



Pathogénie et traitement de la Fibrose Pulmonaire Idiopathique

Pr Bruno CRESTANI

Hôpital Bichat-Claude Bernard

Université Paris Diderot

bruno.crestani@aphp.fr

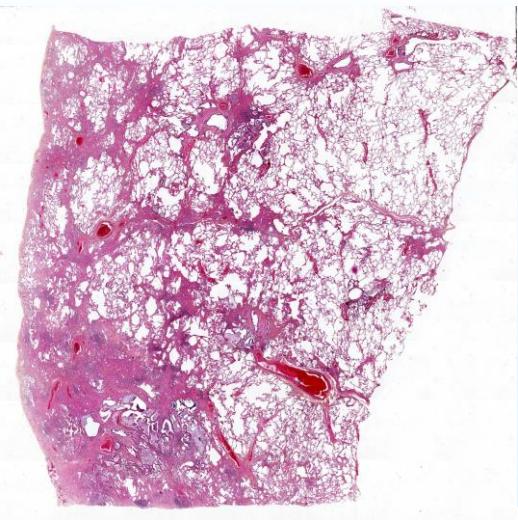


Déclaration de liens d'intérêts

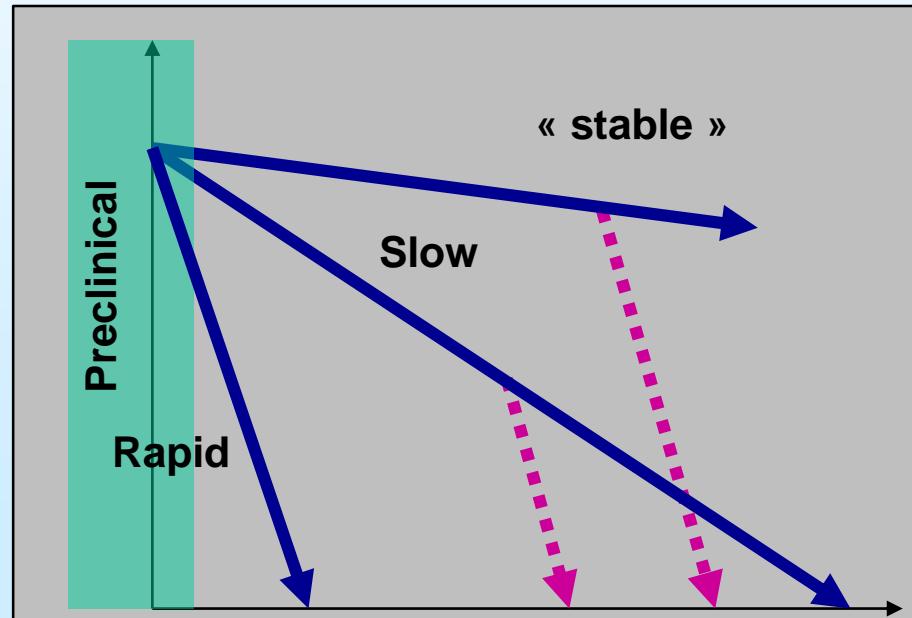
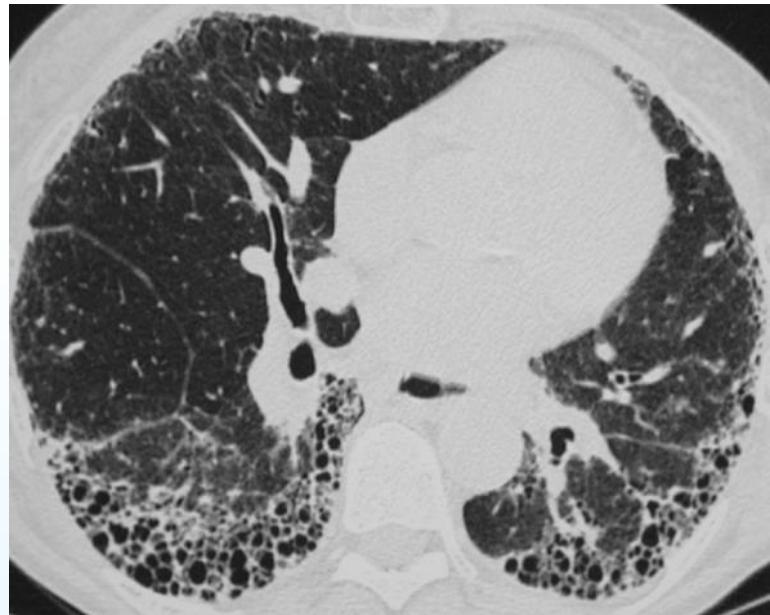
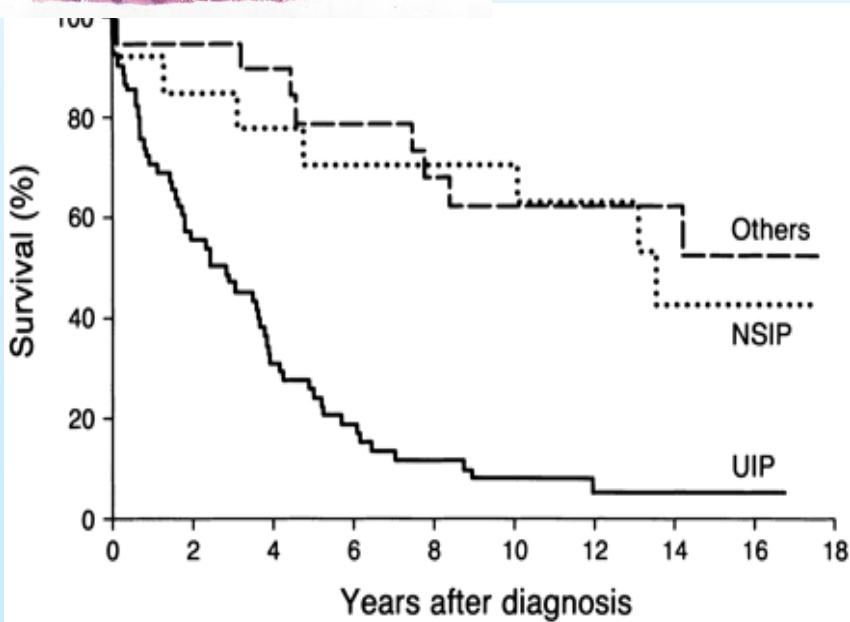
J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes **en lien avec la santé**.

Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, CARDIF,
Intermune/Roche, LVL, MedImmune, Sanofi

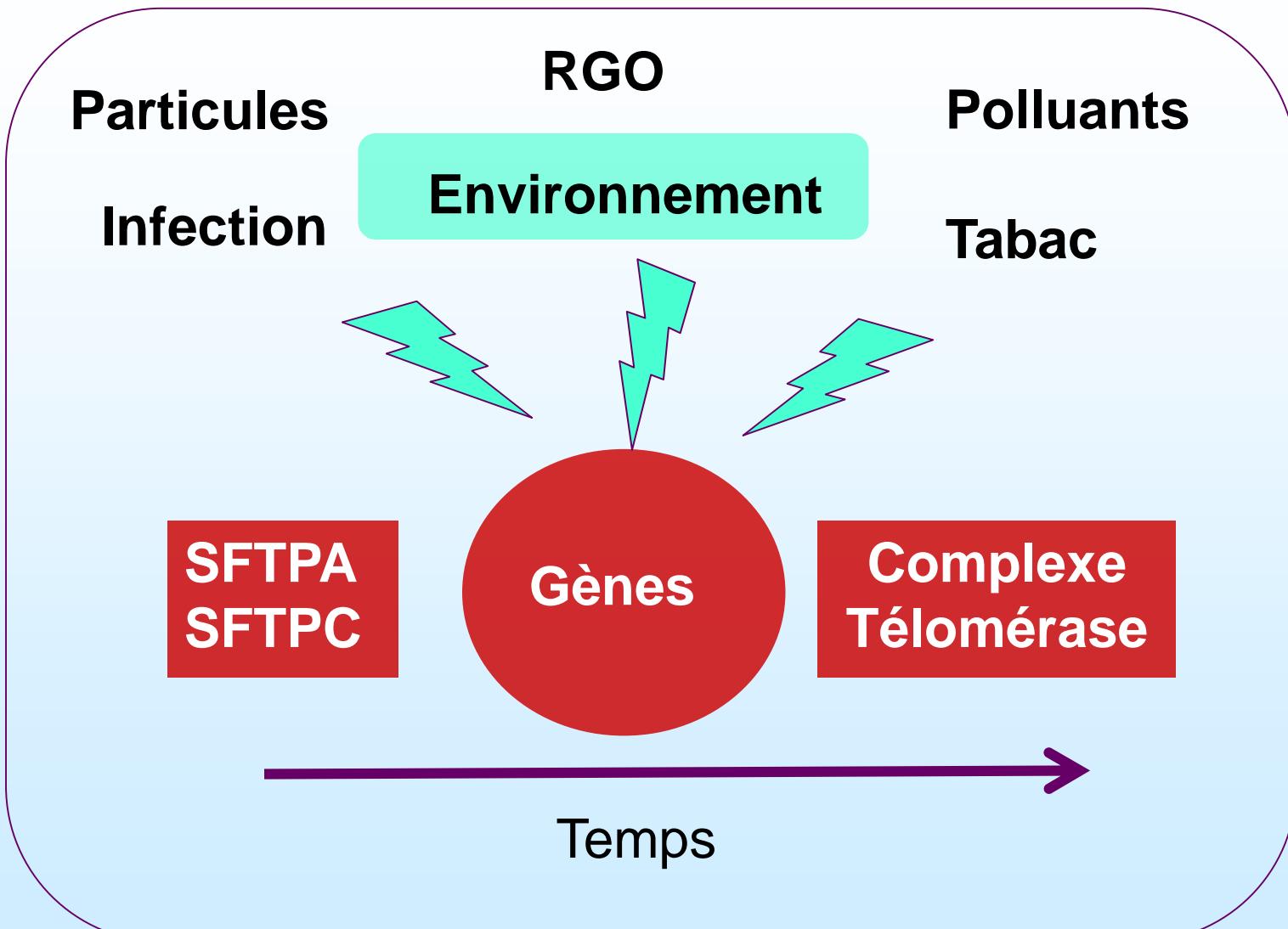
Fibrose Pulmonaire idiopathique

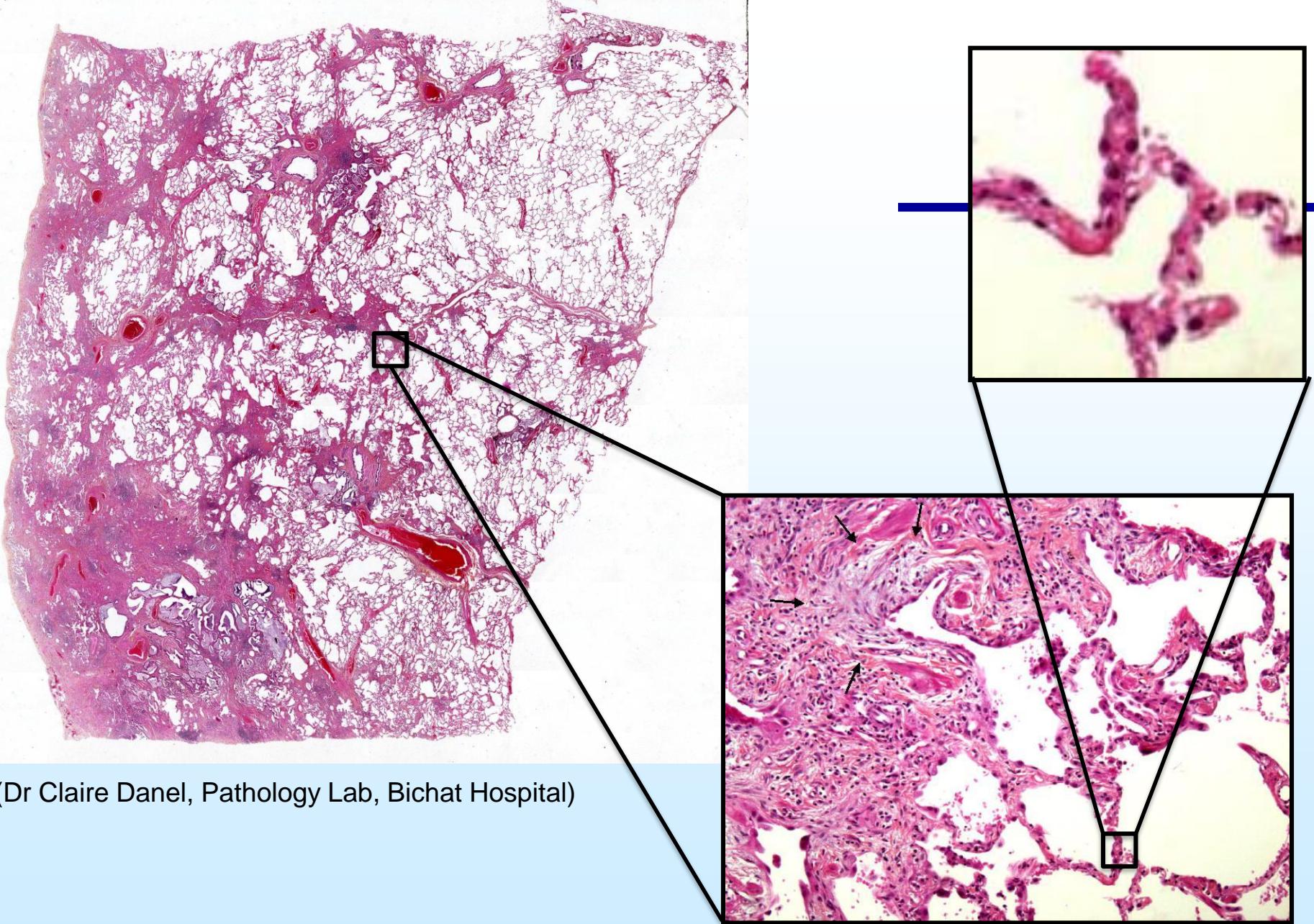


Pneumopathie interstitielle commune
(PIC, UIP)

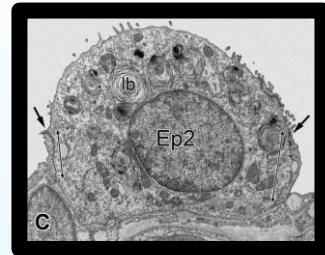


Adapted from Ley, Collard and King, AJRCCM 2011

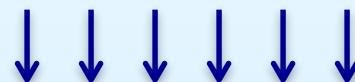




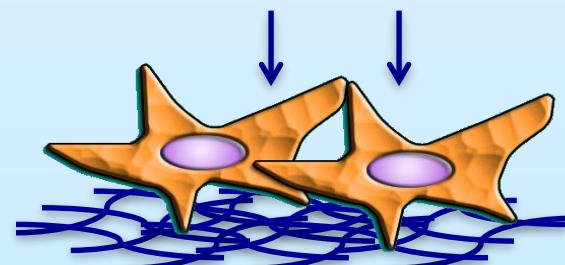
(Dr Claire Danel, Pathology Lab, Bichat Hospital)



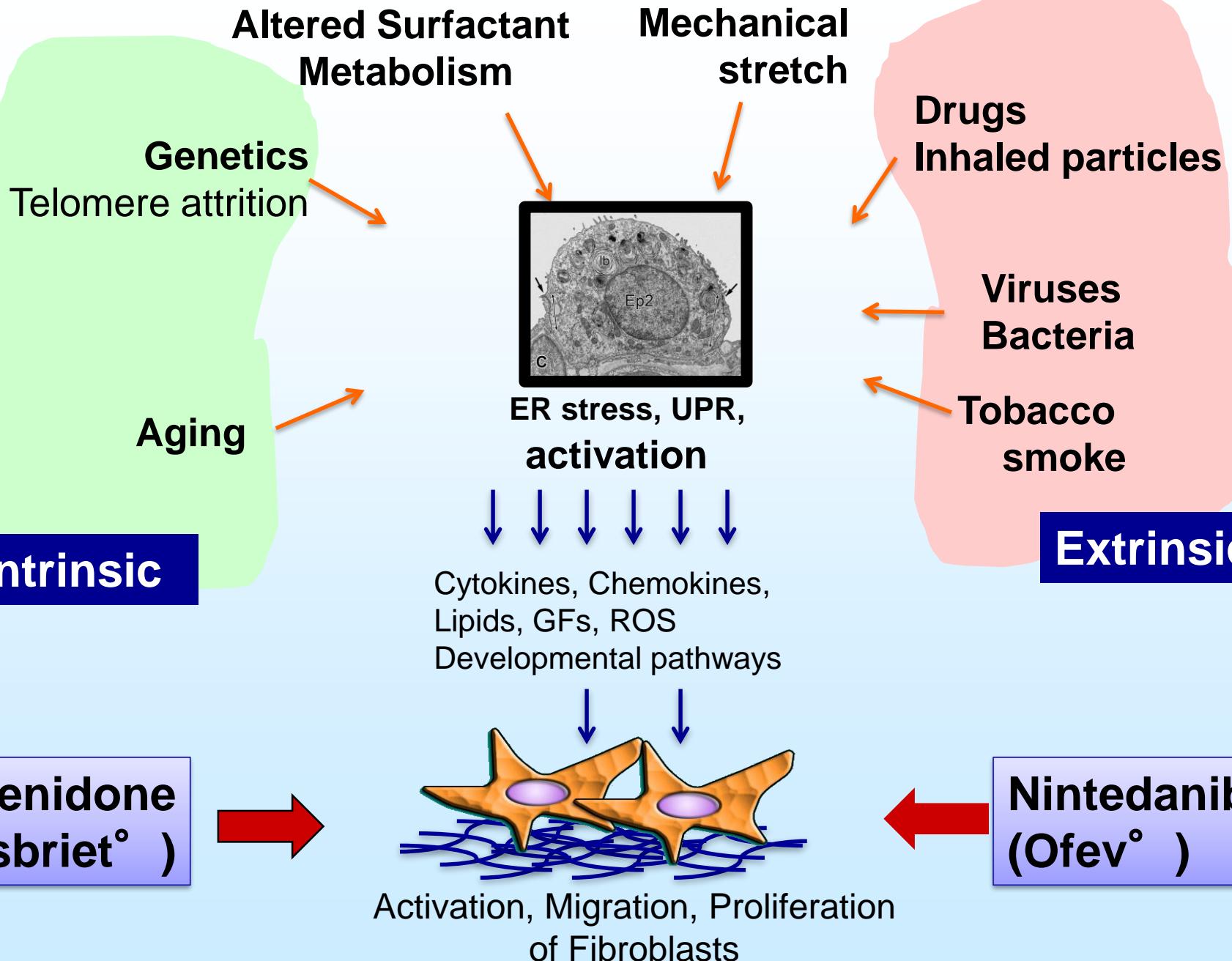
**ER stress, UPR,
activation**



Cytokines, Chemokines,
Lipids, GFs, ROS
Developmental pathways



**Activation, Migration, Proliferation
of Fibroblasts**



Nouvelles recommandations pour la transplantation pulmonaire

Évaluer précocément tous les patients < 75 ans

avec :

- Dyspnée
- ou CVF<80%
- ou DLCO<40%
- ou nécessitant de l'O2 (effort ou repos)

Relative contraindications

- Age >65 years in association with low physiologic reserve and/or other relative contraindications. Although there cannot be endorsement of an upper age limit as an absolute contraindication, adults >75 years old are unlikely to be candidates for lung transplantation in most cases. Although age by itself should not be considered a contraindication to transplant, increasing age generally is associated with comorbid conditions that are either absolute or relative contraindications.

