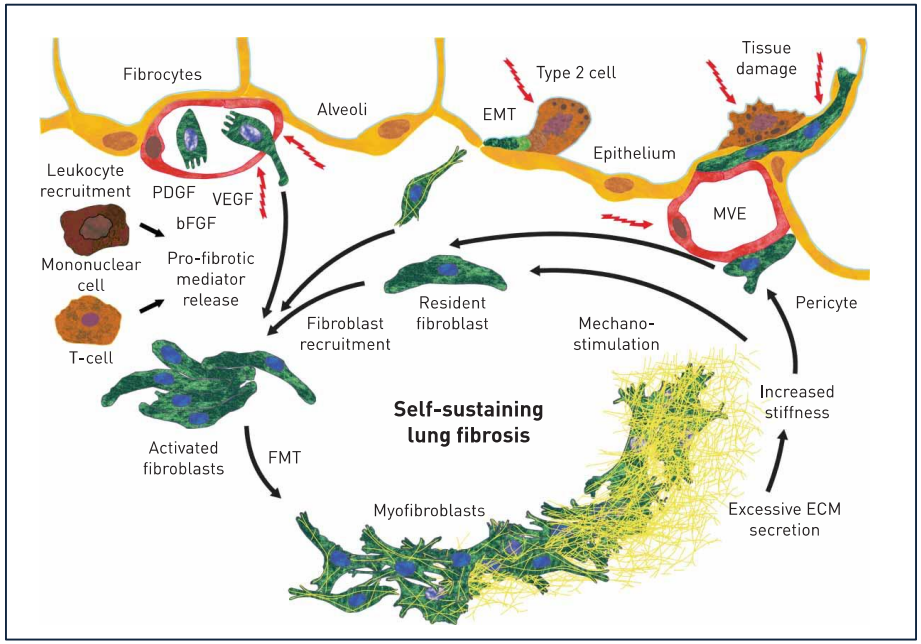
Une même pathogénie pour une même prise en charge ?

DES de pneumologie 20 décembre 2019

Diane Bouvry, service de pneumologie, AP-HP HUPSSD hôpital Avicenne
Centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte

PID fibrosantes progressives

Progression de la fibrose : mécanismes auto-entretenus

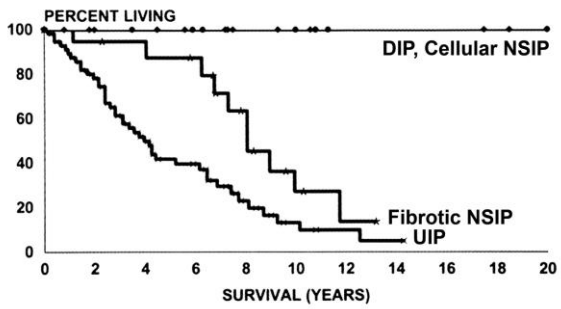


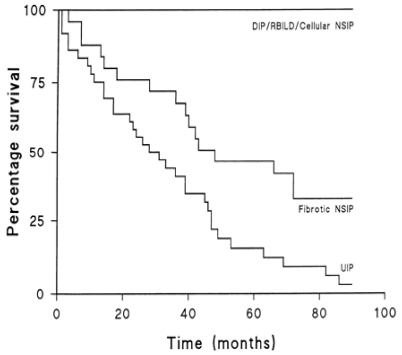
- Déclin de la fonction respiratoire
- Majoration des symptômes respiratoires
- Mauvaise réponse aux traitements anti-inflammatoires
- Dégradation de la qualité de vie des patients
- Augmentation de la mortalité

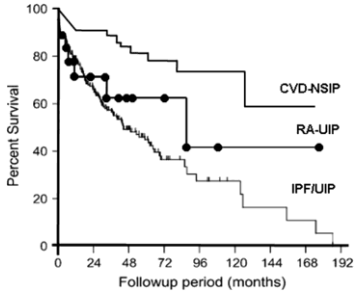
Fibrose pulmonaire idiopathique *versus* Autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes

- 1969 : première classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques (histologie)
- 2002 : « diagnostic clinico-radio-pathologique »
- 2011 : « diagnostic radio-clinique de FPI » (aspect de PIC sur TDM)

Liebow Prog Resp Res 1974, ATS/ERS consensus AJRCCM 2002, Raghu AJRCCM 2011







Bjoraker AJRCCM 1998, Nicholson AJRCCM 2000, Kim Chest 2009

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Prednisone, Azathioprine, and *N*-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis

A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

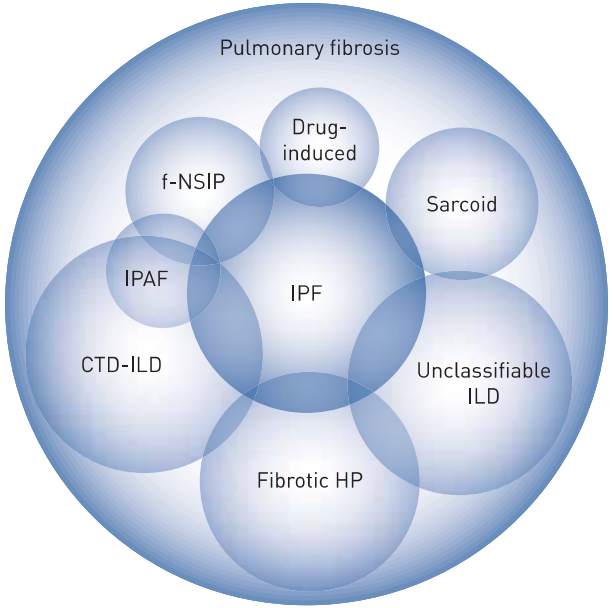
Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Raghu and IPFnet NEJM 2012, Richeldi NEJM 2014,King NEJM 2014

Fibroses pulmonaires : Limites de la classification actuelle

- Interprétation du TDM :
  - Reconnaissance du rayon miel
  - Bronchectasies distales vs rayon de miel
- Impossibilité de recourir biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC)
- Notion de pathologie « idiopathique » parfois difficile à établir
  - Limites des outils diagnostiques (PHS chronique, IPAF)
  - Eviction de la cause suspectée n'empêche parfois pas la progression de la PID
- Pattern de PIC est de mauvais pronostic même si une cause est identifiée (PHS, connectivite : PR)
- Dans les formes de fibrose familiales qui ont un substratum génétique commun : différents types de PID peuvent exister et différents profils évolutifs
- Des anomalies génétiques communes ont été décrites au cours des FPI, des PHS et des PID de connectivites

