

**UNIVERSITÉ DE NANTES**  
**UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

---

ANNÉE 2020

N°

**MÉMOIRE**  
**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE**  
**PHARMACIE OPTION PHARMACIE**  
**HOSPITALIERE**

Soutenu devant le jury interrégional

Le 13 octobre 2020

Par Dorine FOURNIER

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février 2012

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

***Etude SAPIN : profil de sécurité en vie réelle du nintédanib et de la  
pirfénidone chez les patients atteints de fibrose pulmonaire  
idiopathique, suivis au CHU de Rennes***

**Président :** Monsieur le Professeur Gaël GRIMANDI

**Directrice :** Madame le Docteur Lucie-Marie SCAILTEUX

**Membres du jury :** Monsieur le Professeur Stéphane JOUNEAU

Monsieur le Professeur Pascal LE CORRE

Madame le Docteur Elisabeth POLARD

Madame le Docteur Gwenaëlle VEYRAC

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Gaël GRIMANDI**

Vous qui me faite l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et vous présente tout mon respect et ma gratitude.

### **A Madame le Docteur Lucie-Marie SCAILTEUX**

Merci Lucie d'avoir accepté de diriger ce travail. Je te remercie pour ton implication et tes conseils tout au long de cette thèse. Merci pour ta ténacité et ton énergie, tu feras une parfaite PU-PH !

### **A Madame le Docteur Marie-Noëlle OSMONT**

Merci Marie-Noëlle d'avoir été ma co-directrice. Vous étiez tout à fait complémentaires avec Lucie. Merci pour ta patience et ta sérénité.

### **A Madame le Docteur Elisabeth POLARD**

Merci Elisabeth de m'avoir fait découvrir la pharmacovigilance et intégrée dans votre service. Merci également d'avoir permis et appuyé mon stage en vigilance des essais ainsi que votre aide pour ma recherche de poste. Quel dommage qu'on ne recrute pas au CRPV de Rennes !

### **A Monsieur le Professeur Stéphane JOUNEAU**

Merci pour votre disponibilité, votre réactivité et votre aide tout au long de ce travail. C'est un honneur pour moi de vous compter parmi les membres de mon jury. Et nous n'oublierons pas le « Monsieur Tatillon » de l'étagère de votre bureau !

### **A Monsieur Le Professeur Pascal LE CORRE**

Pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

### **A Madame le Docteur Gwenaëlle VEYRAC**

Pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

**A Audrey**, merci pour ton aide pour la récolte de données pour les patients essais cliniques. Je n'aurais pas pu y arriver seule !

**A Louise**, merci pour ta pédagogie et ton puits de connaissances. Merci aussi pour ces journées à l'EHESP, rendant ce confinement bien plus agréable. A nos futures promenades botaniques nordiques !

**A Sylvie, Adeline et Séverine**, merci pour ce que chacune d'entre vous a su m'apporter au cours de cette année au CRPV. Vous m'avez pareillement énormément appris, parfaitement encadrée et aidée.

**A Catherine, Cécile et Astrid**, merci pour votre encadrement en vigilance des essais et merci de m'avoir intégrée dans votre équipe. Tout ce que j'ai appris au cours de ce stage m'aidera pour ma future vie professionnelle. Merci également pour votre compréhension dans cette période assez singulière de rédaction de thèse !

**A mes parents**, merci pour votre patience et votre gentillesse. Merci aussi d'accepter nos différences et mes états d'âme !

**A ma sœur, Céleste**, merci pour tout. Les rires, le soutien, les relectures et ta bienveillance. Je souhaite à mes nièces une aussi belle sororité. Remercions-nous ;-)

**A Arthur, Victor et Gaspard**, mes frères. **A Beibei, Quentin, Joachim, Pénélope, Léon et Suzanne**. A cette famille variée, qui nous promet de belles années.

**A toutes les personnes rencontrées et appréciées au cours de ces 5 années**, à Nantes, la Roche-sur-Yon, Lomé ou Rennes, internes, colocataires ou autres. Toutes ces expériences ont été très enrichissantes et c'est bien plus mature que je retourne au bercail ;-)

**A mes amies**, qui, tout autant que ma famille et mes amours, me rattachent à la capitale. A nos futurs voyages et découvertes.