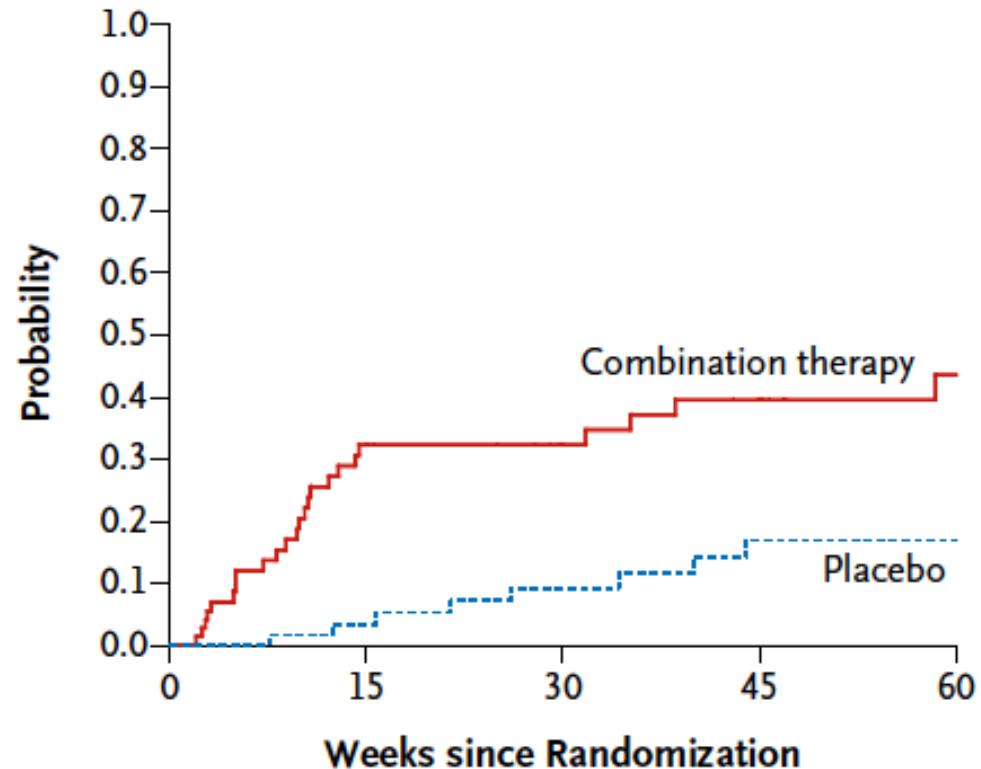
USA

¼ greffés > 65 ans

Essai PANTHER, 1^{er} tournant dans l'histoire du traitement de la FPI

Prednisone
0,5→0,15 mg/kg en 25 sem
Azathioprine
150 mg/j maxi
NAC
600 mg x3/j effervescent

Time to Death or Hospitalization



No. at Risk

	77	40	29	23	10
Combination therapy	77	40	29	23	10
Placebo	78	55	42	26	16

2014 – Second tournant dans l'histoire du traitement de la FPI



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Randomized Trial of Acetylcysteine
in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Efficacy and Safety of Nintedanib
in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

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

Où en est-on deux ans plus tard ?

Pirfenidone (Esbriet[°]) depuis 2012

Nintedanib (Ofev[°]) depuis Février 2016

Confirmation de l'efficacité de la Pirfenidone



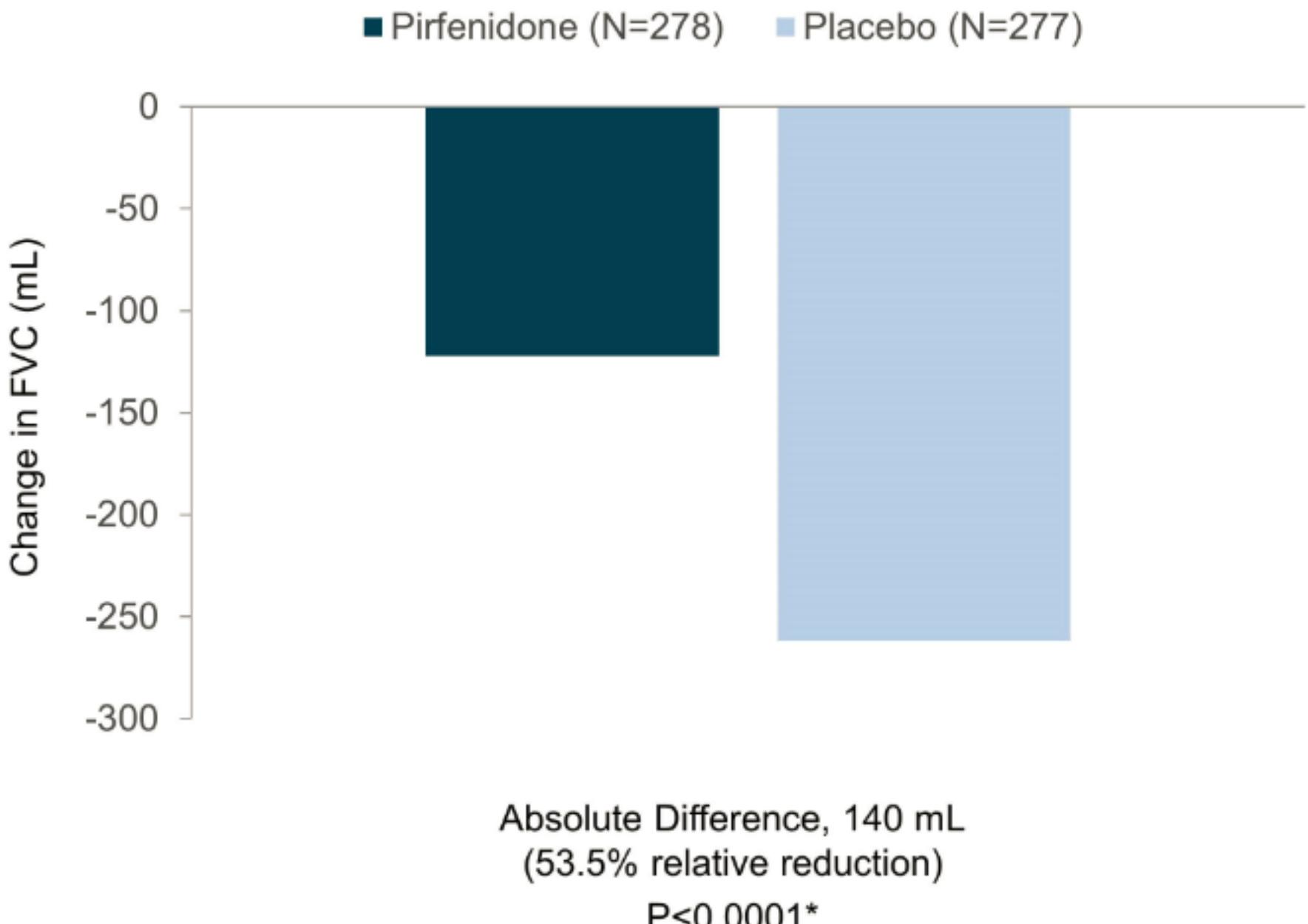
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

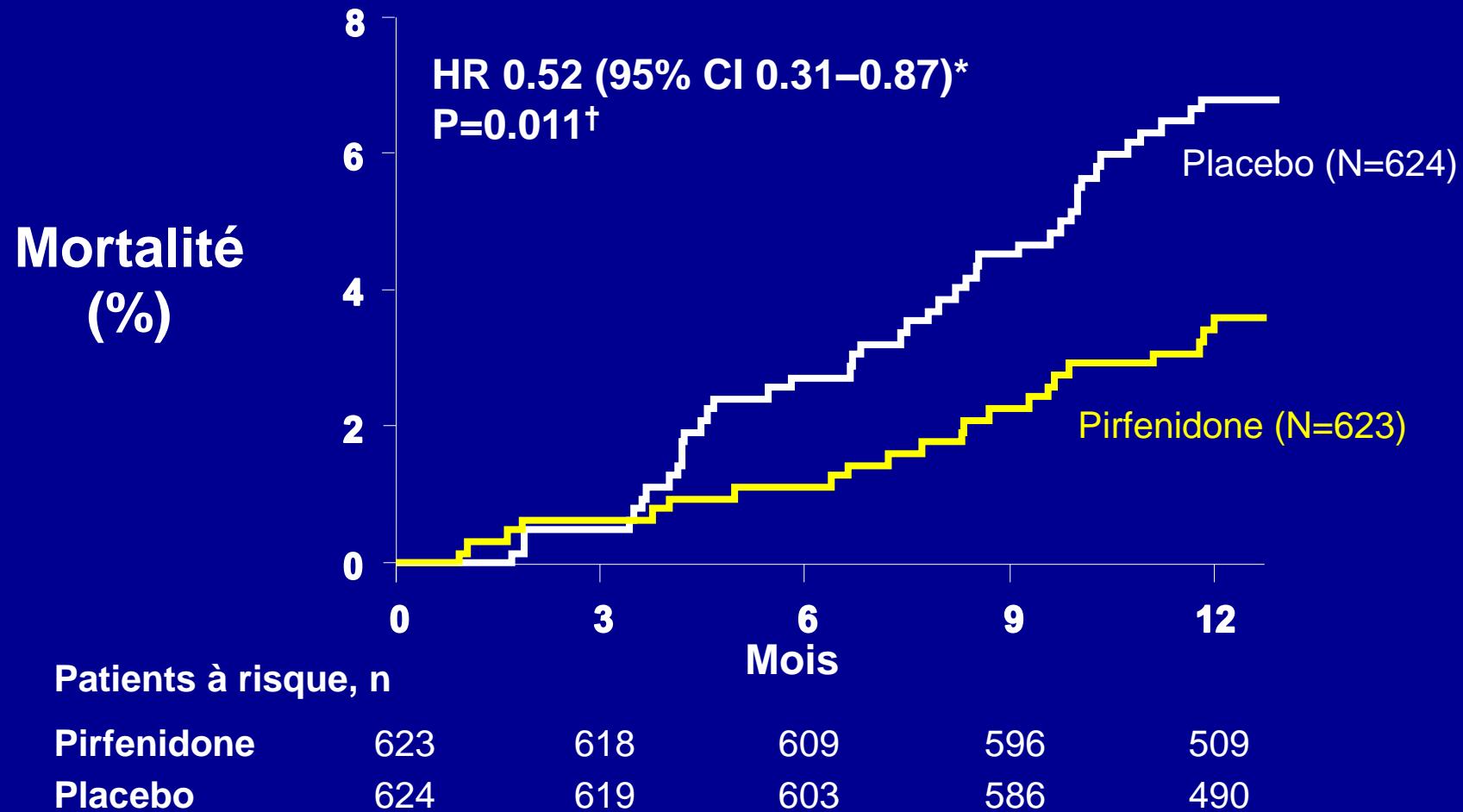
Talmadge E. King, Jr., M.D., Williamson Z. Bradford, M.D., Ph.D.,
Socorro Castro-Bernardini, M.D., Elizabeth A. Fagan, M.D.,
Ian Glaspole, M.B., B.S., Ph.D., Marilyn K. Glassberg, M.D., Eduard Gorina, M.D.,
Peter M. Hopkins, M.D., David Kardatzke, Ph.D., Lisa Lancaster, M.D.,
David J. Lederer, M.D., Steven D. Nathan, M.D., Carlos A. Pereira, M.D.,
Steven A. Sahn, M.D., Robert Sussman, M.D., Jeffrey J. Swigris, D.O.,
and Paul W. Noble, M.D., for the ASCEND Study Group*

King, NEJM 2014



Mortalité toutes causes (52e sem)

(Analyse poolée CAPACITY + ASCEND)

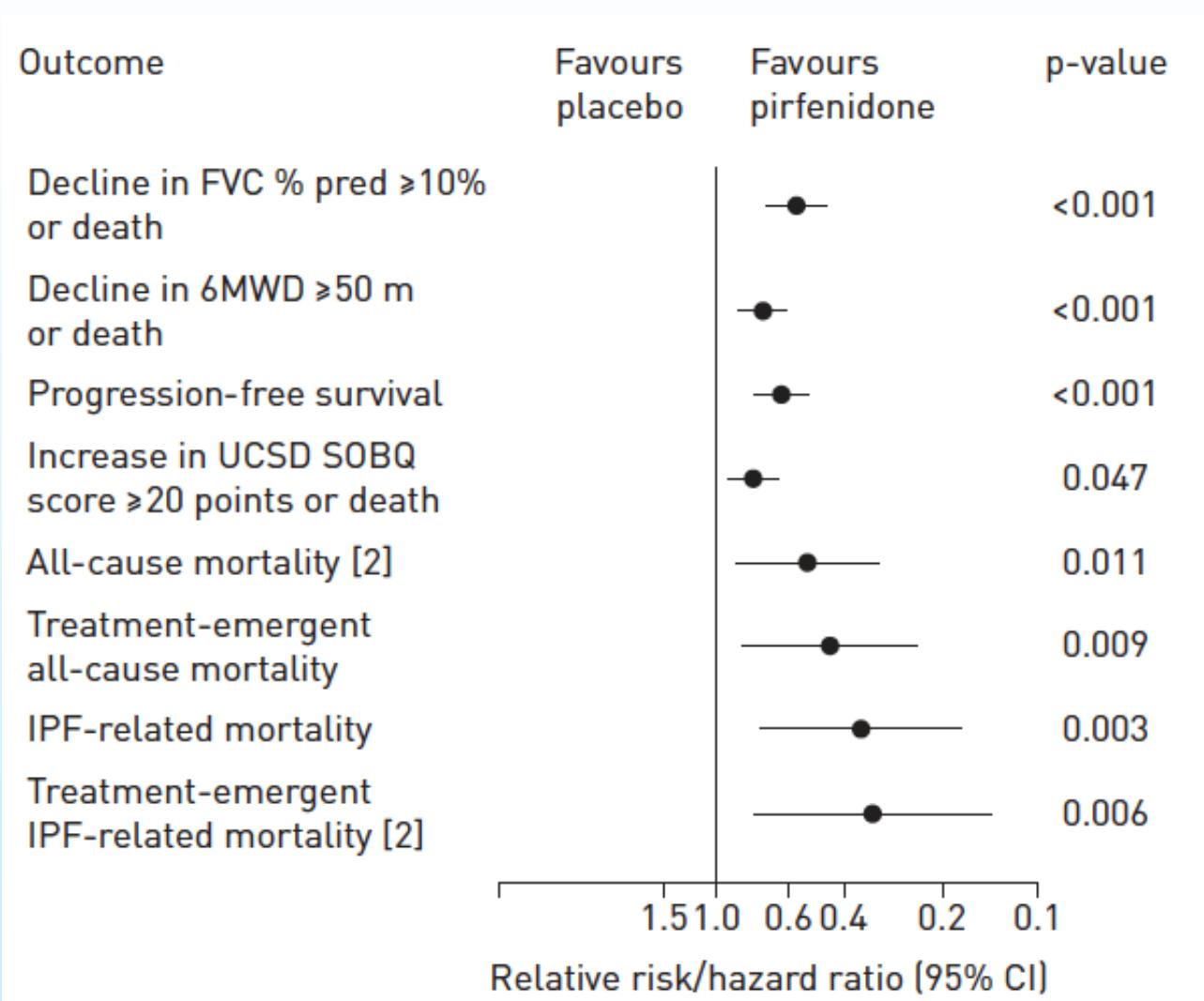


* Cox proportional hazards model

† Log-rank test

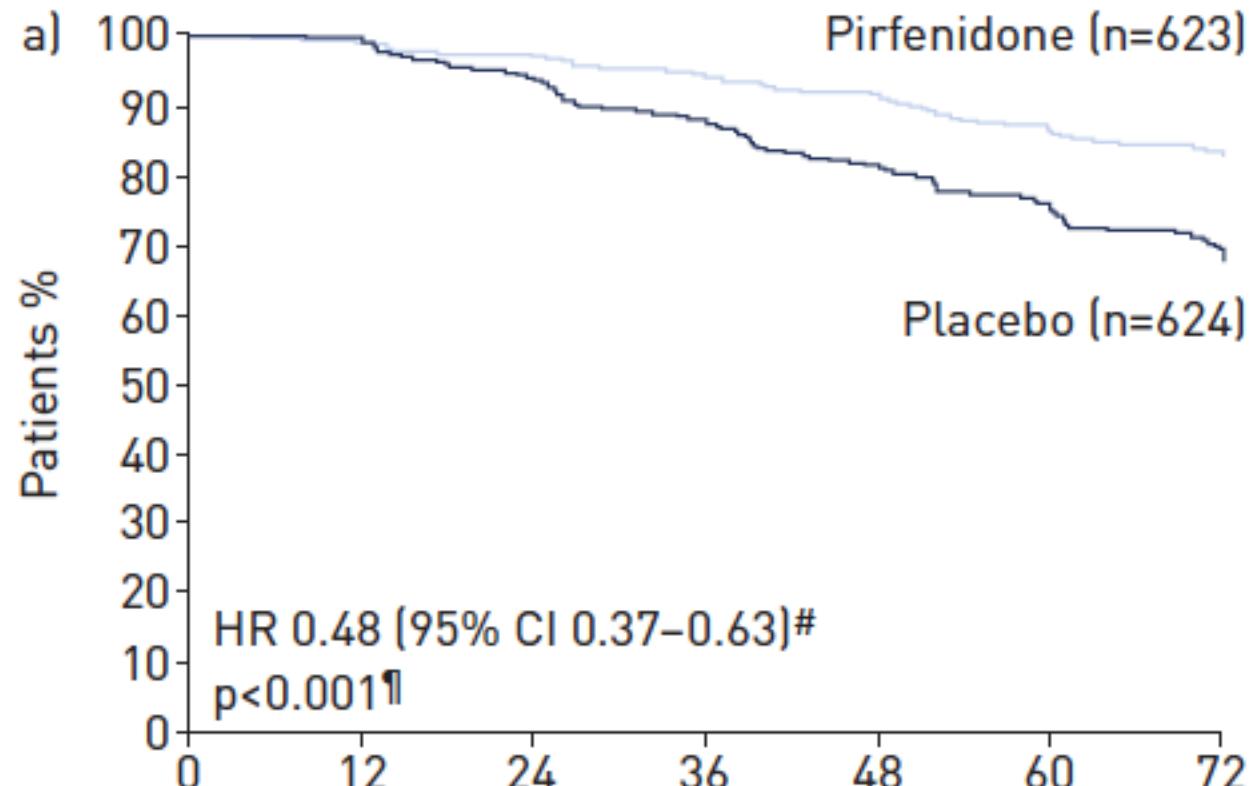
(Modifié à partir d'une diapositive de T.King)