- Intérêt d'une discussion multi-disciplinaire (DMD) pour mettre en balance les différents éléments et proposer un diagnostic

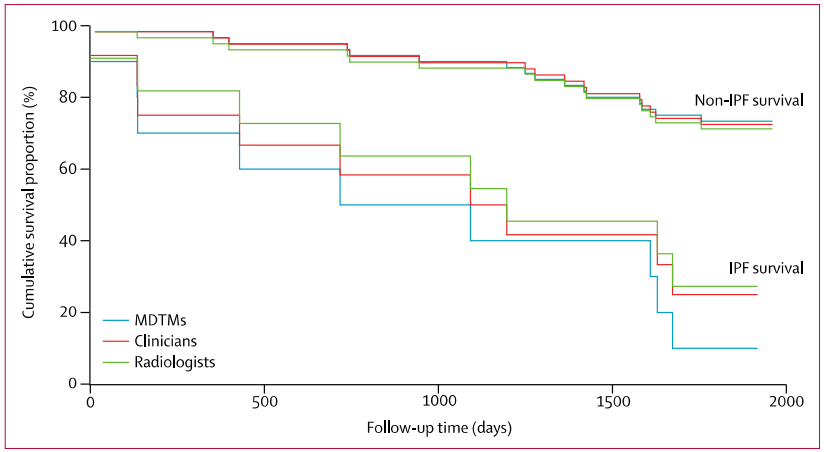


Wells ERJ 2017

Discussion multi-disciplinaire (DMD)

- La DMD améliore le niveau de confiance diagnostique :
  - Etude évaluant l'apport de la DMD au cours de la FPI versus diagnostic fait par praticiens individuellement:
  - 58 dossiers, diagnostic final de FPI chez 30/58
  - Clinicien seul : diagnostic FPI dans 75% des cas
  - Radiologue seul diagnostic FPI dans 58% des cas
  - Résultats anatomopathologiques augmentent beaucoup le niveau de confiance

- Concordance entre DMD est modérée :
  - Tous diagnostics : κ 0,50 si histologie κ 0,57
    - FPI : κ 0,60 si histologie κ 0,70
    - PHS : κ 0,24 si histologie κ0,31
  - Diagnostic de FPI corrélé à la survie



=> Intérêt d'une approche pragmatique

Flaherty, AJRCCM 2004
Walsh, Lancet Respir Med, 2016

Pneumopathies interstitielles diffuses *(idiopathiques)* Classification comportementale

Comportement clinique	Objectif thérapeutique	Stratégie de surveillance
Pathologie réversible et limitée (RB-ILD…)	Eviction de la cause suspectée	Court terme (3 à 6 mois) pour confirmer la régression de la PID
Pathologie réversible avec risque de progression (certaines PINS, DIP, COP, *CT-ILD*)	Obtenir une amélioration puis diminuer progressivement le traitement	Court terme : évaluer la réponse au traitement Long terme : poursuite de la surveillance pour s'assurer de la stabilité de la réponse
Pathologie stable avec une partie non réversible (certaines PINS, *cHP, IPAF, CT-ILD*)	Maintenir l'état actuel	Surveillance à long terme pour confirmer le profil évolutif de la maladie
Pathologie progressive, irréversible avec un potentiel de stabilisation (Certaines PINS, *cHP, IPAF, CT-ILD*)	Stabiliser la pathologie	Surveillance à long terme pour confirmer la stabilisation fonctionnelle
Pathologie progressive, irréversible malgré le traitement (FPI, certaines PINS et *cHP, IPAF et CT-ILD*)	Ralentir la progression	Surveillance à long terme évaluer le profil évolutif sous traitement et décider du moment où proposer TP ou soins palliatifs

Adapaté de Travis et al , ATS/ERS statement, AJRCCM 2013

- Profil évolutif variable pour une même pathologie
- La DMD permet souvent de définir le profil évolutif
- Le caractère réversible ou irréversible est à définir avec le TDM et/ou l'histologie
- Le profil évolutif doit être réévalué

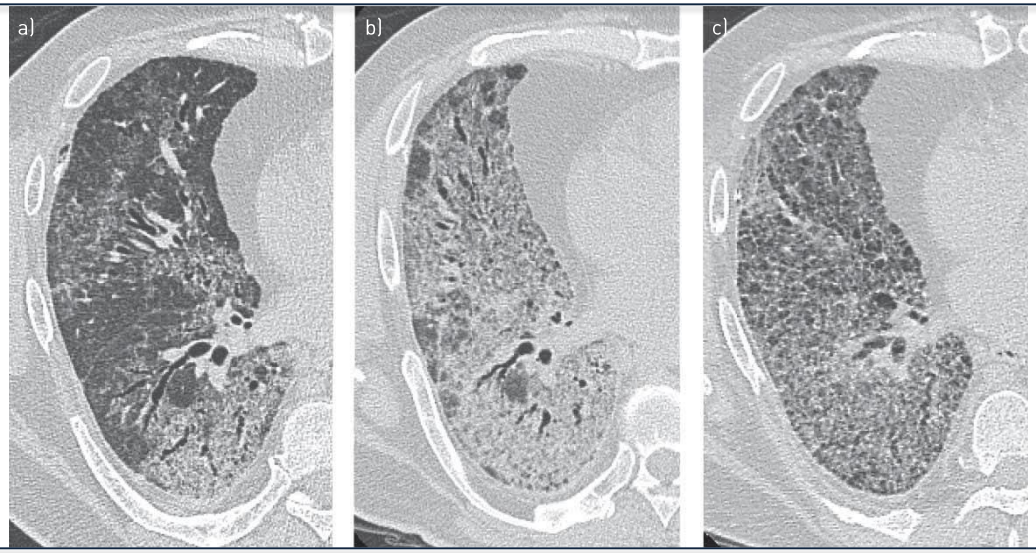
** RB-ILD : Respiratory Broncholitis-Interstitial pneumonia, DIP : Desquamative Interstitial Pneumonia, COP : Cryptogenic Organizing Pneumonia, PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique, cHP : chronic Hypersensitivity Pneumonitis, IPAF : Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features, CT-ILD : Connective tissue associated Interstitial Lung Disease*

Principales PID fibrosantes progressives (hors FPI)

- Idiopathiques (PII) :
  - PINS idiopathique
  - Pneumopathies inclassables
  - *PID associées à un contexte d'auto-immunité (IPAF)*
- PID associées aux connectivites (CT-ILD)
  - Polyarthrite rhumatoïde (PR)
  - Sclérodermie systémique (SScl)
- Pneumopathie d'hypersensibilité chronique (cHP)
- Pneumoconioses
- Sarcoïdose

Principales PID fibrosantes progressives
Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique

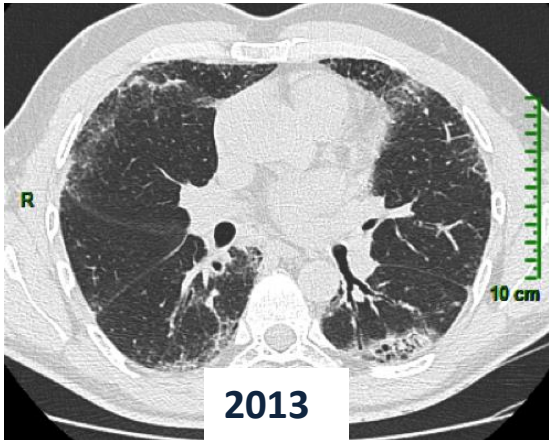
- Meilleur pronostic que la FPI (survie à 5 ans : 80 %)
- Progression hétérogène
- Moins bon pronostic
  - Histologie : association dommage alvéolaire diffuse ou PIC
  - Histologie de PINS avec diagnostic radio-clinique de PHS
  - Déclin fonctionnel à 6 mois

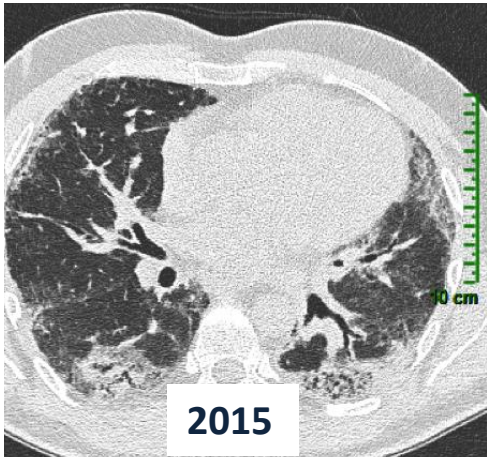


Bjoraker AJRCCM 1998, Jegal AJRCCM 2005, Kambouchner Histopathology 2014, Cottin Eur Resp Rev 2018

Principales PID fibrosantes progressives
Pneumopathie inclassables

- Inclassable : consensus entre présentation clinique, TDM +/- anatomopathologie impossible; certaines peuvent rester inclassables en l'absence d'histologie possible
- 10% des PII restent inclassables
- Dans une étude mortalité à 5 ans : 31%
- Facteurs de risque de mortalité : DLCO basse, extension de la fibrose sur TDM

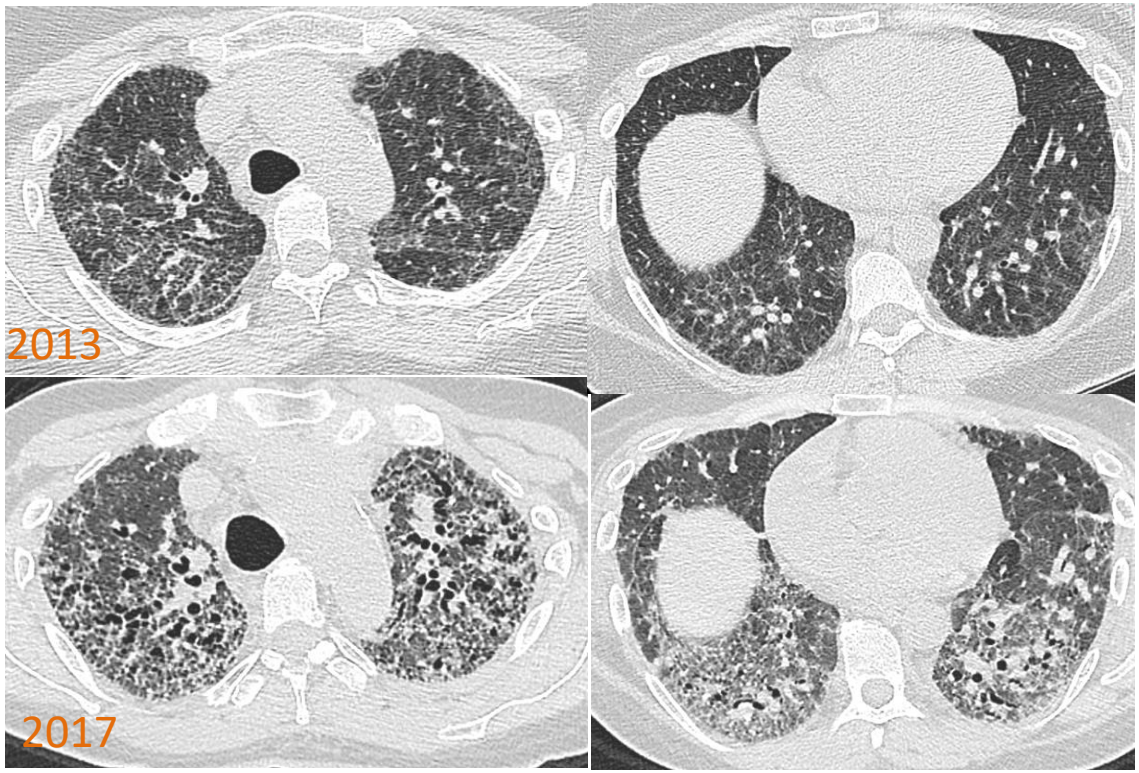




Travis AJRCCM 2013, Ryerson ERJ 2013, Cottin ERR 2018

Principales PID fibrosantes progressives : Pneumopathie d'hypersensibilité chronique (cHP)

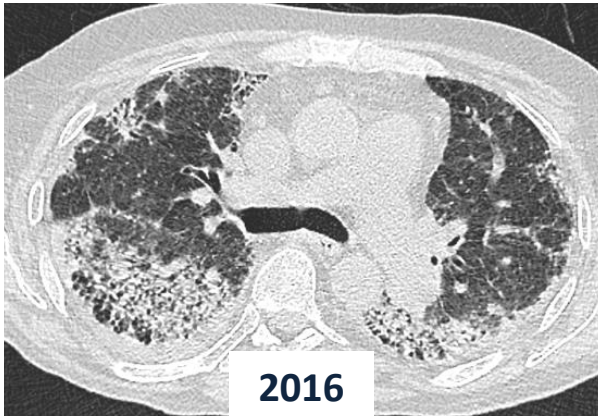
- Diagnostic difficile : mauvaise concordance
- Facteurs de progression
  - Présence de fibrose sur TDM (médiane de survie 16,9 ans versus 4,9 ans)
  - Absence d'antigène identifié (et donc pas d'éviction)
  - Aspect TDM de PIC ou de PINS
  - Histologie PIC