Analyses poolées CAPACITY + ASCEND (N=1247)



Survie sans progression (décès ou déclin CVF \geq 10%)

Analyses poolées CAPACITY + ASCEND (N=1247)

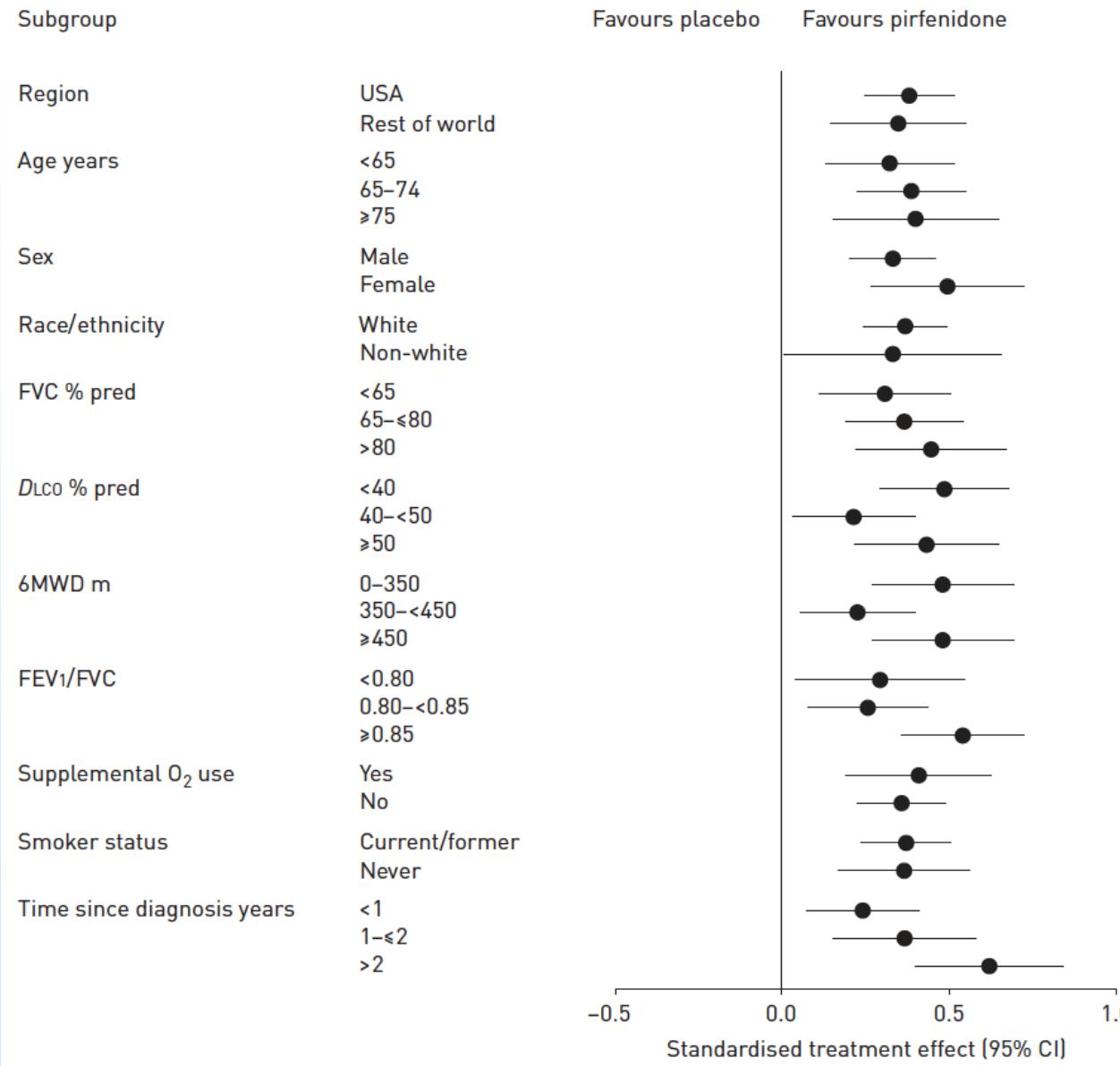


Patients at risk⁺

Week

Pirfenidone	618	612	591	561	540	287	188
Placebo	618	615	573	533	486	264	169

Déclin CVF \geq 10% - Analyses poolées CAPACITY + ASCEND (N=1247)



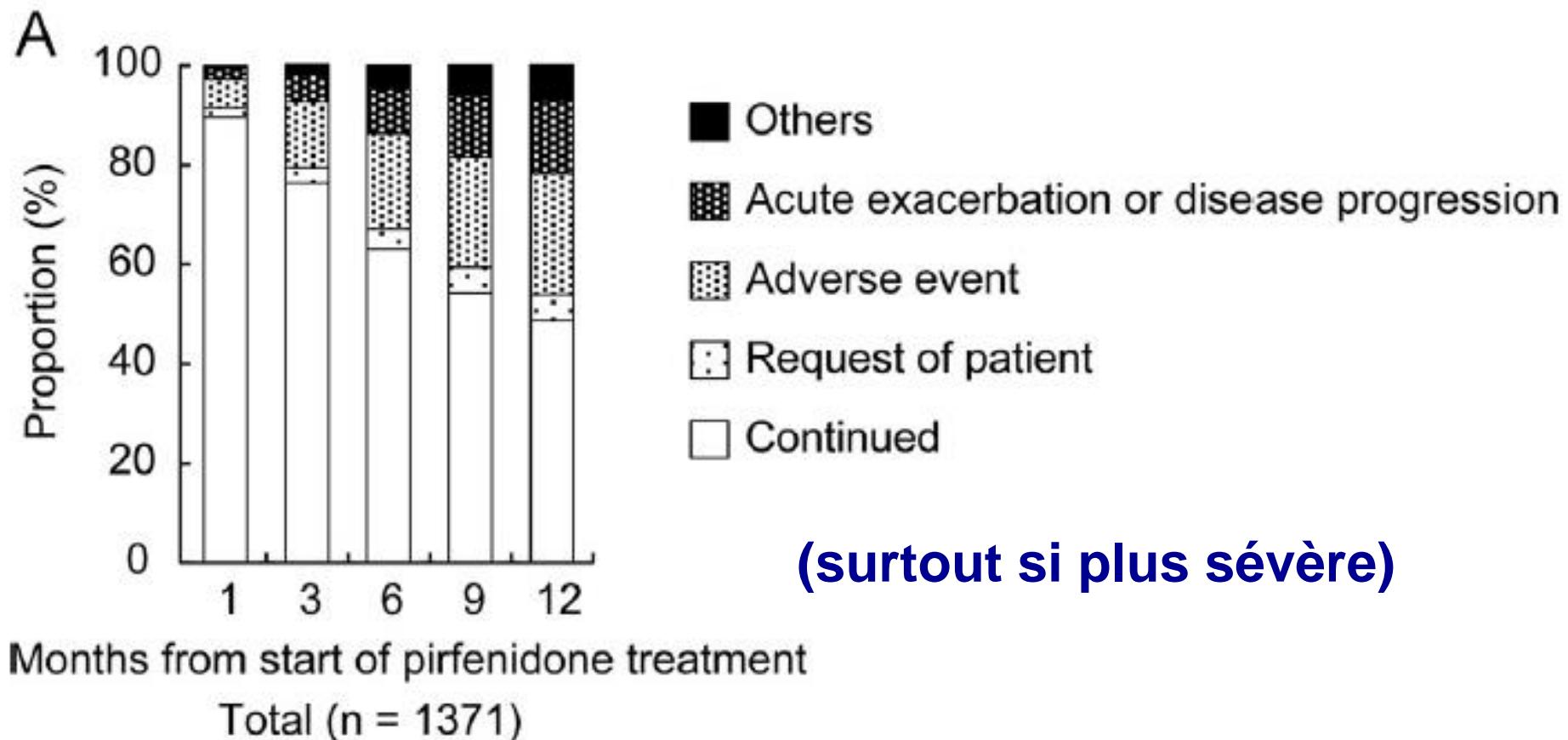
Tolérance en “vraie vie”

Série monocentrique allemande (Heidelberg)

Table 3. Follow-up course of the study population (n = 61)

Follow-up time on treatment, months	11±7
Termination of treatment	
Side effect	28 (46)
Death	12 (20)
Disease progression	7 (11)
Patient wish	5 (8)
Lung transplantation	2 (3)
Other	1 (2)
	1 (2)

Suivi post-marketing de la pirfenidone au Japon



(Taguchi, Respir Invest 2015)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 29, 2014

VOL. 370 NO. 22

Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Roland M. du Bois, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Arata Azuma, M.D., Ph.D., Kevin K. Brown, M.D., Ulrich Costabel, M.D., Vincent Cottin, M.D., Ph.D., Kevin R. Flaherty, M.D., David M. Hansell, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Dong Soon Kim, M.D., Martin Kolb, M.D., Ph.D., Andrew G. Nicholson, D.M., Paul W. Noble, M.D., Moisés Selman, M.D., Hiroyuki Taniguchi, M.D., Ph.D., Michèle Brun, M.Sc., Florence Le Mauff, M.Sc., Mannaïg Girard, M.Sc., Susanne Stowasser, M.D., Rozsa Schlenker-Herceg, M.D., Bernd Disse, M.D., Ph.D., and Harold R. Collard, M.D.,
for the INPULSIS Trial Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Nintedanib (formerly known as BIBF 1120) is an intracellular inhibitor that targets multiple tyrosine kinases. A phase 2 trial suggested that treatment with 150 mg of nintedanib twice daily reduced lung-function decline and acute exacerbations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

METHODS

We conducted two replicate 52-week, randomized, double-blind, phase 3 trials (INPULSIS-1 and INPULSIS-2) to evaluate the efficacy and safety of 150 mg of nintedanib twice daily as compared with placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. The primary end point was the annual rate of decline in forced vital capacity (FVC). Key secondary end points were the time to the first acute exacerbation and the change from baseline in the total score on the St. George's Respiratory Questionnaire, both assessed over a 52-week period.

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Richeldi at the National Institute for Health Research, Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, Mailpoint 813, LE75 E Level, South Academic Block, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Tremona Rd., Southampton SO16 6YD, United Kingdom, or at l.richeldi@soton.ac.uk.

*A complete list of investigators in the INPULSIS trials is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on May 18, 2014, at NEJM.org.

Nintedanib (BIBF 1120) : Inhibiteur de tyrosine kinases (n=12)

Anti-
angiogénique

Kinase	IC ₅₀ (nmol/L)*
VEGFR-1	34 ± 15
VEGFR-2	21 ± 13
VEGFR-2 (mouse)	13 ± 4
VEGFR-3	13 ± 10
FGFR-1	69 ± 70
FGFR-2	37 ± 2
FGFR-3	108 ± 41
FGFR-4	610 ± 117
PDGFR α	59 ± 71
PDGFR β	65 ± 7
Flt-3	26
Lck	16 ± 16
Lyn	195 ± 12
Src	156 ± 40

Nintedanib (BIBF 1120) : Inhibiteur de tyrosine kinases (n=12)

Kinase	IC ₅₀ (nmol/L)*
VEGFR-1	34 ± 15
VEGFR-2	21 ± 13
VEGFR-2 (mouse)	13 ± 4
VEGFR-3	13 ± 10
FGFR-1	69 ± 70
FGFR-2	37 ± 2
FGFR-3	108 ± 41
FGFR-4	610 ± 117
PDGFR α	59 ± 71
PDGFR β	65 ± 7
InsR	>4,000
IGF1R	>1,000
EGFR	>50,000
HER2	>50,000
CDK1	>10,000
CDK2	>10,000
CDK4	>10,000
Flt-3	26
Lck	16 ± 16
Lyn	195 ± 12
Src	156 ± 40
† Other kinases (n = 26)	>10,000

Controls DCs → Fibrosis

Wang, Transplantation 2005

Bantsimba-Malanda, AJRCCM 2010

Activated by Oxidant stress

Modol, Biochem Pharmacol 2011

CD40L induced PAI-1

J Am Soc Nephrol 2006

EMT in AEC

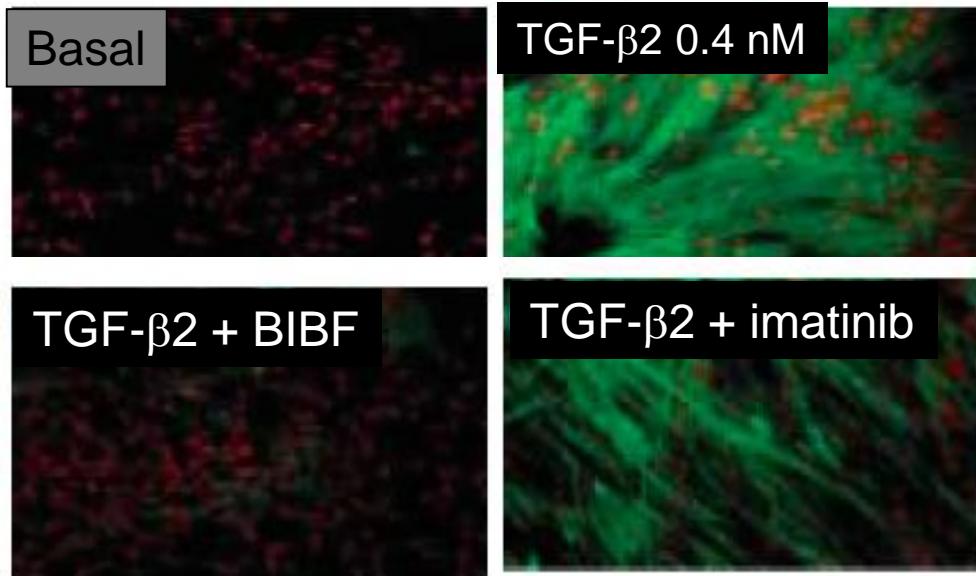
Tanjore, JBC 2011

Zhong, AJRCMB 2011

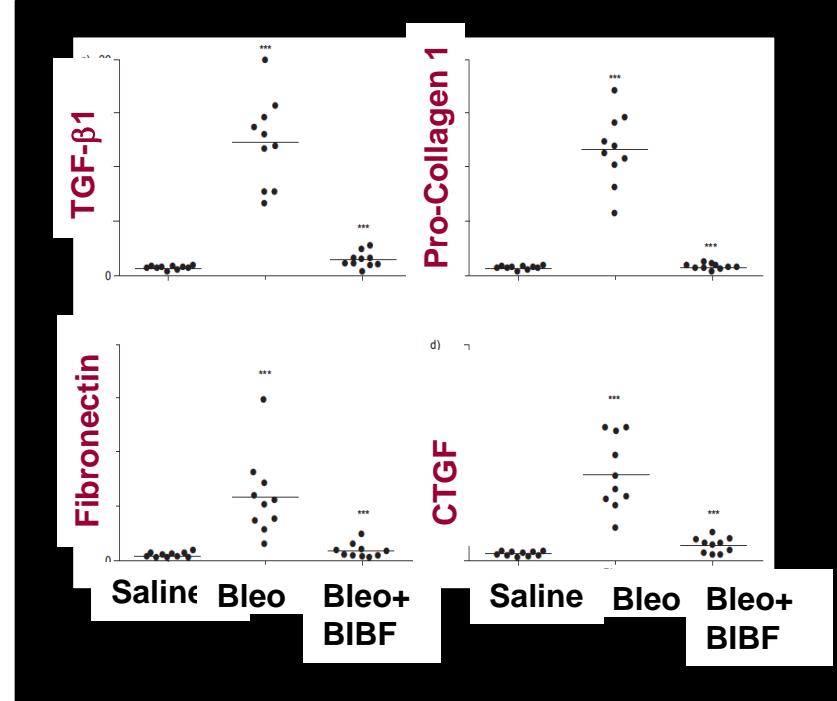
Hilberg, Cancer Res 2008

BIBF 1120 : résultats expérimentaux

Alpha-SMA in Primary Human Lung Fibroblasts



Inhibition of fibrosis in the Bleo model in rat



BIBF 1120 - nintedanib

In vitro

Inhibe l'effet du PDGF et du TGF- β sur les fibroblastes pulmonaires humains

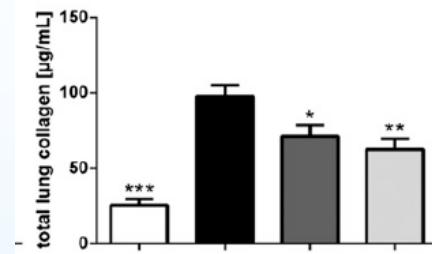
- prolifération

- expression α SMA

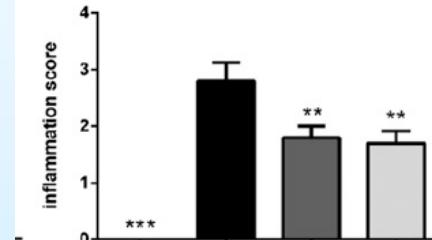
In vivo (souris)

*Inhibe la fibrose induite par la bléomycine et la silice (souris)
- effet anti-inflammatoire (IL-1 β)*

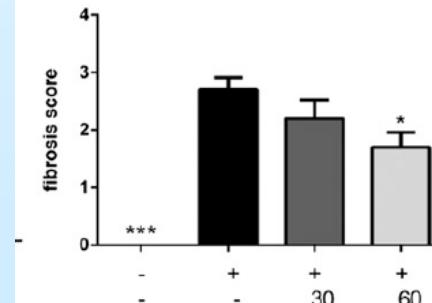
G



H

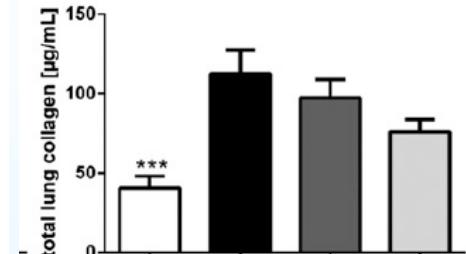


I

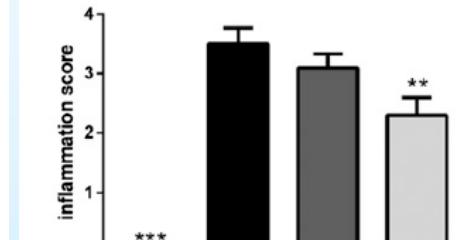


Bléomycine IN

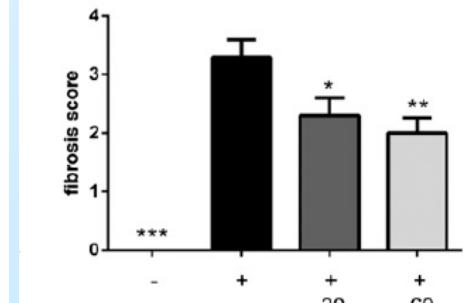
G



H



I



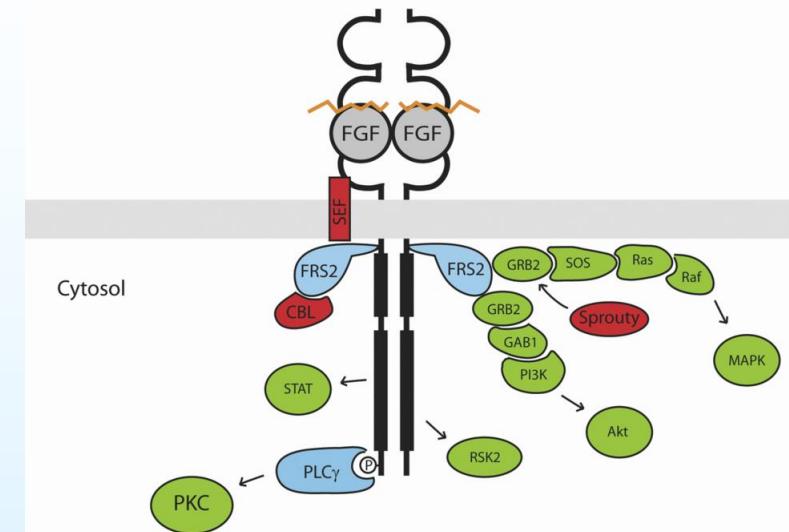
Préventif
(J1-J14)