**PIC : pneumopathie interstitielle commune, PINS pneumopathie interstitielle non spécifique*

Principales PID fibrosantes progressives : PID associées aux connectivites

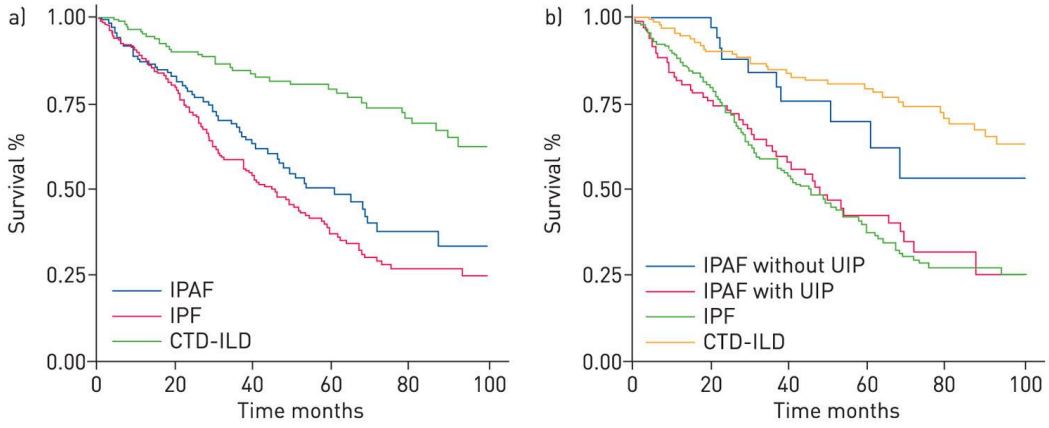
- Connectivites associées à des PID fibrosantes : polyarthrite rhumatoïde (PR), sclérodermie systémique (SScl), myopathies inflammatoires idiopathiques, syndrome de Sjögren, connectivite mixte, lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde :
  - PID fibrosante 10% des PR, PIC et/ou PINS
  - Exacerbation aigüe possible
  - Présence d'une PIC est un facteur de risque progression retrouvé dans la majorité des études
- Sclérodermie systémique:
  - PID et HTTP représentent la première cause de mortalité au cours de la SclS
  - PINS>PIC
  - Risque de progression : dans les 3 à 5 ans suivant le diagnostic, extension fibrose TDM > 30%, Extension fibrose 10 à 30% et CVF<70%, déclin fonctionnel à 1 an



**PIC : pneumopathie interstitielle commune, PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique*

Principales PID fibrosantes progressives
« IPAF » : Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features

- Pneumopathie interstitielle diffuse associée à des signes d'auto-immunité sans remplir les critères d'une connectivite
- Une définition a été proposée en 2015 sous la dénomination IPAF
- IPAF n'appartient pas à la classification des PID
- La PID chez les patients remplissant les critères d'IPAF est souvent progressive