Thérapeutique
(J7-J21)

The world of FGFs : 23 FGF, 7 FGFR isoforms

Ligand specificities of FGFR isoforms

FGFR isoform	Ligand specificity
FGFR1b	FGF1, -2, -3 and -10
FGFR1c	FGF1, -2, -4, -5 and -6
FGFR2b	FGF1, -3, -7, -10 and -22
FGFR2c	FGF1, -2, -4, -6, -9, -17 and -18
FGFR3b	FGF1 and -9
FGFR3c	FGF1, -2, -4, -8, -9, -17, -18 and -23
FGFR4	FGF1, -2, -4, -6, -8, -9, -16, -17, -18 and -19

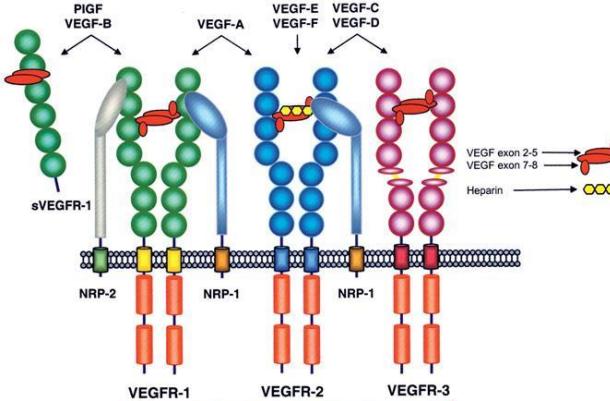


Eswarakumar, Cytokines Growth Factors Reviews, 2005

Wesche, Biochem J 2011

FGFs and Fibrosis

- FGF1, FGF2 (-/-) : decreased liver fibrosis
- FGFR4 (-/-) : increased liver fibrosis
- Exogenous FGF7, FGF10 (*FGFR2b*) : decreased lung fibrosis



VEGF in the lung : profibrotic ?

- In the Bleo model in mice :
 - AdVEGF limits PHT but increases fibrosis
 - Farkas, JCI 2009
 - Anti-VEGF gene therapy decreases fibrosis
 - Hamada, J Immunol 2005;
 - VEGFR-2 antagonist SU5416 decreases fibrosis
 - Ou, Int Immunopharmacol 2009
- But VEGF-A deletion in myeloid cells
 - Worsening of bleo-induced fibrosis in mice
 - Increased epithelial cell death
 - Increased myofibroblast invasion
 - Stockmann, PNAS 2010

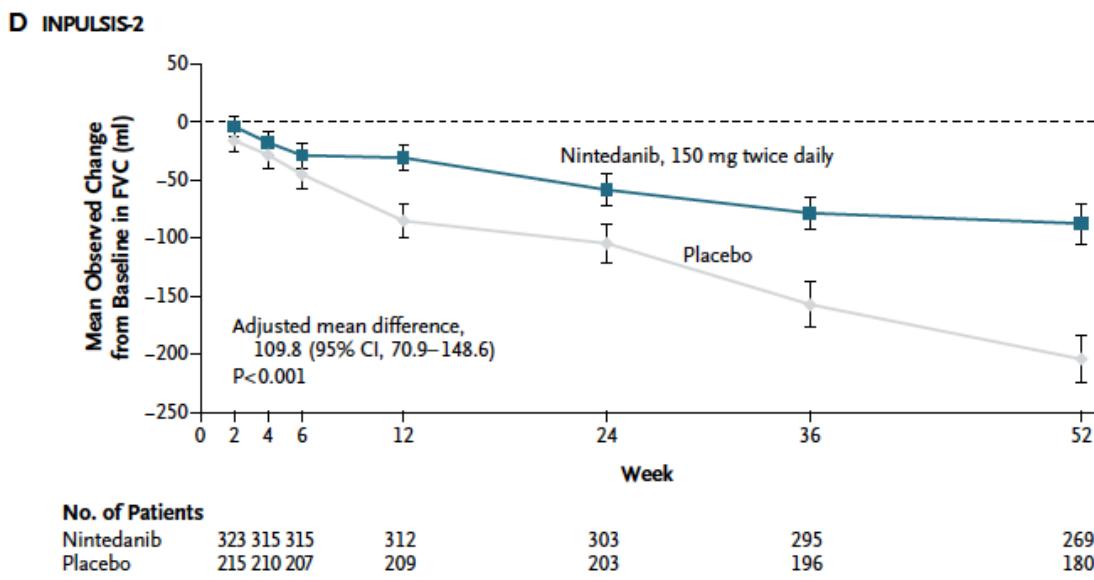
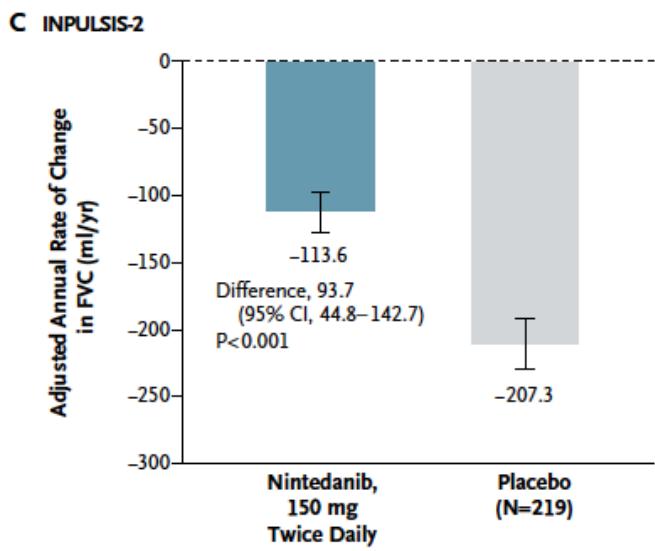
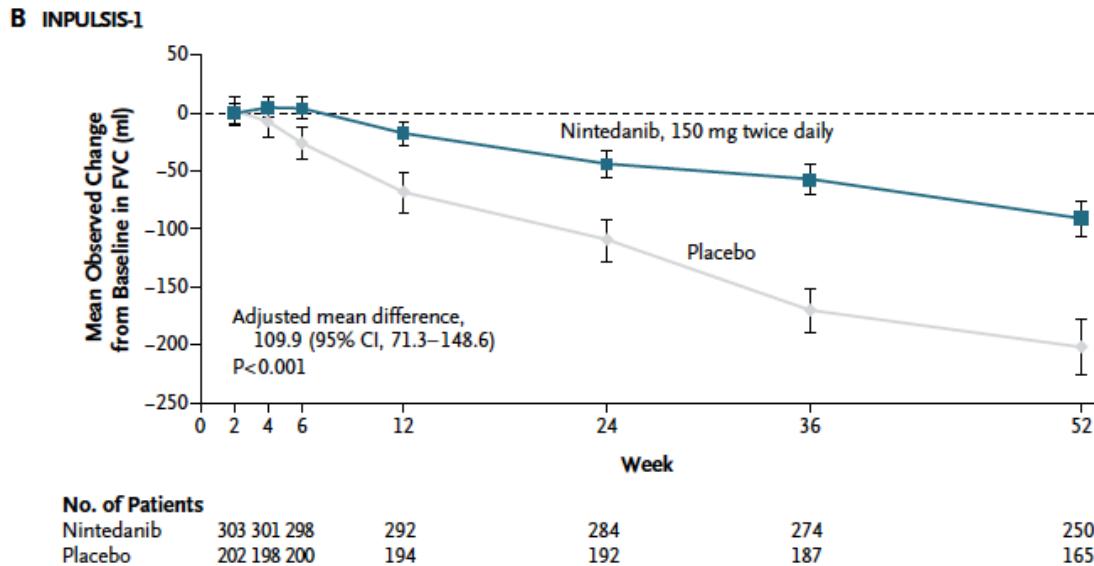
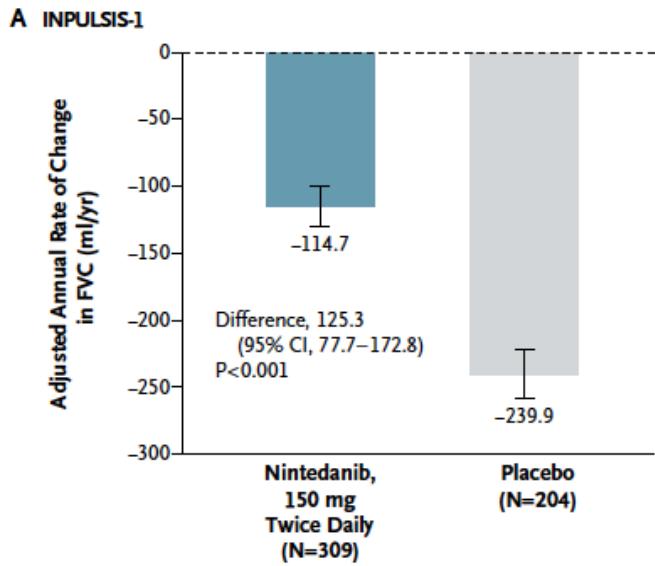
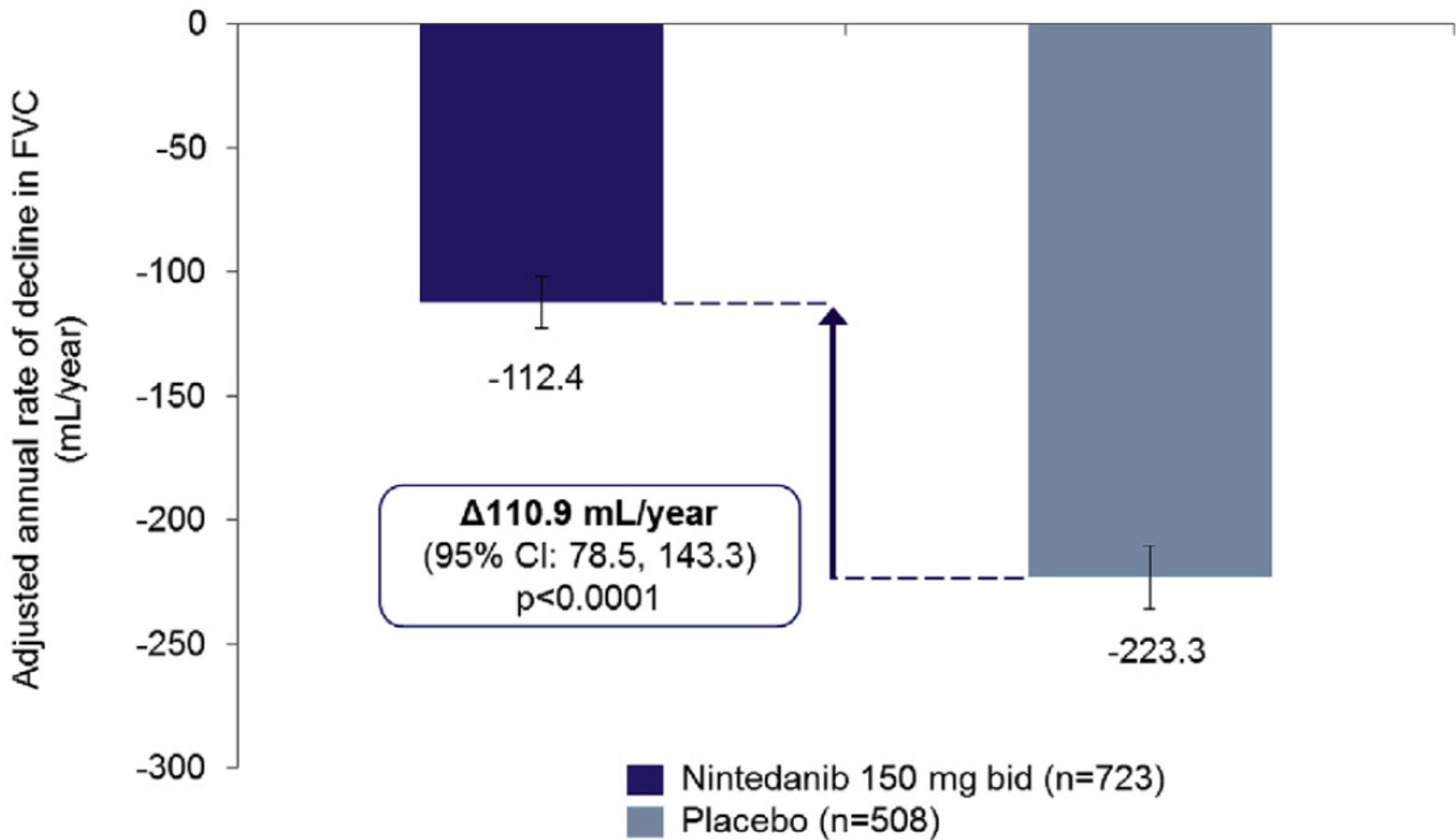


Figure 1. Annual Rate of Decline and Change from Baseline over Time in Forced Vital Capacity (FVC) in INPULSIS-1 and INPULSIS-2, According to Study Group.