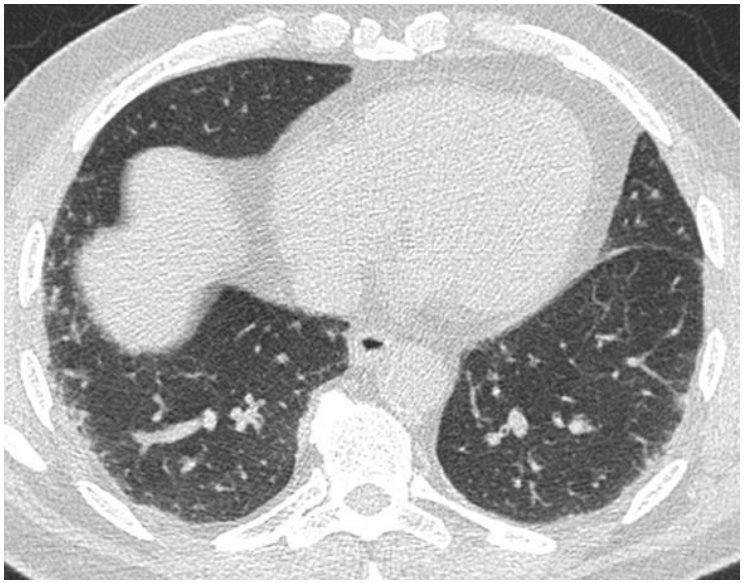
Oldham ERJ 2016, Fischer ERJ 2015

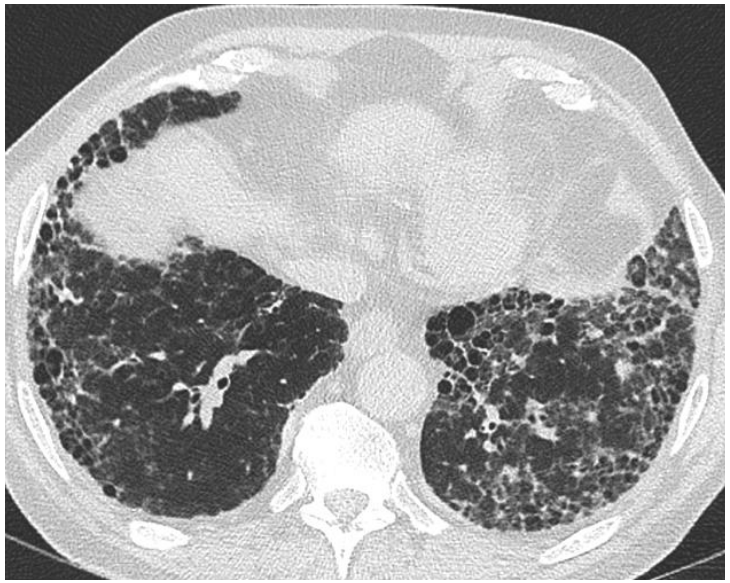
ILA : *Interstitial Lung Abnormalities*

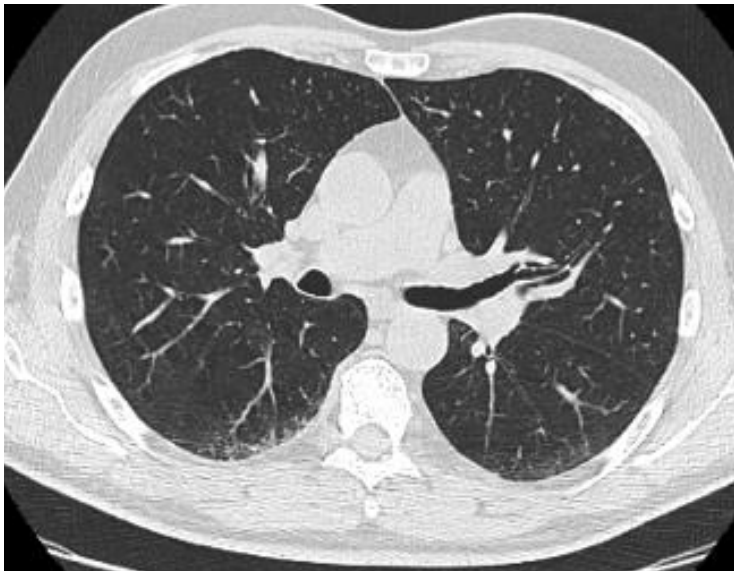
- Anomalies interstitielles parenchymateuses pulmonaires dont la signification est indéterminée
- Pas de définition précise, en particulier par rapport à une PID débutante
- Les ILA ont été décrites dans les cohortes de patients ayant eu des scanners de dépistage (patients fumeurs)
- 30 à 75% des ILA sont progressives
- ILA associées à un déclin fonctionnel respiratoire et à une augmentation de la mortalité
- ILA sont associées à une fréquence plus importante du polymorphisme du promoteur du gène MUC 5 B (plus fréquent chez le patients FPI, mais aussi retrouvé dans certaines cohortes de PHS chroniques)
- Progression ILA pourrait être plus fréquente chez les porteurs du polymorphisme de MUC5B

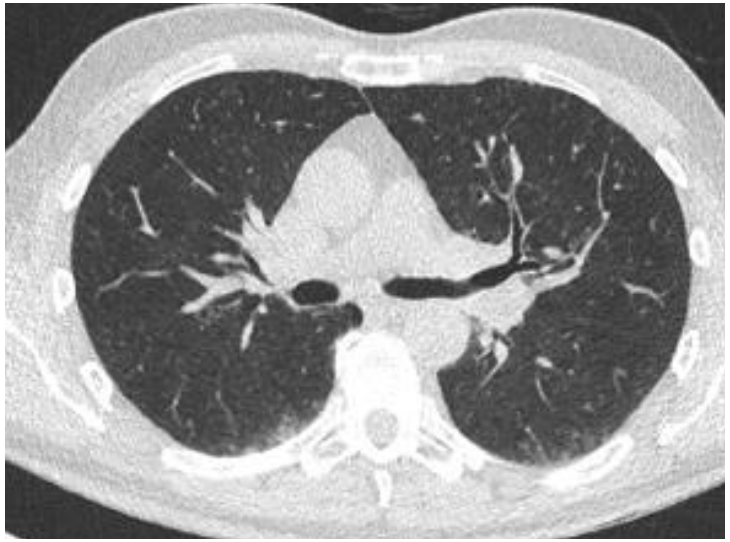
Hunninghake Thorax 2019, Araki AJRCCM 2016

ILA : *Interstitial Lung Abnormalities*

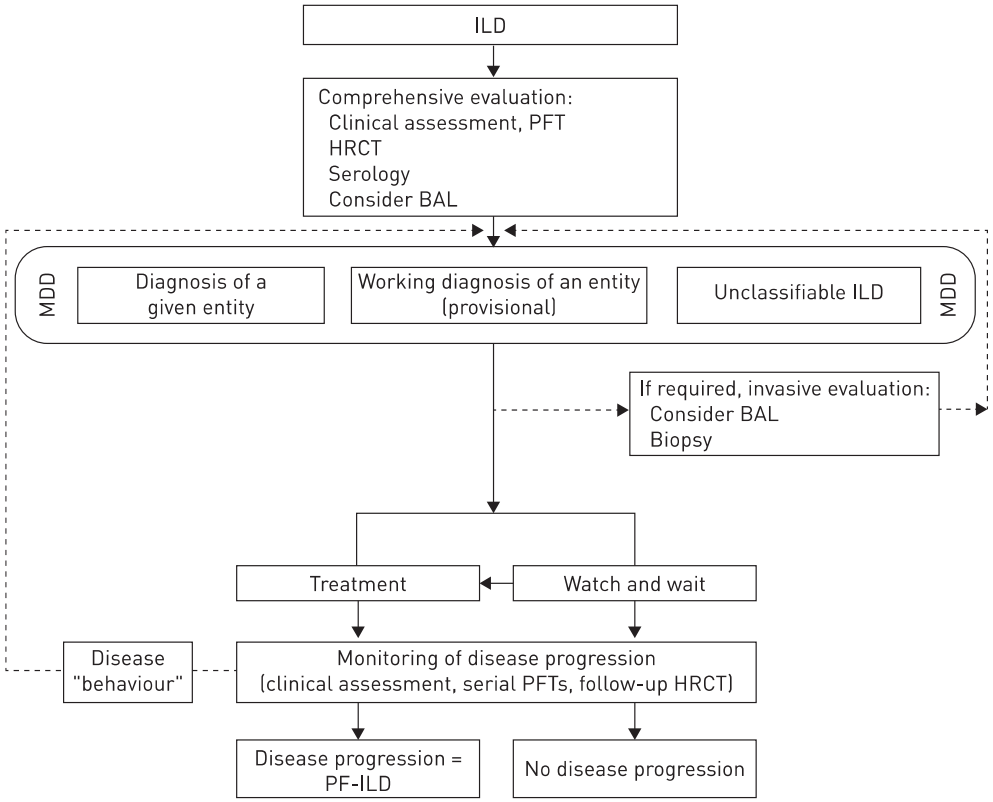








Diagnostic de PID fibrosante progressive
Attitude pratique



Cottin ERR 2018

PFTs : EFR, BAL : LBA, MDD : DMD, PF-ILD : PID fibrosante progressive, HRCT : TDM HR