Adapté de Richeldi, NEJM 2014

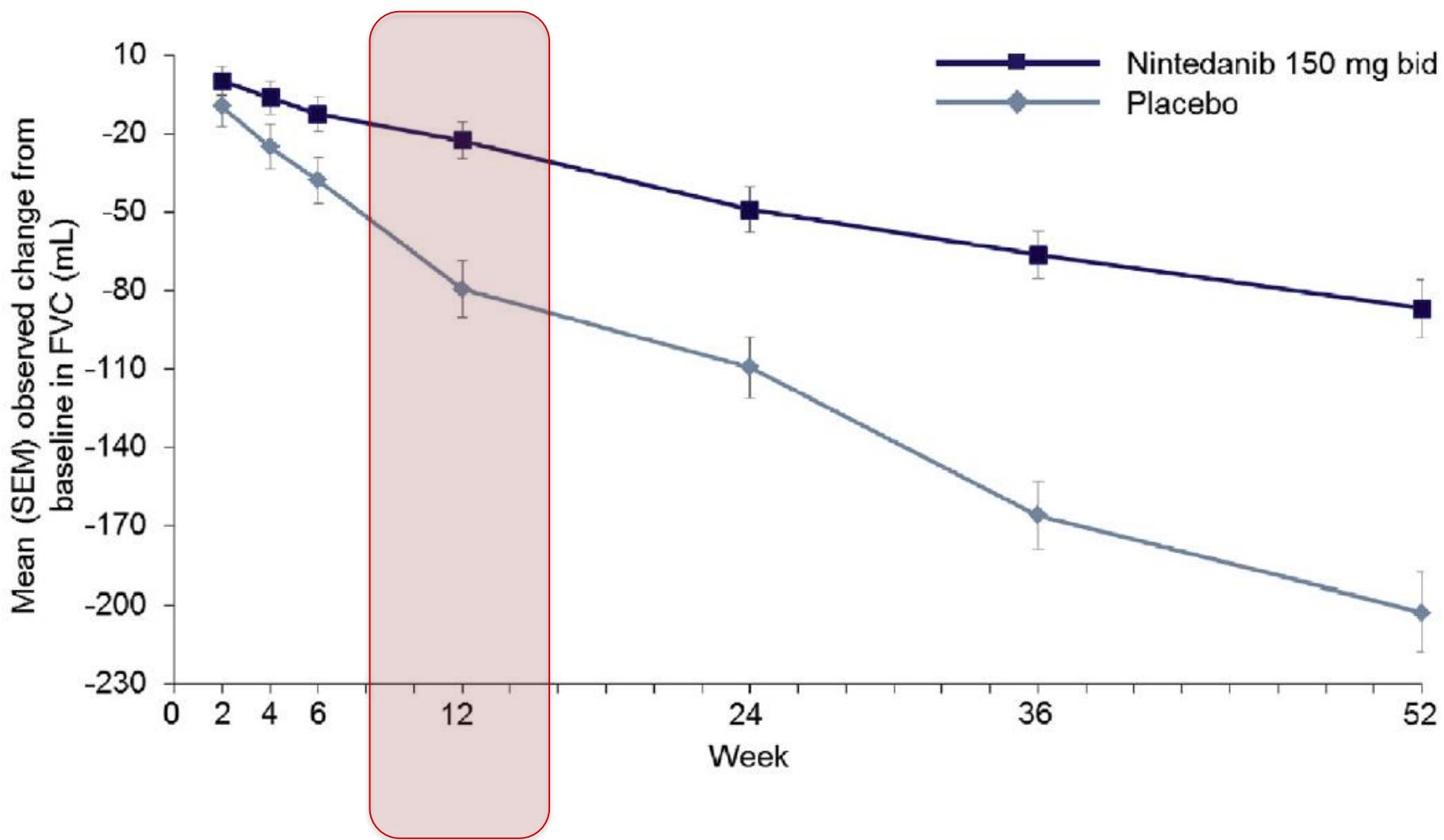
Déclin de la CVF

Analyse poolée TOMORROW et INPULSIS

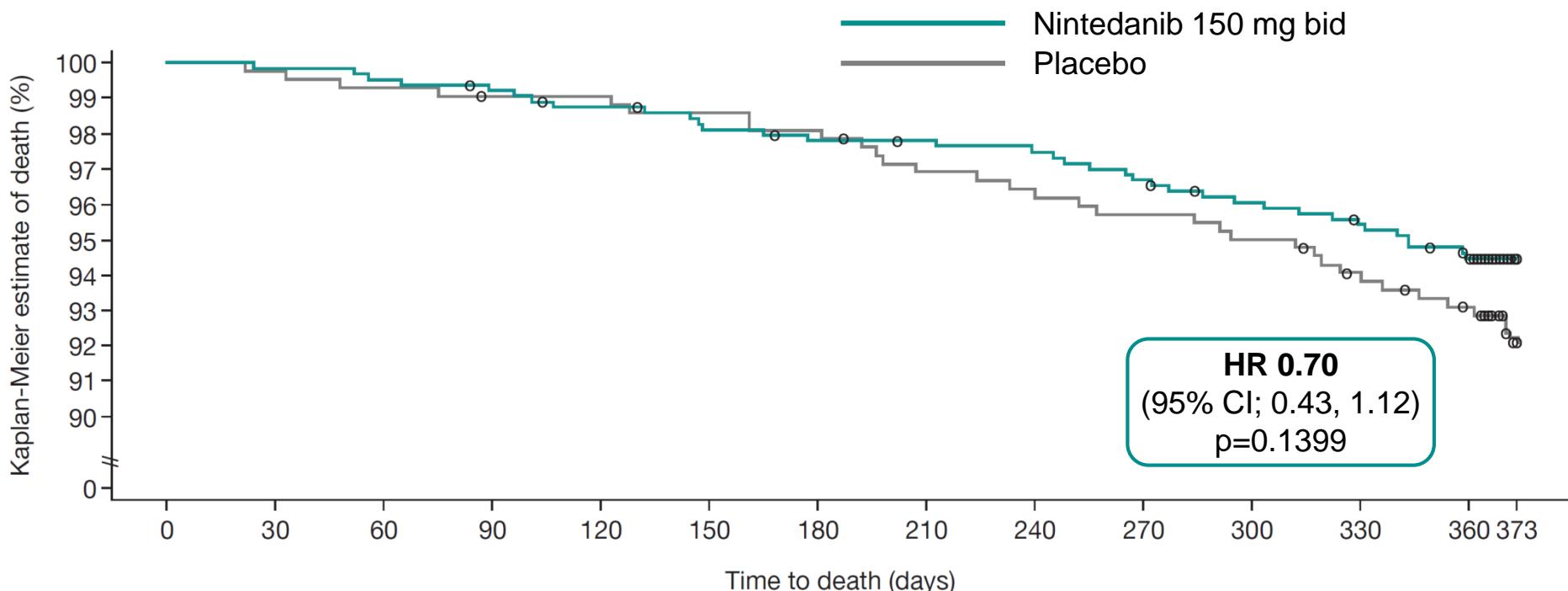


Déclin de la CVF

Analyse poolée *TOMORROW* et *INPULSIS*



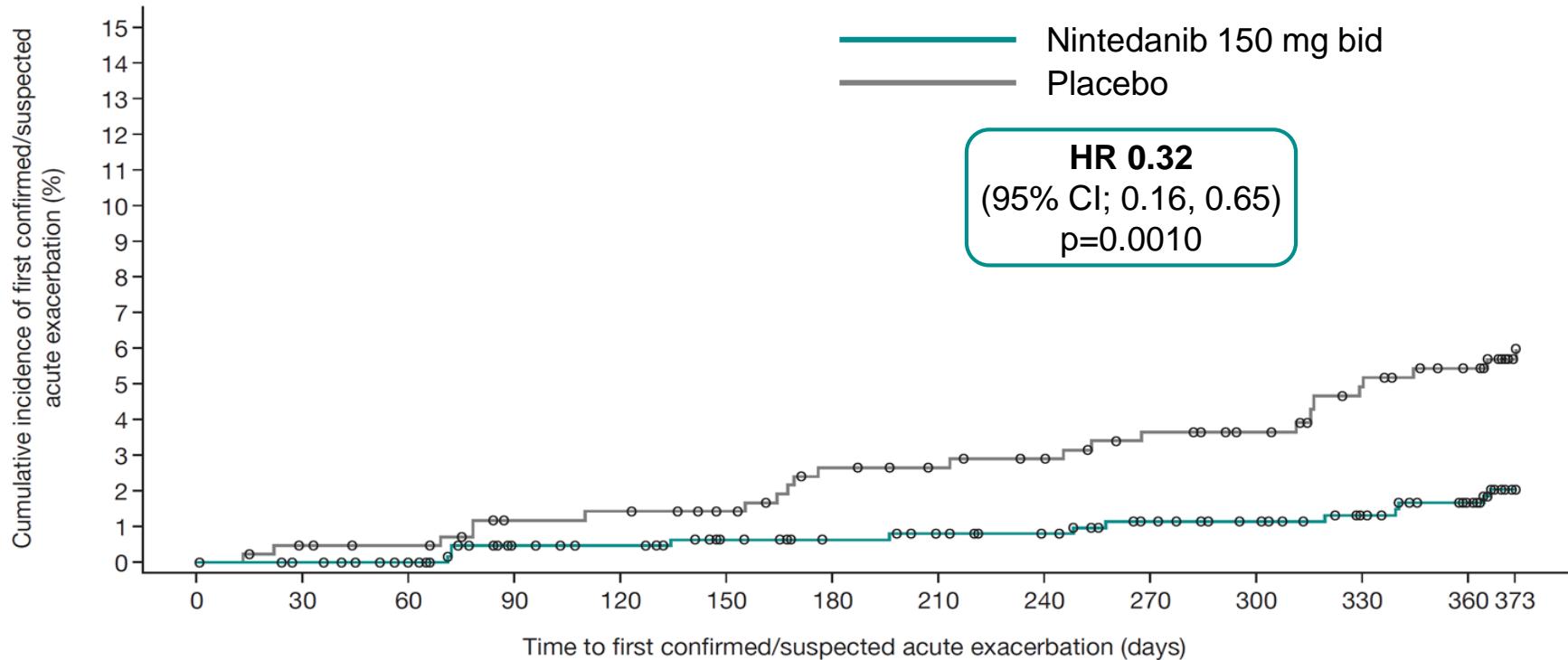
Mortalité toute cause (52 semaines) (données poolées)



No. of patients														
Nintedanib	638	637	635	632	628	623	620	619	617	612	606	601	591	532
Placebo	423	422	420	418	418	416	414	408	406	403	400	394	388	358

	Nintedanib 150 mg bid (n=638)	Placebo (n=423)
Patients who died, n (%)	35 (5.5)	33 (7.8)

Délai de survenue de la 1ère exacerbation (après adjudication-données poolées)

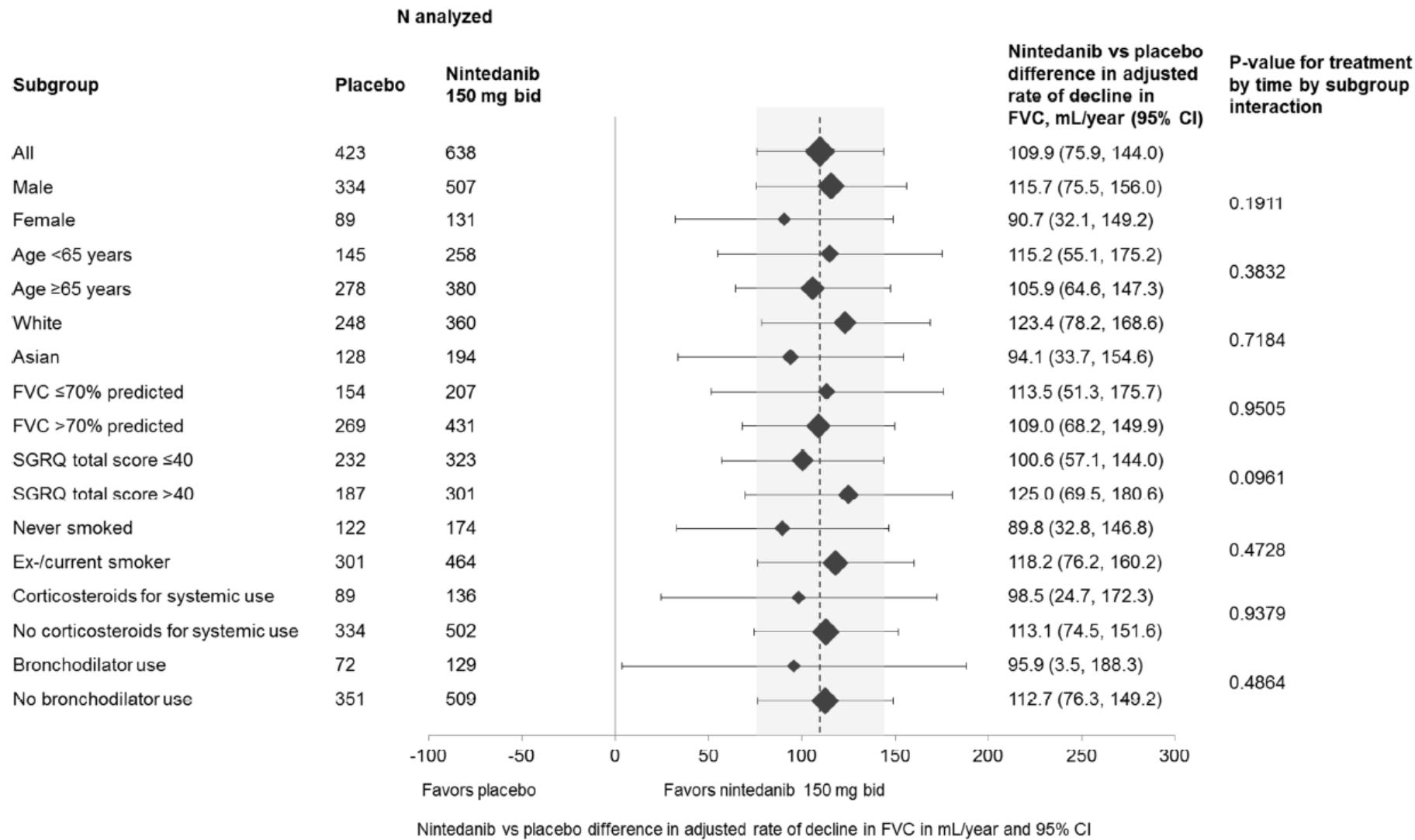


No. of patients

Nintedanib	638	634	629	613	610	602	597	593	589	580	572	563	548	503
Placebo	423	419	416	409	408	404	396	393	390	384	380	371	363	345

	Nintedanib 150 mg bid (n=638)	Placebo (n=423)
Patients with ≥ 1 acute exacerbation, n (%)	12 (1.9)	24 (5.7)

Déclin de la CVF (mL/an)

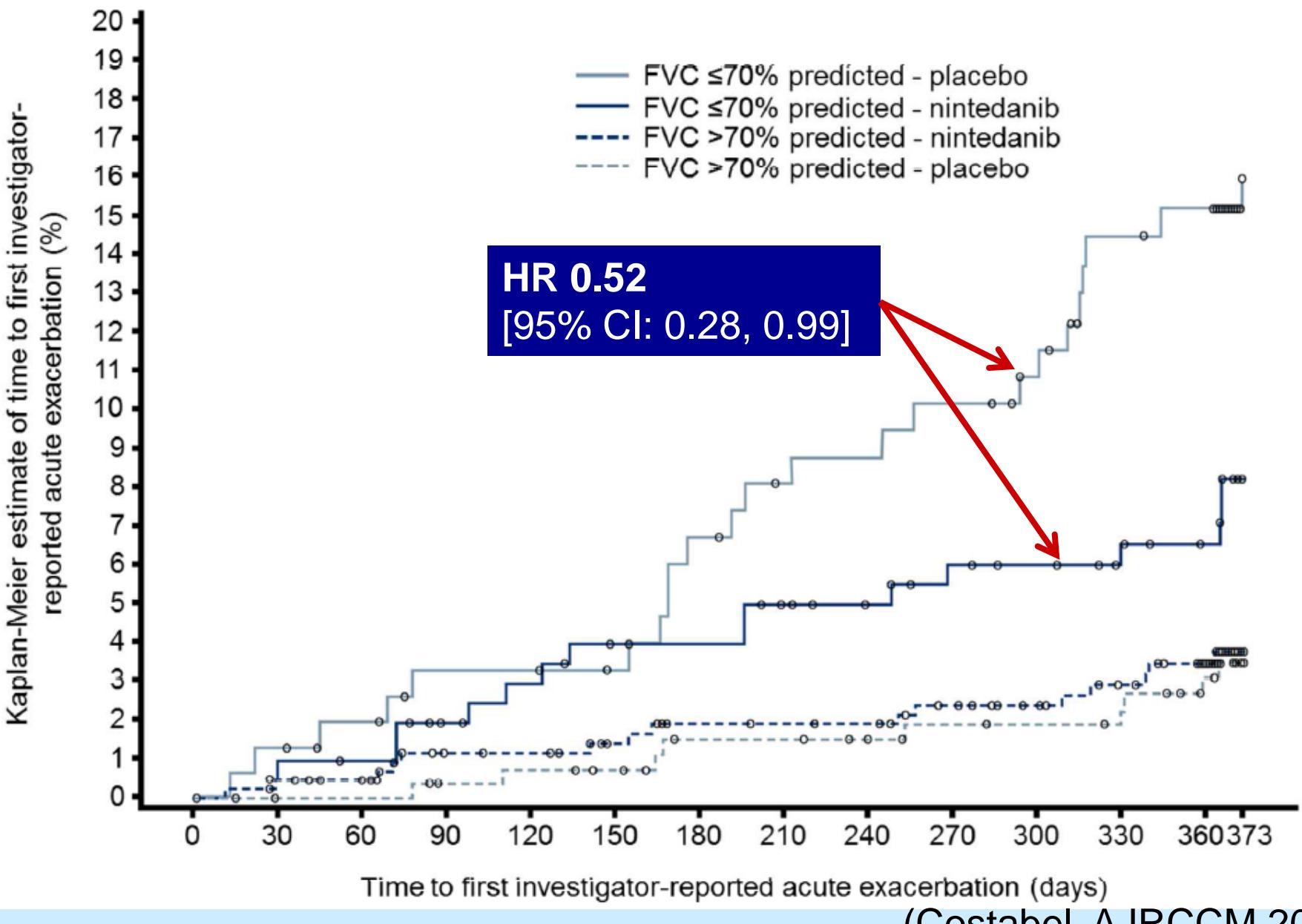


(Costabel, AJRCCM 2015)

Efficacité du nintédanib dans différents sous-groupes

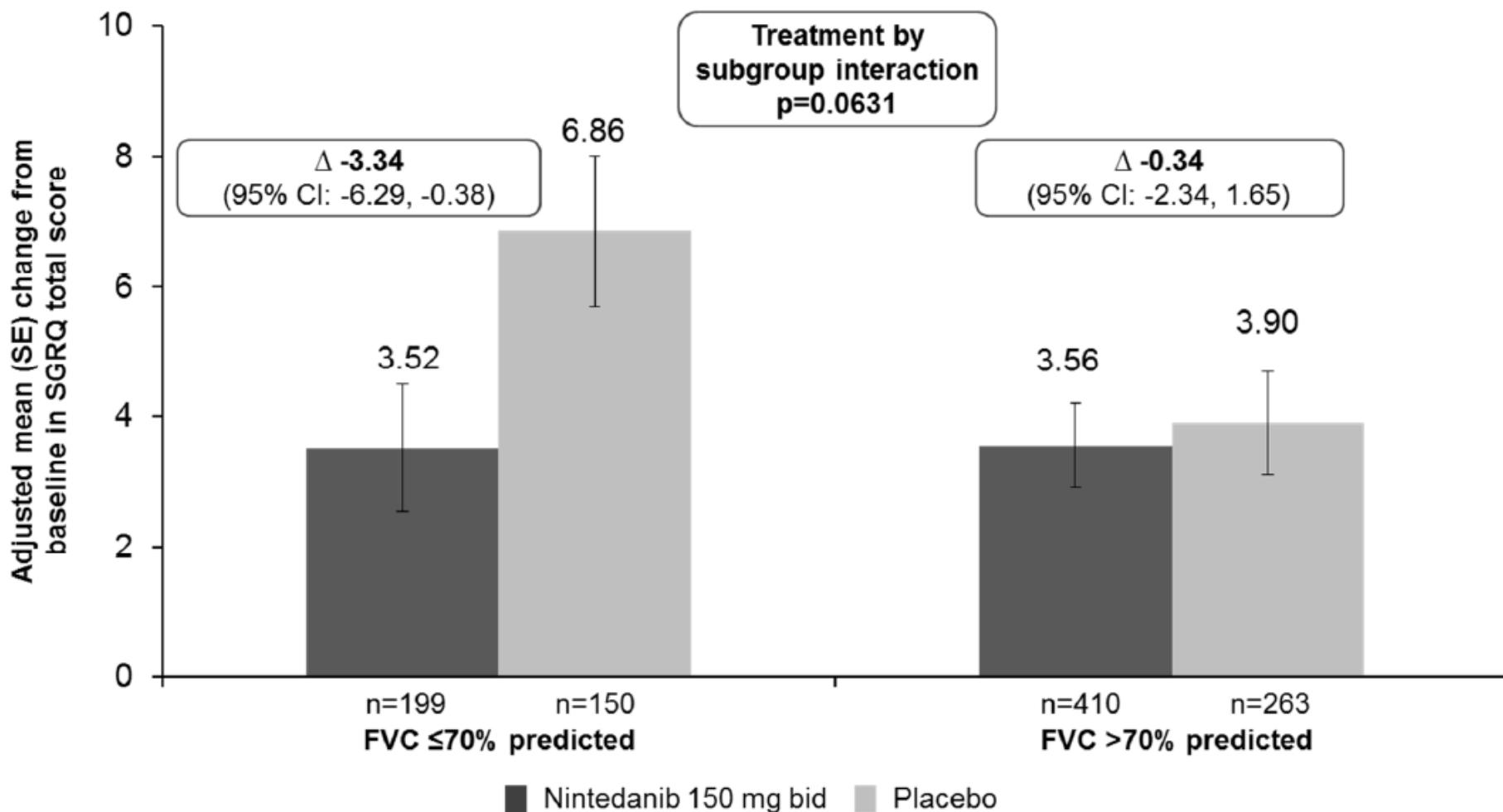
- $70\% < CVF > 70\%$
 - Costabel, AJRCCM 2015
- $90\% < CVF > 90\%$
- Présence/Absence d'emphysème
- Présence ou Absence de Rayon de miel
- PIC possible (TDM)
- Traitements associés : anti-acides, corticoïdes
 - Cottin, ICLAF 2014; Kolb, ATS 2015; Raghu, ATS 2015

Délai de survenue de la 1ère exacerbation (selon la CVF)

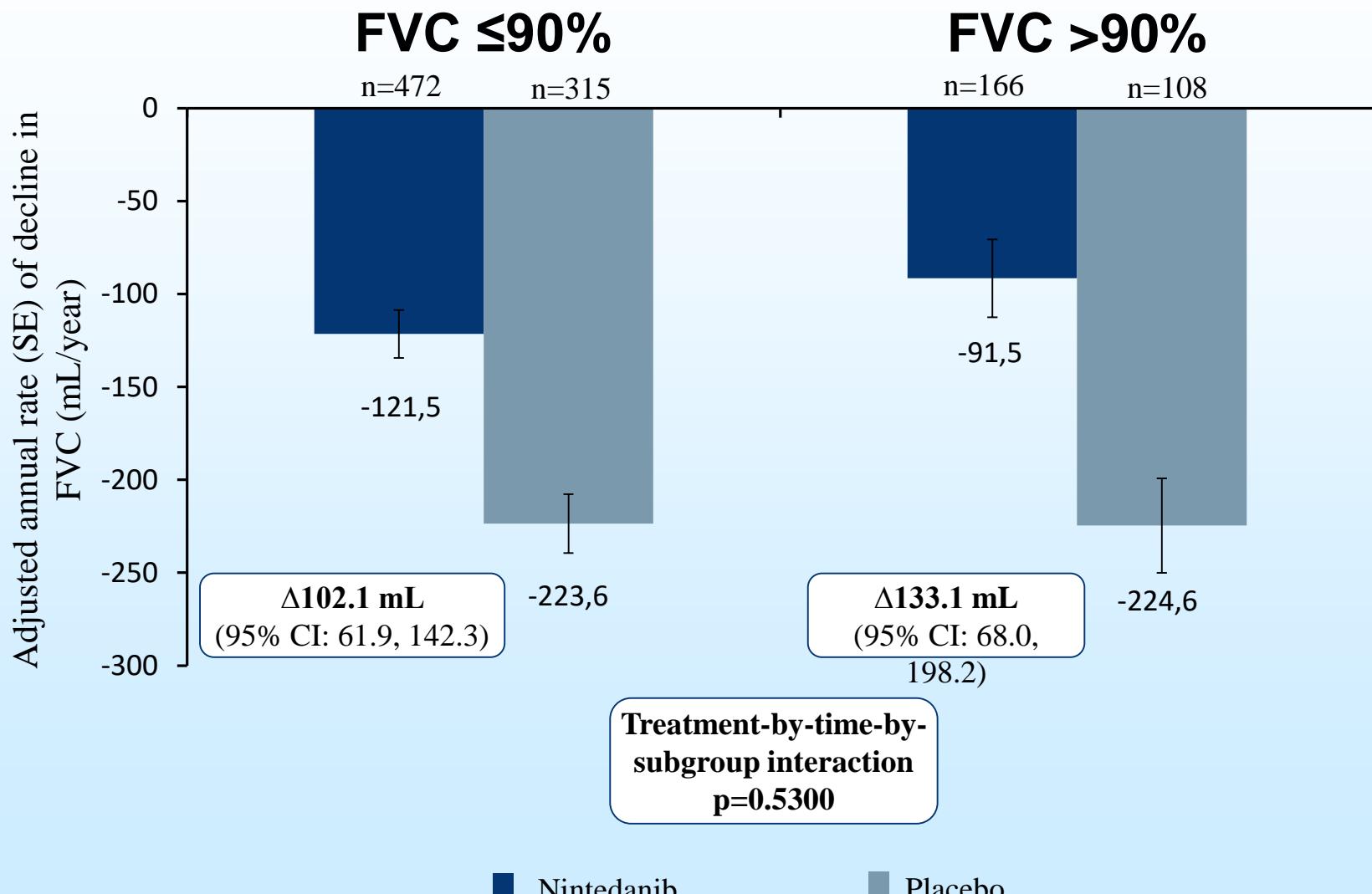


(Costabel, AJRCCM 2015)

Evolution du score de qualité de vie (selon la CVF)

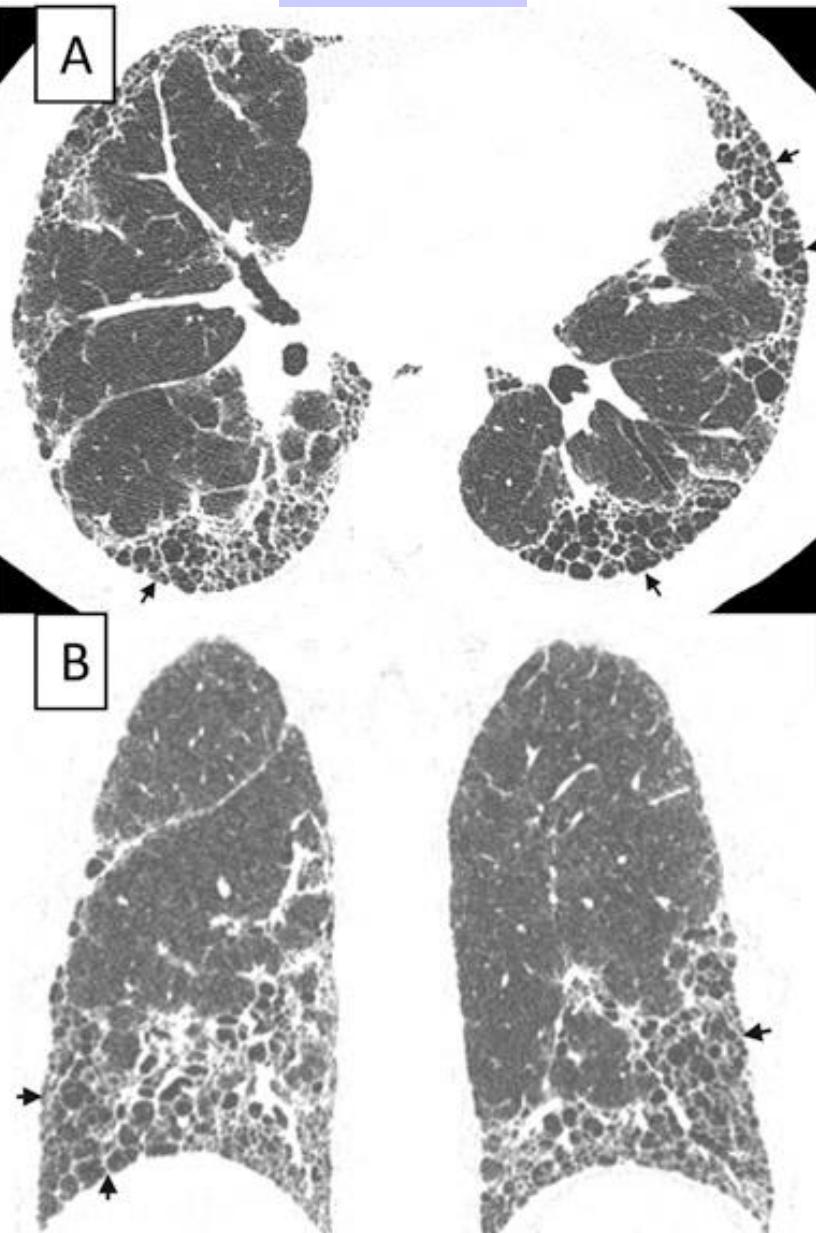


Efficacité dans les formes précoces ?

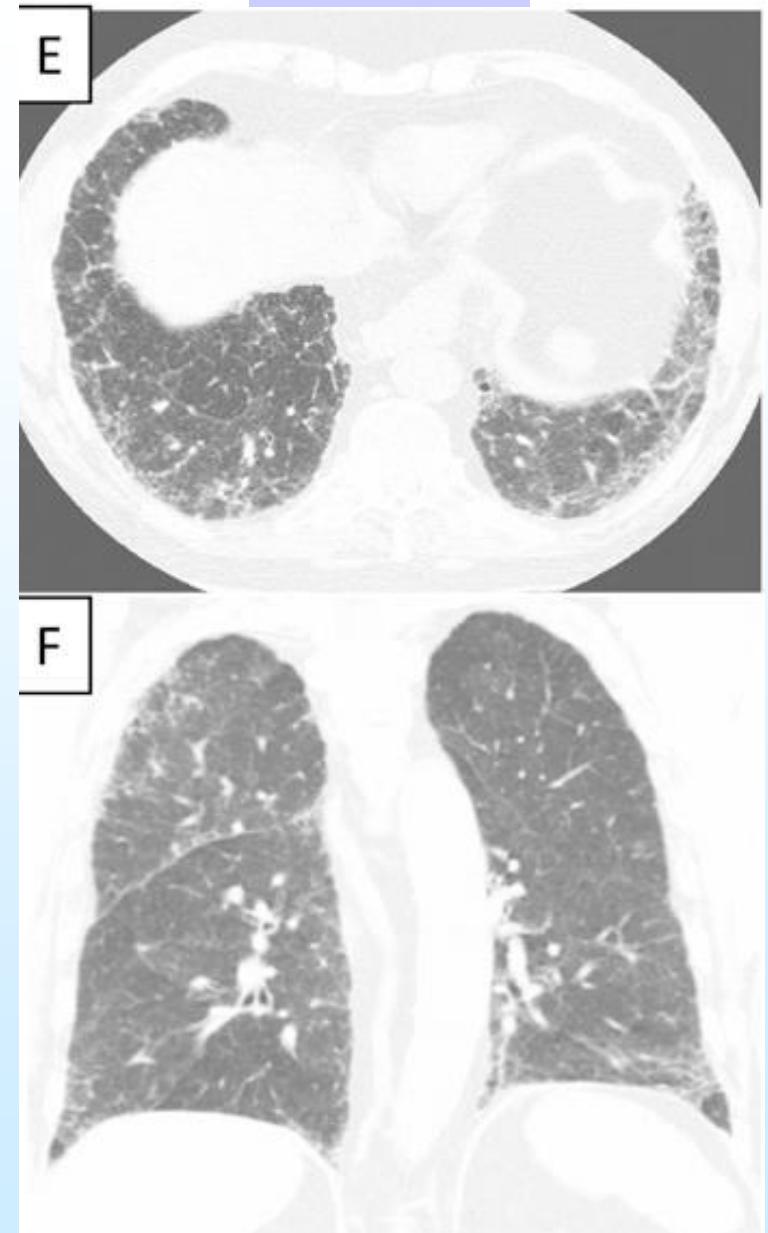


(Kolb, Thorax 2016)

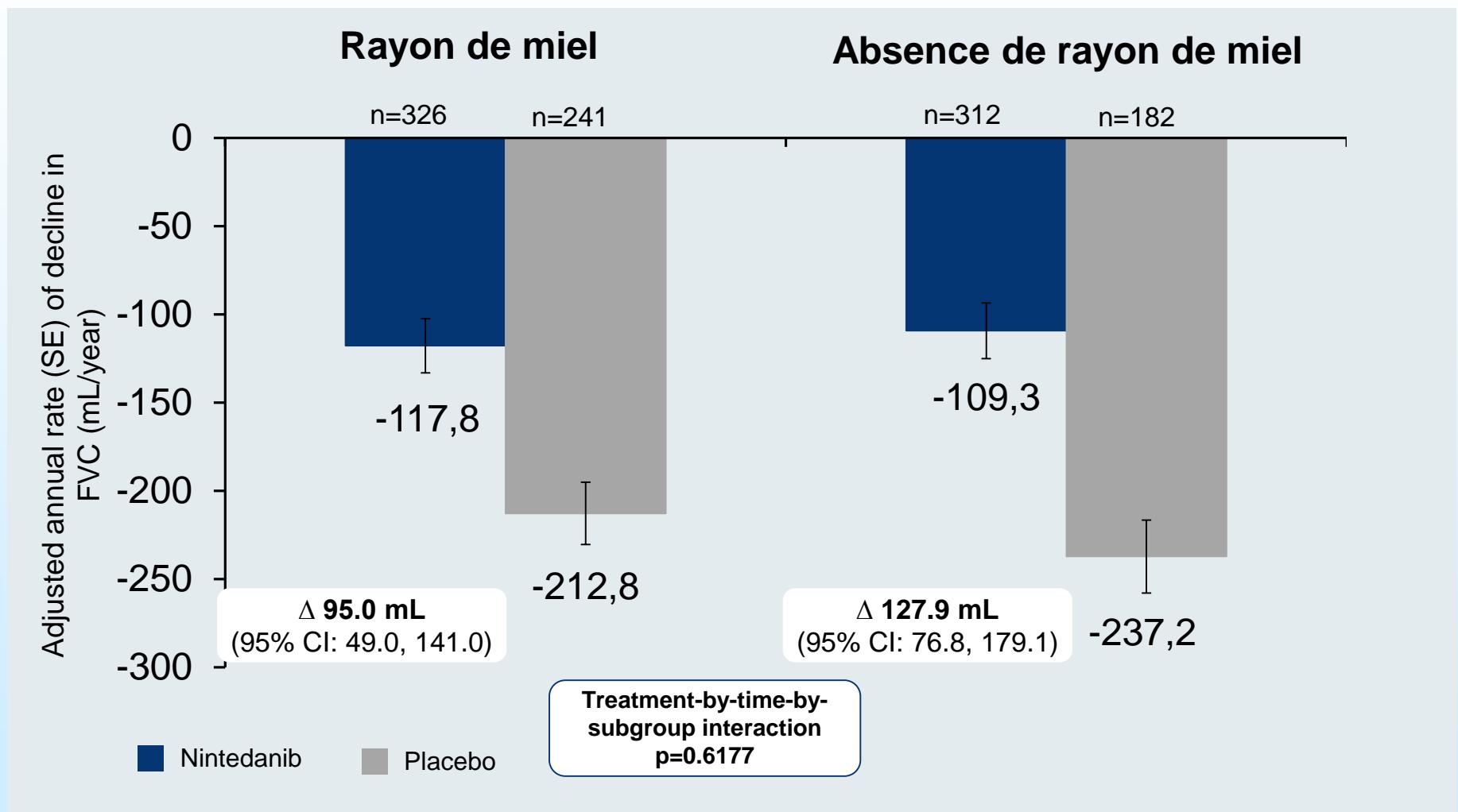
Certain



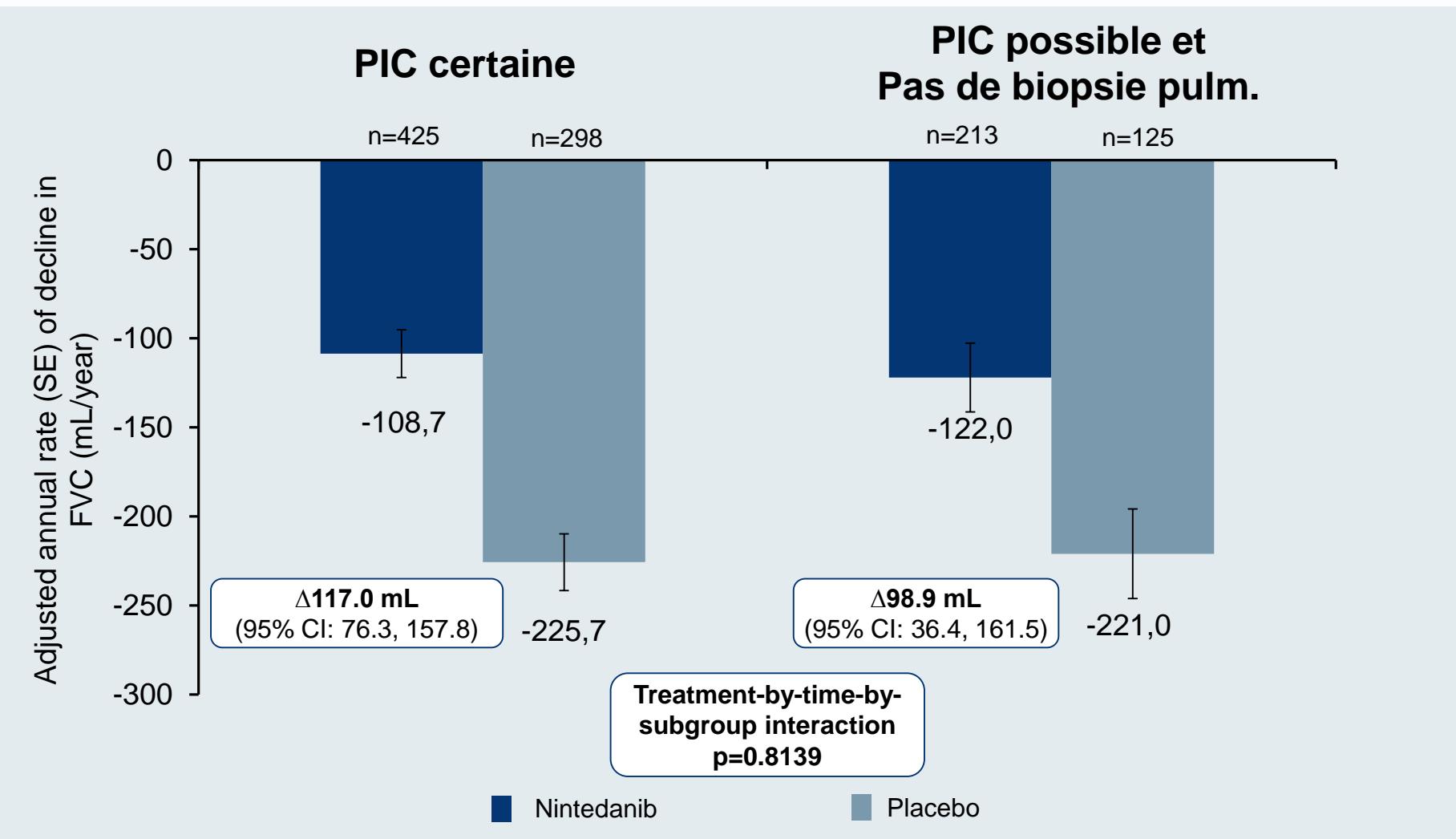
Possible



Déclin de la CVF en fonction de la présence de rayon de miel sur le scanner



Déclin de la CVF si PIC possible

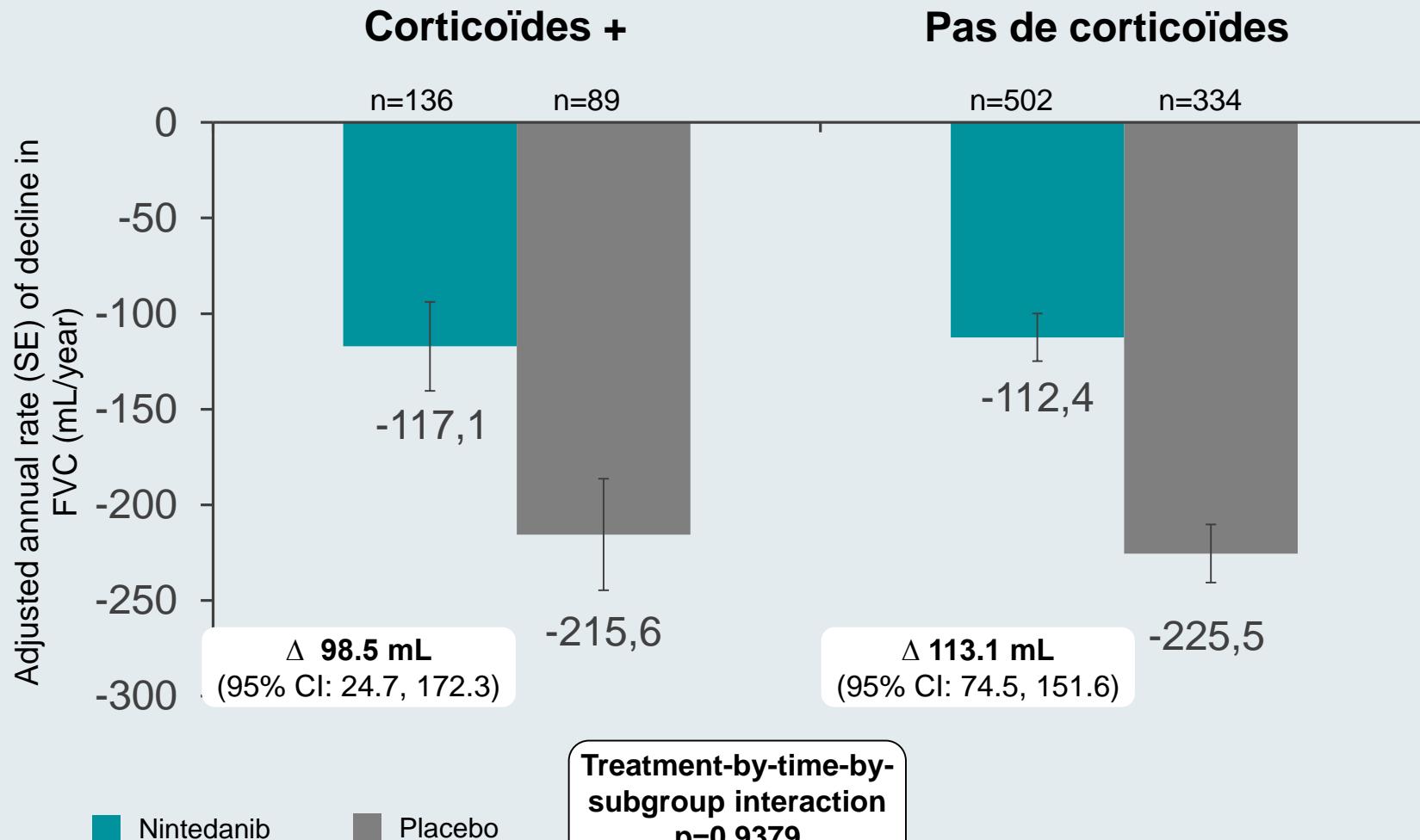


*And traction bronchiectasis.