Définir et mesurer la progression

- Pas de consensus sur la définition de la progression
- Au cours de la FPI le déclin de la CVF est lié à la mortalité, à la majoration des symptômes et à la diminution de la qualité de vie
- La variation de la CVF est le plus souvent utilisée dans les essais cliniques
  - Variation en pourcentage de la valeur prédite (= valeur théorique) (déclin absolu)
  - Variation en pourcentage de la valeur basale (déclin relatif)
  - Variation brute exprimée en ml
- Des seuils de variations (issus des données concernant la FPI) sont aussi utilisés:
  - Déclin > 10% de la valeur prédite
  - Déclin relatif de 5 ou 10%
- Critères composites pour mesurer la progression
  - Ex : Déclin >10% de la valeur prédite associé à la mortalité

Définir et mesurer la progression
Autres paramètres que la CVF

Les paramètres et les seuils utilisés sont ceux ayant été définis pour la FPI

- DLCO : Variation absolue ou relative, Déclin >15% de la valeur prédite
- Test de marche de six minutes : diminution de la distance (>50 mètres)
- Evaluation des symptômes (*PROMS*) : questionnaires toux, dyspnée, qualité de vie
- Aggravation aiguë :
  - Exacerbation aiguë
  - Hospitalisation pour cause respiratoire
  - Hospitalisation (quelque soit la cause)
- Mortalité :
  - Toutes causes confondues
  - D'origine respiratoire
  - Survie sans progression

- Score de fibrose sur TDM
- Biomarqueurs : KL-6, protéine A et D du surfactant, marqueurs du remodelages de la matrice extra-cellulaire (non utilisé en pratique courante)

Définir et mesurer la progression
Score GAP-ILD

Modèle GAP : outil de prédiction de la mortalité au cours de la FPI

« *Gender Age Physiology* »

	Predictor	Points
G	Gender	
	Female	0
	Male	1
A	Age, y	
	≤60	0
	61–65	1
	>65	2
P	Physiology	
	FVC, *% predicted*	
	>75	0
	50–75	1
	<50	2
	DLCO, *% predicted*	
	>55	0
	36–55	1
	≤35	2
	Cannot perform	3
	Total Possible Points	8

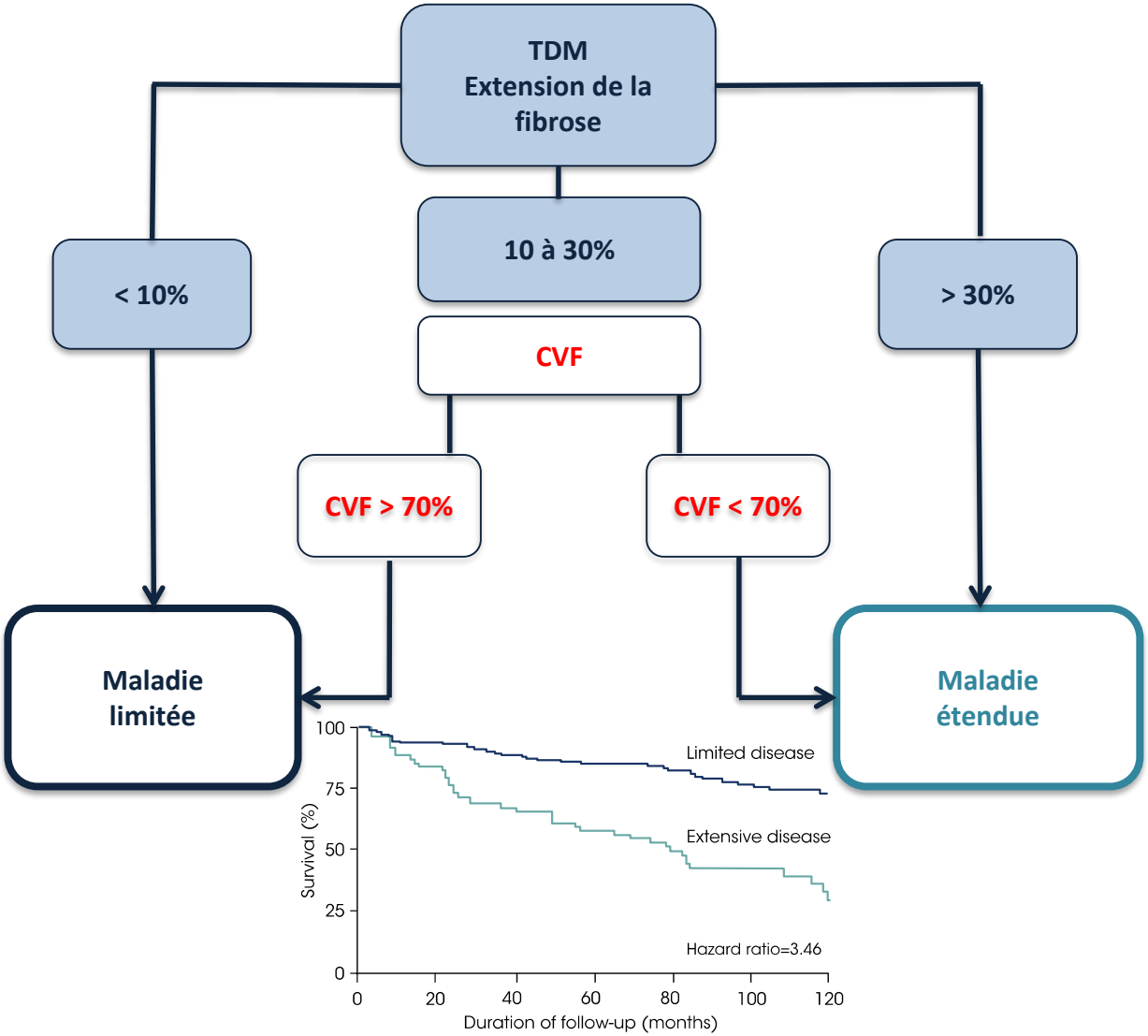
Stage	I	II	III
Points	0–3	4–5	6–8
Mortality			
1-y	5.6	16.2	39.2
2-y	10.9	29.9	62.1
3-y	16.3	42.1	76.8

	Predictor	Points
ILD	ILD subtype	
	IPF	0
	Unclassifiable ILD	0
	CT-ILD/idiopathic NSIP	-2
	Chronic HP	-2
G	Gender	
	Female	0
	Male	1
A	Age, yr	
	≤ 60	0
	61-65	1
	> 65	2
P	Physiology	
	FVC, % predicted	
	> 75%	0
	50-75%	1
	<50%	2
	DLCO, % predicted	
	> 55%	0
	36-55%	1
	≤ 35%	2
	Cannot perform	3
	Total possible points	**8**