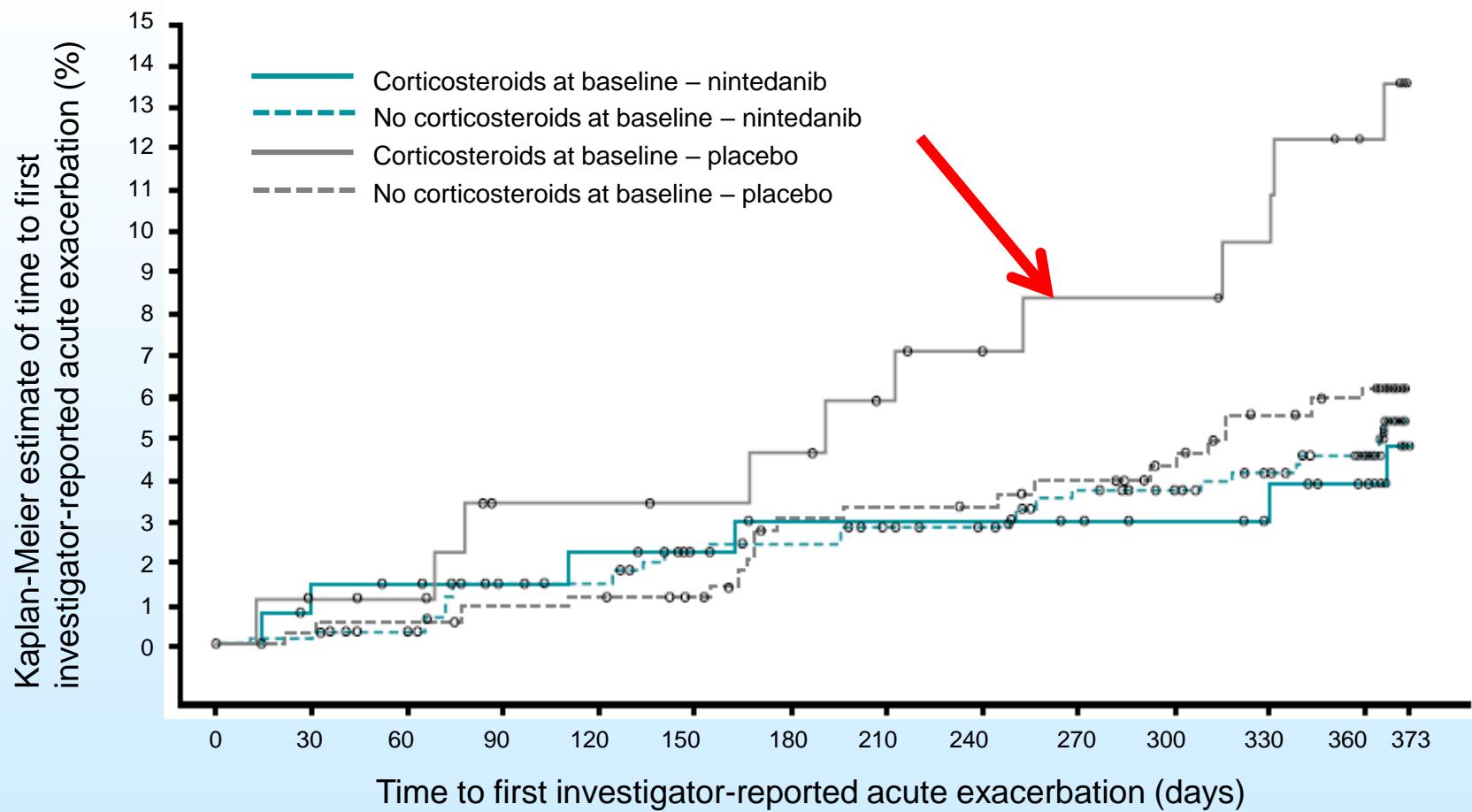
Déclin de la CVF en fonction de la corticothérapie à l'entrée dans l'étude

- L'association corticoïdes et immunosuppresseurs est déconseillée dans la FPI (essai PANTHER)
- Les corticoïdes seuls sont parfois utilisés pour contrôler la toux
- Dans les essais INPULSIS, l'utilisation de faibles doses de corticoïdes oraux était possible (Prednisone ≤ 15 mg/jour)
- L'effet de telles doses de corticoïdes n'est pas connue

Déclin de la CVF en fonction de la corticothérapie à l'entrée dans l'étude



Délai de survenue de la 1ère exacerbation en fonction de la prise de corticoïdes à l'entrée

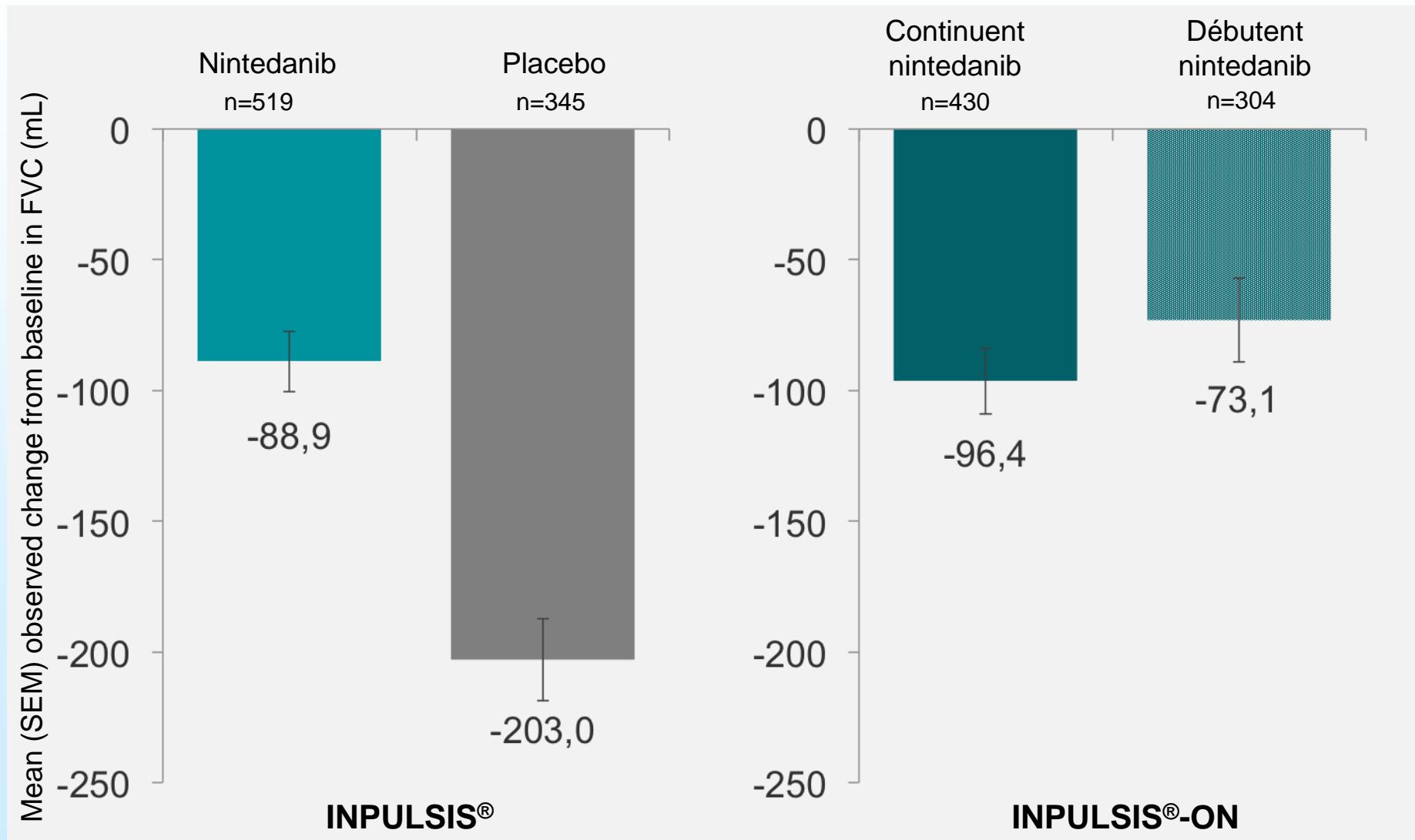


No. of patients

	Time to first investigator-reported acute exacerbation (days)													
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	373
Corticosteroids at baseline – nintedanib	136	133	131	129	128	125	122	122	122	120	118	116	111	102
No corticosteroids at baseline – nintedanib	502	499	496	480	477	470	467	462	458	450	444	437	426	390
Corticosteroids at baseline – placebo	89	87	86	81	81	80	79	76	74	72	72	70	66	64
No corticosteroids at baseline – placebo	334	332	329	327	326	323	314	313	312	309	304	297	293	277

Bénéfices à long terme ?

Déclin de la CVF à 52 sem dans INPULSIS® and et à 48 sem dans INPULSIS®-ON



Actualisation 2015 des Recommandations

TABLE 1 Comparison of recommendations in the 2015 and 2011 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) guidelines

Agent	2015 guideline	2011 guideline
New and revised recommendations		
Anticoagulation (warfarin)	Strong recommendation against use [#]	Conditional recommendation against use [¶]
Combination prednisone + azathioprine + N-acetylcysteine	Strong recommendation against use ⁺	Conditional recommendation against use ⁺
Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan)	Strong recommendation against use ⁺	Not addressed
Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor with one target	Strong recommendation against use [#]	Not addressed
Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor with multiple targets	Conditional recommendation for use [#]	Not addressed
Pirfenidone	Conditional recommendation for use [#]	Conditional recommendation against use [¶]
Dual endothelin receptor antagonists (macitentan, bosentan)	Conditional recommendation against use ⁺	Strong recommendation against use [#]
Phosphodiesterase-5 inhibitor (sildenafil)	Conditional recommendation against use [#]	Not addressed
Unchanged recommendations		
Antacid therapy	Conditional recommendation for use [¶]	Conditional recommendation for use [¶]
N-acetylcysteine monotherapy	Conditional recommendation against use ⁺	Conditional recommendation against use ⁺
Anti-pulmonary hypertension therapy for IPF-associated pulmonary hypertension	Reassessment of the previous recommendation was deferred	Conditional recommendation against use [¶]
Lung transplantation: single versus bilateral lung transplantation	Formulation of a recommendation for single versus bilateral lung transplantation was deferred	Not addressed

[#]: + + + -, moderate confidence in effect estimates; [¶]: + - - -, very low confidence in effect estimates; ⁺: + + - -, low confidence in effect estimates. Reproduced from [3] with permission from the publisher.

**ordonnance de médicaments,
de produits ou de prestations d'exception**

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)**

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif si s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

ASSURÉ(e) (à compléter si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif si s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

n° structure
(AM, PRATIC ou START)

à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant

conditions de prise en charge

maladie soins en rapport avec une ALD : oui non soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle date

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient suivant est conforme aux indications et aux conditions d'écriture et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé.
S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date signature du prescripteur

identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

n° structure
(AM, PRATIC ou START)

à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de livraison

Quiconque au rendu incomplet de fraude ou de fausse déclaration est passible de peines légales financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-3 et L. 163-1-14 du Code de la sécurité sociale).
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

- Médicaments d'exception
- Remboursement 15%
- Nécessité 100% ALD
- Surveillance Bilan Hépatique/mois 6 mois puis /3 mois
- Loperamide systématique si nintedanib
- IPP si pirfenidone
- Prévenir des effets indésirables
- Possibilité réduction de dose

Deux médicaments efficaces dans la FPI...Comment choisir ?

.Tabac
.Interactions

3gel x3/j

Digestif
Cutané

UIP
certaine

Survie

Toléra-
nce

CVF

UIP
possible
?

Exacer-
bations

Toléra-
nce

CVF

Précautions :
-Anticoagulants
-Double
antiaggrégation

1gel x2/j

Digestif

Pirfenidone

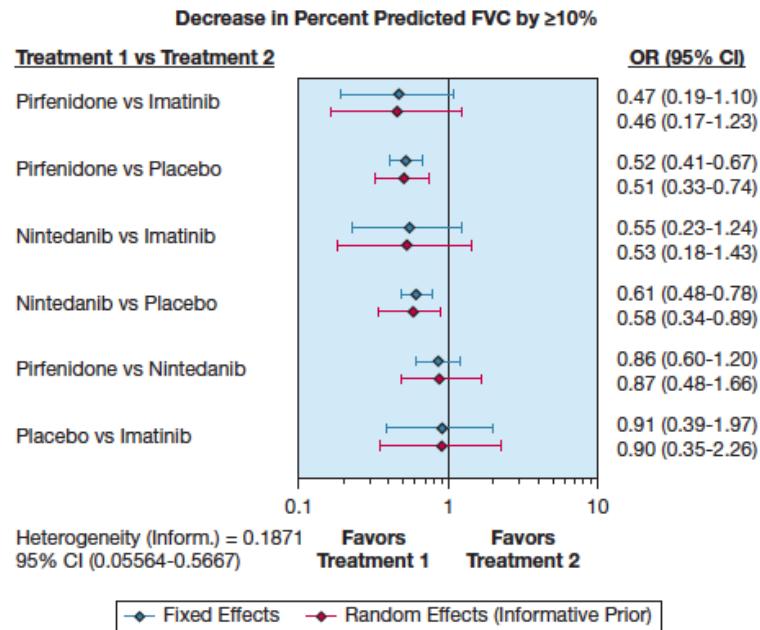
Populations
différentes

Nintedanib

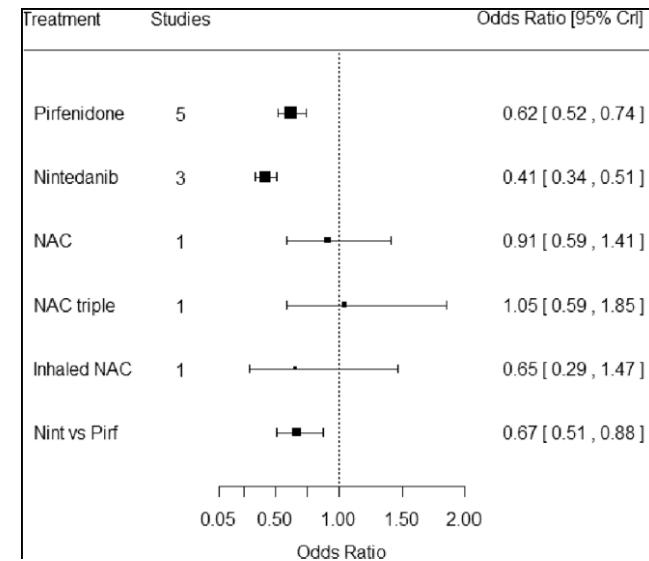


Comparaison des deux traitements ?

“Network meta-analysis”



Canestaro, Chest 2016



Loveman, BMC Pulm Med 2015

Mortalité

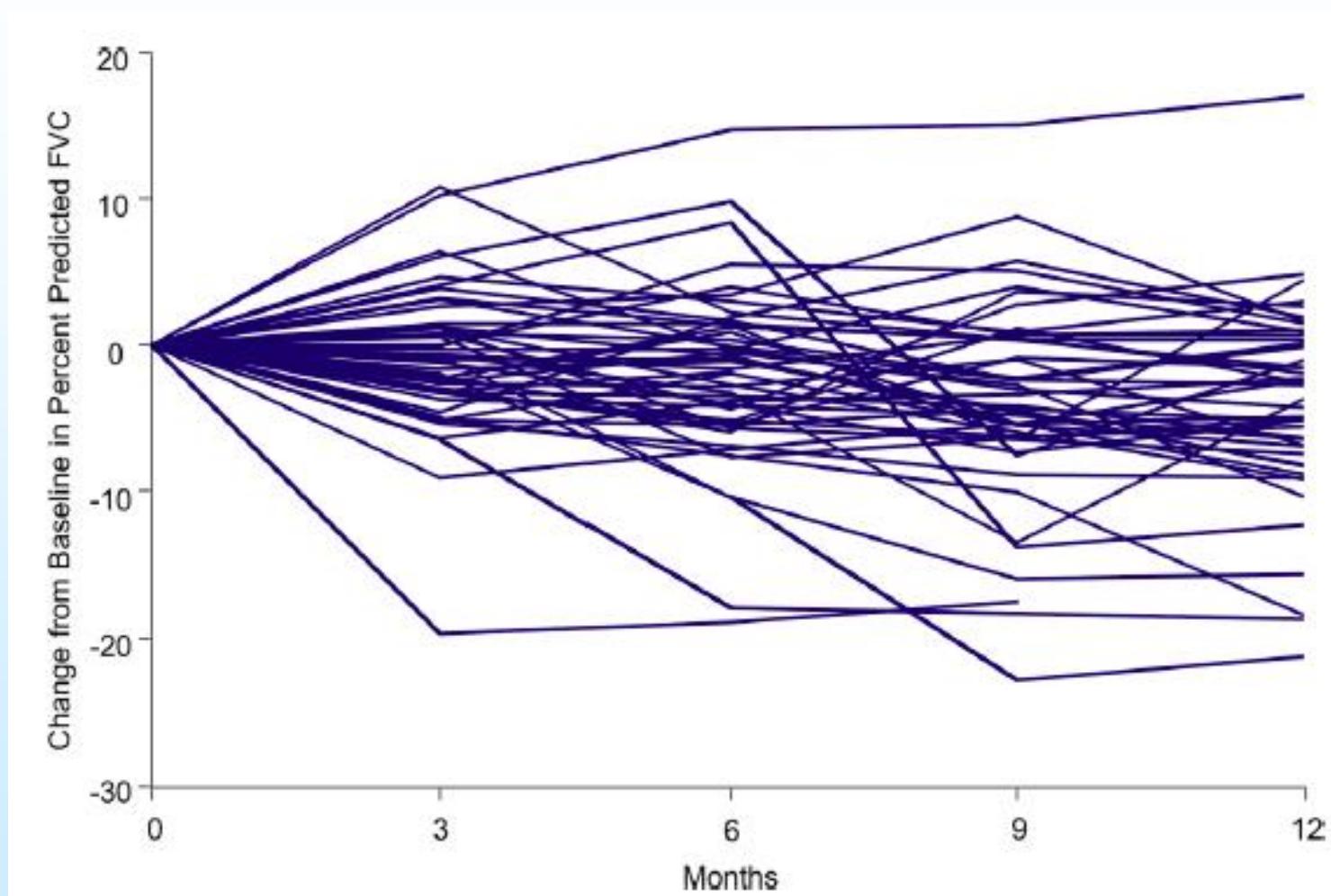
Pirfenidone vs Nintedanib
OR : 0,95 [0,36-2,24]

Rochwerg, BMC Med 2016

Quand arrêter le traitement pour échec ?