	Predicted mortality		
ILD-GAP Index	**1-year**	**2-year**	**3-year**
0-1	3.1	6.6	10.2
2-3	8.8	18.0	26.9
4-5	18.2	35.0	49.2
>5	33.5	58.4	74.8

Ley Ann Intern Med 2012,Ryerson Chest 2014

Définir et mesurer la progression
Cas particulier des PID-Sclérodermie systémique



Goh et al, AJRRCM, 2008

PID fibrosantes progressives : traitements anti-fibrosants

Essais randomisés contre placebo, double aveugle, multicentriques

Nintédanib 150 mg x 2 versus placebo

- Phase 3
- **PID progressives hors FPI**
- **Evaluation 52 semaines**
- Sous-groupe
  - Patients présentant une fibrose de type PIC
- Critères d'inclusion :
  - PID progressive fibrosante hors FPI
  - Extension fibrose TDM >10 % CVF>45% DLCO 30 à 80%
- **Critère principal de jugement**

Déclin de la CVF exprimée en ml entre inclusion et après 52 semaines de traitement

Mesures réalisées par le centre investigateur

- Critères secondaires
  - Variation score questionnaire de dyspnée (K-BILD)
  - Délai jusqu'à la première exacerbation aiguë ou au décès
  - Délai jusqu'au décès de cause respiratoire
  - Délai jusqu'à la progression
  - Proportion de patients avec un déclin relatif de 10% de CVF
  - Proportion de patients avec un déclin relatif de CVF de 5%
  - Variation score de qualité de vie et de dyspnée(L-PF)

Pirfénidone 801 mg x 3 versus placebo

- Phase 2
- **PID inclassables progressives**
- **Evaluation à 24 semaines**
- Stratification :
  - Patients sous MMF
  - Patients remplissant les critères d'IPAF
- Critères d'inclusion
  - Fibrose inclassable progressive
  - CVF > 45% DLCO > 30% Extension fibrose TDM > 10%
- **Critère principal de jugement** :

Déclin de la CVF en ml entre inclusion et après 24 semaines de traitement

Automesure quotidienne au domicile par spiromètre

- ***Critères secondaires***
  - ***Proportion de patient dont la CVF décline de plus de 5% ou 10% en valeur absolue ou relative (mesures classiques)***
  - ***Variation DLCO/inclusion (%)***
  - Variation de la distance parcourue au TM6/inclusion
  - Variation score de dyspnée QoL (UCSD-SOBQ et SGRQ)
  - Variation score de Toux (Leicester questionnaire, EVA)
  - % d'hospitalisation non programmée, exacerbation, décès, survie sans progression

Flaherty NEJM 2019; Maher Lancet Respir Med 2019

PID fibrosantes progressives : traitements anti-fibrosants
Essais cliniques : définition de la progression

Nintédanib versus placebo	Pirfénidone versus placebo
Dans les 24 mois précédents l'inclusion 1. Déclin CVF > 10% de la valeur prédite 2. Déclin CVF de 5 à 10% de la valeur prédite ET *(a) ou (b)* a) Majoration des symptômes respiratoires b) Majoration de la fibrose sur TDM 3. Majoration des symptômes respiratoires ET augmentation de la fibrose sur TDM	Dans les 6 mois précédents l'inclusion 1. Déclin absolu de 5% de CVF 2. Majoration significative des symptômes après exclusion d'une autre cause

Flaherty NEJM 2019; Maher Lancet Respir Med 2019

PID fibrosantes progressives : traitements anti-fibrosants
Essais cliniques : population sélectionnée

Nintedanib (n=332) / Placebo (n=331)

Characteristic	Nintedanib (N=332)	Placebo (N=331)
Male sex — no. (%)	179 (53.9)	177 (53.5)
Age — yr	65.2±9.7	66.3±9.8
Former or current smoker — no. (%)	169 (50.9)	169 (51.1)
UIP-like fibrotic pattern on high-resolution CT — no. (%)	206 (62.0)	206 (62.2)
Criteria for disease progression in previous 24 mo — no. (%)		
Relative decline in FVC of ≥10% of predicted value	160 (48.2)	172 (52.0)
Relative decline in FVC of 5% to <10% of predicted value plus worsening of respiratory symptoms or increased extent of fibrosis on high-resolution CT	110 (33.1)	97 (29.3)
Worsening of respiratory symptoms and increased extent of fibrosis on high-resolution CT	62 (18.7)	61 (18.4)
FVC		
Mean value — ml	2340±740	2321±728
Percent of predicted value	68.7±16.0	69.3±15.2
Diffusing capacity for carbon monoxide†		
Mean value — mmol/min/kPa	3.5±1.2	3.7±1.3
Percent of predicted value	44.4±11.9	47.9±15.0
Total score on K-BILD questionnaire‡	52.5±11.0	52.3±9.8

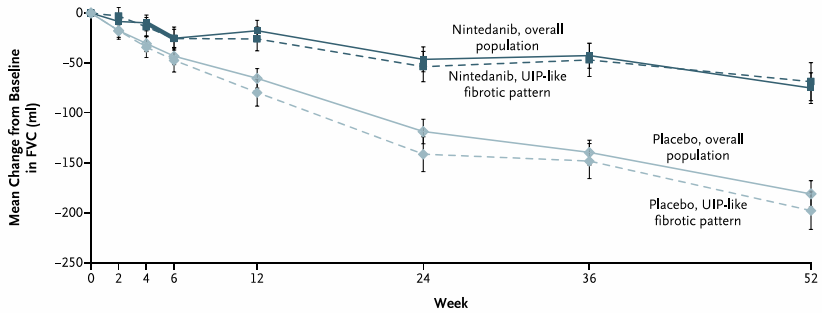
Pirfénidone (n=127) / Placebo (n=126)

	Pirfenidone (n=127)	Placebo (n=126)
Age at screening, years	70·0 (61·0–76·0)	69·0 (63·0–74·0)
Sex		
Men	70 (55%)	69 (55%)
Women	57 (45%)	57 (45%)
Race		
White	120 (94%)	123 (98%)
Black	1 (1%)	2 (2%)
Asian	5 (4%)	0
Native American or Alaskan Native	1 (1%)	0
Other	0	1 (1%)
Body-mass index, kg/m²	28·6 (26·5–32·9)	29·3 (26·2–32·7)
Previous surgical lung biopsy	40 (31%)	48 (38%)
Percent predicted FVC	71·0% (59·0–87·3)	71·5% (58·0–88·0)
Percent predicted DLco	44·6% (36·9–53·5)	48·0% (38·4–59·0)
Percent predicted FEV_1	75·0% (62·0–88·0)	76·0% (62·0–92·7)
FEV_1/FVC ratio	0·82 (0·78–0·86)	0·84 (0·78–0·87)
6MWD, m	372·0 (303·0–487·0)	395·0 (325·0–472·0)
Concomitant treatment with mycophenolate mofetil	23 (18%)	22 (17%)
IPAF diagnosis	15 (12%)	18 (14%)
Concomitant treatment with mycophenolate mofetil	6 (5%)	6 (5%)
Unclassifiable ILD diagnosis		
Low-confidence rheumatoid arthritis-ILD	0	0
Low-confidence systemic sclerosis-ILD	0	1 (1%)
Low-confidence undifferentiated connective tissue disease-ILD	3 (2%)	2 (2%)
Low-confidence chronic hypersensitivity pneumonitis-ILD	10 (8%)	9 (7%)
Low-confidence idiopathic non-specific interstitial pneumonia-ILD	4 (3%)	3 (2%)
Low-confidence sarcoidosis-ILD	0	0
Low-confidence myositis-ILD	0	0
Low-confidence other defined ILD	1 (1%)	0
Unclassifiable ILD	93 (73%)	93 (74%)

Flaherty NEJM 2019; Maher Lancet Respir Med 2019

PID fibrosante progressive
Traitements anti-fibrosants : résultats

Nintédanib versus Placebo



No. of Patients								
Overall population								
Nintedanib	332	326	320	322	314	298	285	265
Placebo	331	325	326	325	320	311	296	274
Patients with UIP-like fibrotic pattern								
Nintedanib	206	203	200	199	193	180	171	160
Placebo	206	202	202	201	197	190	176	162

	nintédanib	placebo	
Variation CVF (ml)	-80	-187	p<0,001
AE (n)	26/332	32/331	NS
Décès (n)	16/332	17/331	NS

Pirfénidone versus placebo

	Pirfenidone (n=127)	Placebo (n=126)	Pirfenidone vs placebo	p value*
Predicted FVC change from baseline measured by site spirometry, mL				
Mean (95% CI)	−17·8† (−62·6 to 27·0)	−113·0‡ (−152·5 to −73·6)	95·3 (35·9 to 154·6)	0·002
Median (Q1–Q3)	−7·5 (−185·4 to 112·3)	−125·8 (−238·2 to 2·2)	118·3	..
FVC change from baseline measured by site spirometry, % predicted				
Rank analysis of covariance	..	..	..	0·038
Patients with >5% decline in FVC	47 (37%)	74 (59%)	0·42 (0·25 to 0·69)§	0·001
Patients with >10% decline in FVC	18 (14%)	34 (27%)	0·44 (0·23 to 0·84)§	0·011
DLco change from baseline, % predicted				
Rank analysis of covariance	..	..	..	0·09
Patients with >15% decline in DLco¶	3 (2%)	11 (9%)	0·25 (0·07 to 0·93)§	0·039
6MWD change from baseline, m				
Rank analysis of covariance	..	..	..	0·040
Patients with >50 m decline in 6MWD¶	36 (28%)	35 (28%)	1·03 (0·59 to 1·78)§	0·92

	Pirfenidone (n=127)	Placebo (n=126)
Change in FVC from baseline measured by site spirometry		
Mean, mL	20·0* (7·6)	−80·0† (7·6)
Median, mL	0·0 (−160·0 to 120·0)	−90·0 (−210·0 to 30·0)
Mean, % predicted	−0·4%* (6·9)	−2·5%† (9·2)
Median, % predicted	0·0% (−4·8 to 4·0)	−2·0% (−7·0 to 1·5)
Change in percent predicted DLco from baseline		
Mean	−0·7%‡ (7·1)	−2·5%§ (8·8)
Median	−1·0% (−4·1 to 3·2)	−2·0% (−6·0 to 1·7)
Change in 6MWD from baseline		
Mean, m	−2·0¶ (68·1)	−26·7‖ (79·3)
Median, m	0·0 (−39·0 to 40·0)	−12·0 (−53·5 to 10·5)

Flaherty NEJM 2019; Maher Lancet Respir Med 2019

PID fibrosantes progressives
Traitements anti-fibrosants : conclusion

Nintedanib versus placebo	Pirfénidone versus placebo
• PID fibrosantes progressives • Tolérance comparable aux patients FPI et SScl • Ralentissement du déclin fonctionnel sous Nintédanib indépendamment de l'aspect TDM (PIC#/non PIC) • Définition large de la progression • Résultats à plus long terme à venir car étude poursuivie en phase ouverte	• PID inclassables progressives • Tolérance comparable aux patients FPI • En faveur d'un ralentissement du déclin fonctionnel avec la pirfénidone – mais analyse du critère principal de jugement manquante • Résultats limités car essai de courte durée

#PIC certaine ou probable

Flaherty NEJM 2019; Maher Lancet Respir Med 2019

PID fibrosantes progressives
Essais anti-fibrosants : mesure du déclin

	Durée (semaines)	Groupe placebo Déclin moyen CVF (ml)	Groupe traitement Déclin moyen CVF (ml)
FPI Pirfénidone/Placebo	52	- 428	- 235
FPI Nintédanib/Placebo	52	-239,9	-114,7
PID progressives Nintédanib/Placebo	52	-154	-79
PID progressives Pirfénidone/Placebo	24	- 113	-17,7

King NEJM 2014,Richeldi NEJM 2014, Flaherty NEJM 2019; Maher Lancet Respir Med 2019

PID fibrosantes progressives

- Mécanismes physiopathogéniques communs et évolution péjorative
- La surveillance régulière est indispensable pour évaluer le profil de progression

- Manque de marqueurs prédictifs de la progression et de la réponse au traitement
- Stratégie thérapeutique entre immunosuppresseurs et/ou anti-fibrosants doit être discutée au cas par cas en DMD
- L'évaluation de la réponse aux traitements est difficile à définir et la mesure des symptômes rapportés (PROMS) pourrait être une aide

- En dehors des traitements spécifiques les patients ayant des PID fibrosantes progressives doivent bénéficier des soins habituellement recommandés au cours de la FPI :
  - Activité physique/réhabilitation respiratoire
  - Prévention des infections
  - Dépistage et traitement des co-morbidités
  - Surveillance nutritionnelle et oxygénothérapie si nécessaire
  - Accès à la transplantation pulmonaire si éligible / soins de conforts