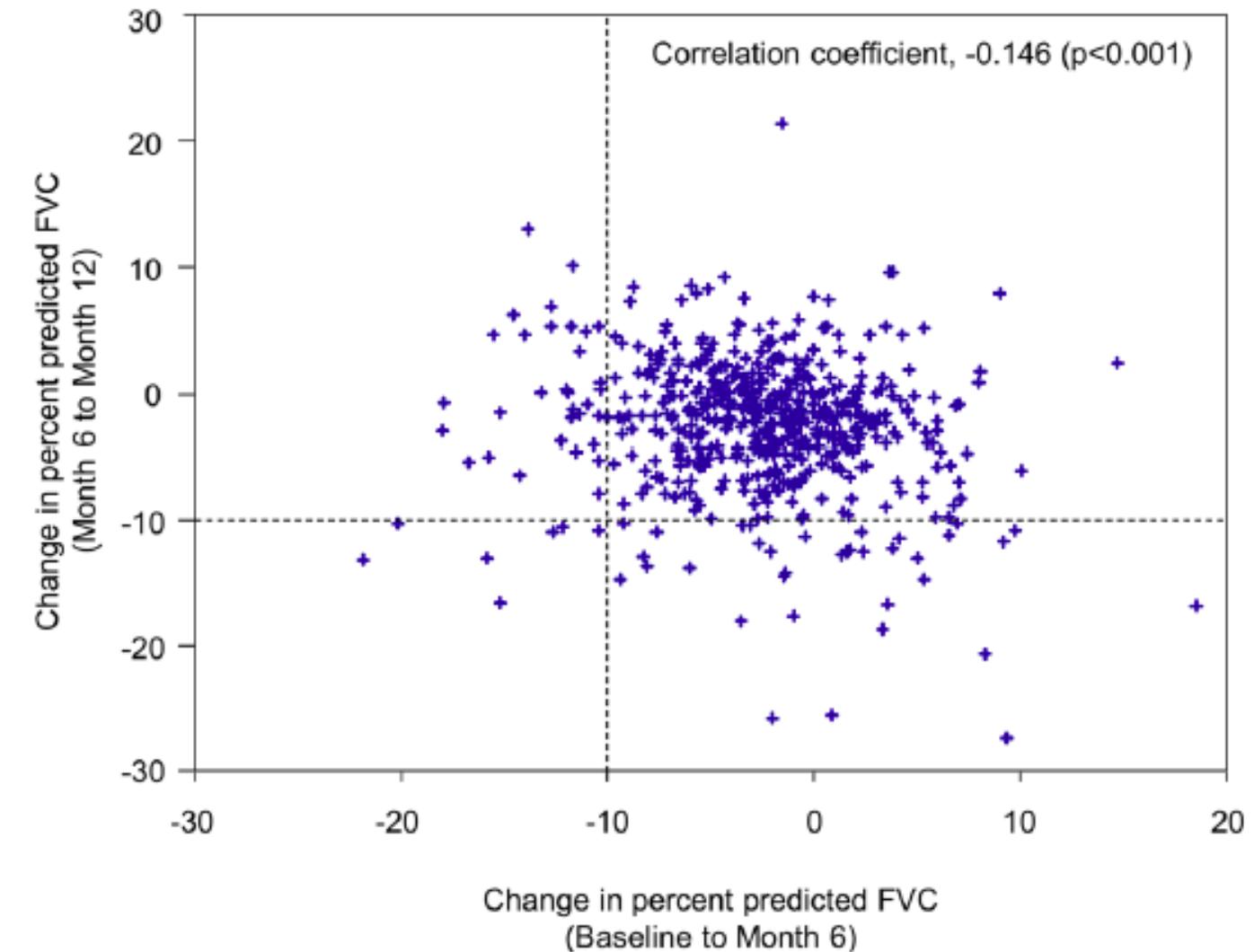
Variations individuelles de la CVF sur 12 mois (N=50)

50 patients des groupes Placebo des études CAPACITY et ASCEND

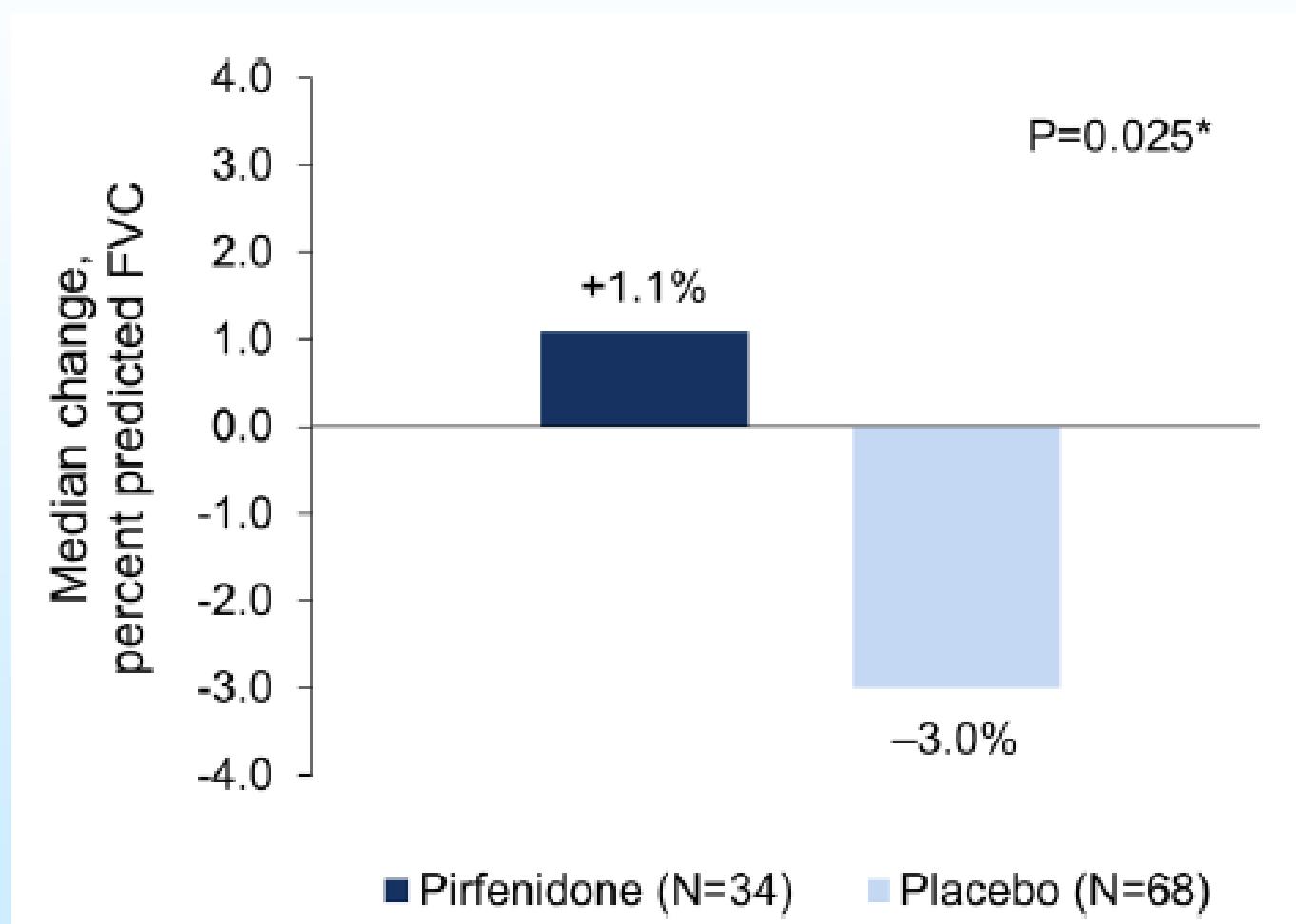


Corrélation déclin CVF 6 mois/12 mois

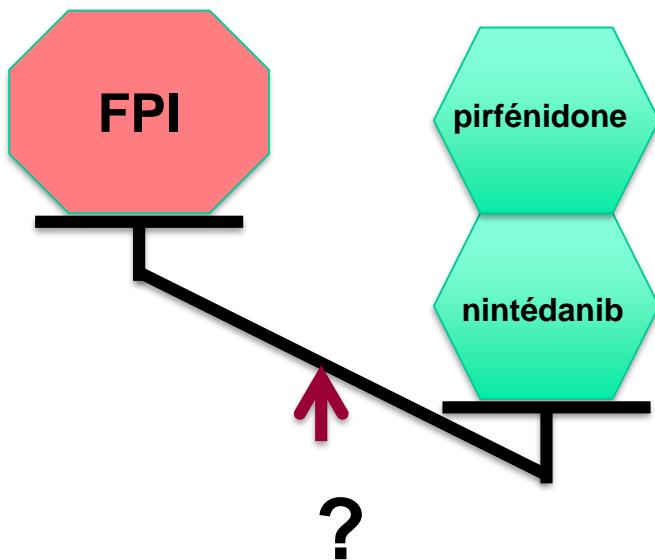
Patients des groupes Placebo des études CAPACITY et ASCEND (N=540)



Déclin de la CVF dans les 6 mois qui suivent un déclin de 10%



Associer les traitements?



Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis?

Wim A Wuyts, Katerina M Antoniou, Keren Borensztajn, Ulrich Costabel, Vincent Cottin, Bruno Crestani, Jan C Grutters, Toby M Maher, Venerino Poletti, Luca Richeldi, Carlo Vancheri, Athol U Wells

Lancet Respir Med 2014

Attention !

Pirfenidone + NAC :
accélère le déclin de la CVF

Behr, Lancet Respir Med 2016

Essais thérapeutiques en cours

- 1- anti-LOXL2 - RAINIER (Gilead) → STOP pour inefficacité
- 2- lebrikizumab (anti-IL13) - RIFF (Roche)
- 3- anti-IL4/IL13- ESTAIR (Sanofi)
- 4- combinaison Pirfénidone-Nintédanib (BI, Roche)
- 5- vismodegib (inhibiteur Hedgehog)

Actualisation 2015 des Recommandations

TABLE 1 Comparison of recommendations in the 2015 and 2011 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) guidelines

Agent	2015 guideline	2011 guideline
New and revised recommendations		
Anticoagulation (warfarin)	Strong recommendation against use [#]	Conditional recommendation against use [¶]
Combination prednisone + azathioprine + N-acetylcysteine	Strong recommendation against use ⁺	Conditional recommendation against use ⁺
Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan)	Strong recommendation against use ⁺	Not addressed
Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor with one target	Strong recommendation against use [#]	Not addressed
Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor with multiple targets	Conditional recommendation for use [#]	Not addressed
Pirfenidone	Conditional recommendation for use [#]	Conditional recommendation against use [¶]
Dual endothelin receptor antagonists (macitentan, bosentan)	Conditional recommendation against use ⁺	Strong recommendation against use [#]
Phosphodiesterase-5 inhibitor (sildenafil)	Conditional recommendation against use [#]	Not addressed
Unchanged recommendations		
Antacid therapy	Conditional recommendation for use [¶]	Conditional recommendation for use [¶]
N-acetylcysteine monotherapy	Conditional recommendation against use ⁺	Conditional recommendation against use ⁺
Anti-pulmonary hypertension therapy for IPF-associated pulmonary hypertension	Reassessment of the previous recommendation was deferred	Conditional recommendation against use [¶]
Lung transplantation: single versus bilateral lung transplantation	Formulation of a recommendation for single versus bilateral lung transplantation was deferred	Not addressed

[#]: + + + -, moderate confidence in effect estimates; [¶]: + - - -, very low confidence in effect estimates; ⁺: + + - -, low confidence in effect estimates. Reproduced from [3] with permission from the publisher.

Traiter le RGO pour ralentir la maladie ?

Analyse rétrospective de deux cohortes

Survie associée avec :

- CVF ↑
- DLCO ↑
- Tt Anti-RGO

Lee. AJRCCM 2011

Groupes placebo de 3 essais randomisés (*IPF net*)

Réduction du déclin de la CVF si IPP ou antiH2

- Difference: 70 mL, 30 sem
95% CI: 0-140 mL,
 $P=0.05$

Raghu. *Lancet Respir Med* 2013

Groupes placebo de 3 essais randomisés (*Capacity, Ascend*)

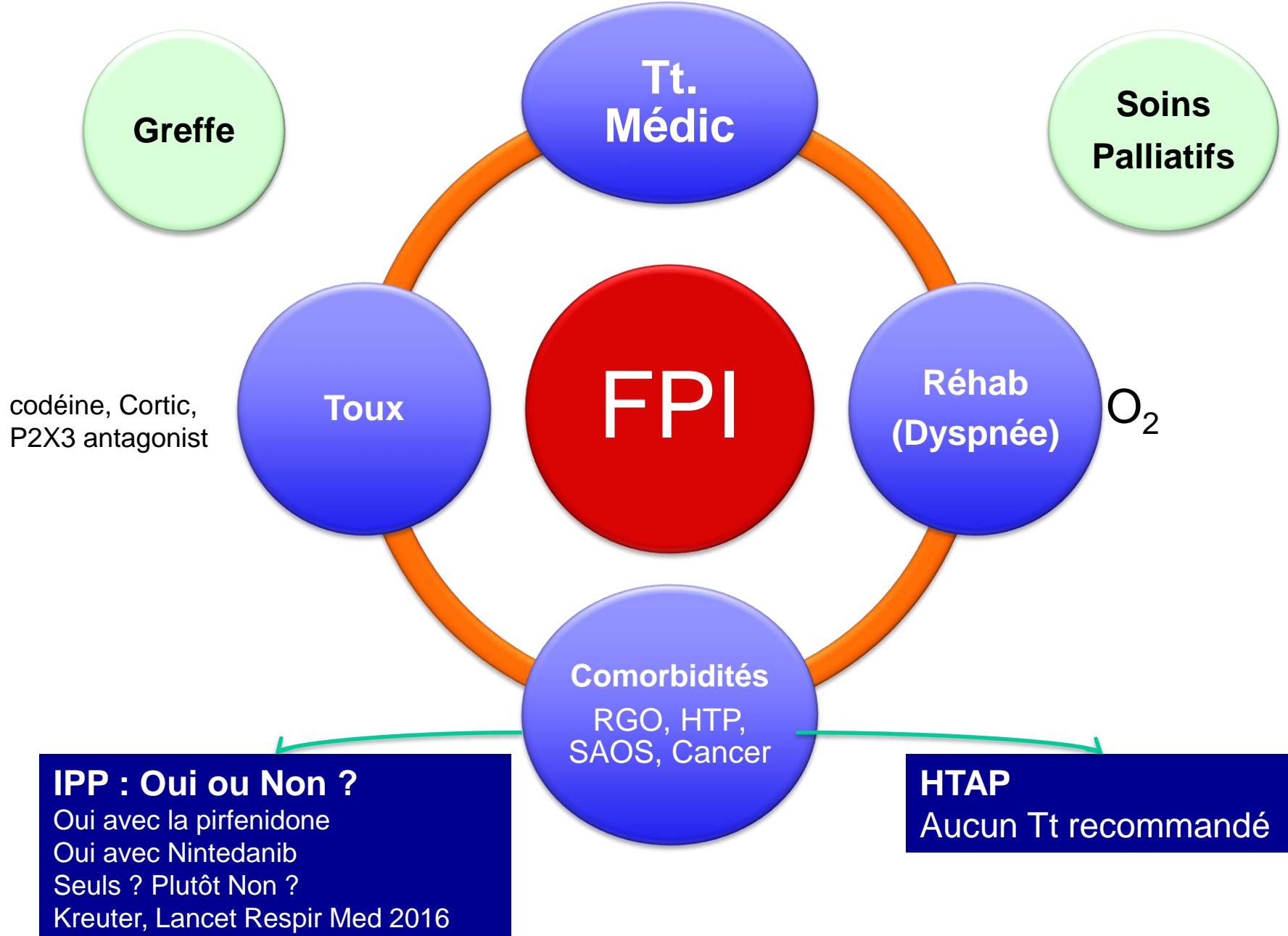
Pas de différence si IPP ou antiH2

- Survie
- Survie sans progress.
- Déclin CVF
- Hospitalisations

Kreuter. *Lancet Respir Med* 2016

Traiter le RGO ?

- 1. La plupart des médecins traitent le RGO symptomatique par IPP**
 - 2. Certains recommandent des IPP chez tous leurs patients atteints de FPI**
 - 3. Certains recommandent un traitement chirurgical du RGO s'il est prouvé**
-  **Un essai thérapeutique est nécessaire**

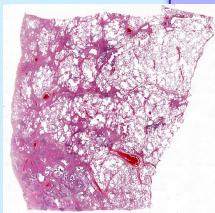


How to progress ?

Adapt the experimental models to the complexity of the disease

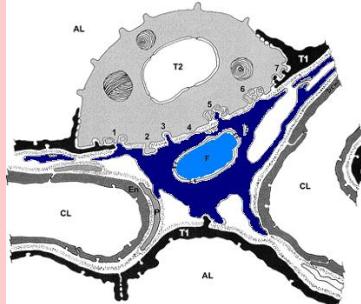
Minor role for inflammation at beginning

Patient samples



Understanding IPF

Genes



Environment

epigenetic changes

REVERSE THE IRREVERSIBLE ?

the matrix controls the phenotype

Nintedanib
VEGF, PDGF, FGF

Pirfenidone