**A mes amis**, moins nombreux mais pas des moindres. C'est avec joie également que je vous retrouverai à Paris.

**A Aïssa**, pour ton soutien et ta patience, à mainte reprise testée. Au rationnel, malgré tout et à perpétuité surtout !

# TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	1
TABLES DES MATIERES .....	3
TABLE DES FIGURES.....	6
TABLE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS .....	8
INTRODUCTION .....	10
I. Fibrose pulmonaire idiopathique.....	12
A. Epidémiologie.....	12
B. Présentation clinique.....	12
C. Exacerbation Aiguë de Fibrose Idiopathique Pulmonaire.....	12
D. Comorbidités.....	13
E. Physiopathologie.....	15
F. Facteurs de risque .....	16
1. Facteurs de risque génétiques .....	16
2. Facteurs de risque environnementaux.....	17
3. Processus de vieillissement cellulaire.....	17
G. Diagnostic de la FPI.....	17
1. Critères de diagnostic radiologiques.....	18
2. Critères de diagnostic histopathologiques .....	19
H. Pronostic et suivi.....	19
1. Explorations fonctionnelles respiratoires.....	20
2. Facteurs prédictifs individuels .....	21
3. Score pronostic : score GAP et score CPI .....	22
II. Traitements de la fibrose pulmonaire idiopathique.....	23
A. Traitements anti-fibrosants .....	23
1. Pirféridone .....	23
2. Nintédanib .....	27
3. Association pirféridone et nintédanib .....	31
B. Autres traitements .....	32
1. Association et nouvelles thérapeutiques .....	32
2. L'oxygénothérapie.....	32
3. La transplantation pulmonaire .....	33
III. Etude SAFety of Pirfenidone and Nintedanib (SAPIN) .....	34
A. Introduction.....	34
B. Objectifs.....	36
1. Objectif principal.....	36
2. Objectifs secondaires.....	36
C. Matériel et méthode .....	37
1. Données sources .....	37
2. Sélection de la population.....	37
3. Exposition.....	40

4.	Critères de jugement .....	40
5.	Données collectées .....	41
D.	Analyse des données .....	44
1.	Logiciel utilisé .....	44
2.	Double contrôle .....	44
3.	Caractéristiques de base.....	46
4.	Objectif principal.....	46
5.	Objectifs secondaires .....	47
IV.	Résultats.....	49
A.	Sélection de la population .....	49
B.	Analyse de la cohorte « Patients Naïfs ».....	50
1.	Caractéristiques de base, antécédents et critères de jugement de la FPI.....	50
2.	Incidence brute des cas d'EI graves et non graves .....	51
3.	Incidence brute des cas d'EI par classe organe d'intérêt .....	52
4.	Description des cas d'EI .....	53
➤	Patients initiateurs pirféridone .....	53
➤	Patients initiateurs nintédanib.....	55
➤	Patients traités en relai par pirféridone.....	57
➤	Patients traités en relai par nintédanib .....	58
5.	Evolution des prises en charge .....	59
6.	Délai de survenue des EI par classe organe .....	61
C.	Analyse de la cohorte « Patients EC » .....	62
1.	Description des caractéristiques de base.....	62
➤	Patients initiateurs pirféridone .....	63
➤	Patients initiateurs par nintédanib.....	63
➤	Patients initiateurs nintédanib + pirféridone .....	64
➤	Patients initiateurs nintédanib + sildénafil.....	65
➤	EI survenant après les périodes d'essais cliniques.....	65
D.	Description des évènements cardiovasculaires graves.....	65
1.	Niveau de risque cardiovasculaire initial.....	65
2.	Description des évènements cardiovasculaires .....	66
V.	Discussion.....	68
A.	Profil de sécurité en vie réelle.....	68
1.	Incidence des cas d'EI sous pirféridone et nintédanib .....	68
2.	Données concernant la pirféridone .....	69
3.	Données concernant le nintédanib .....	71
4.	Données de la cohorte « Patients EC ».....	72
5.	Evènements cardiovasculaires graves.....	73
B.	Forces de l'étude .....	74
C.	Limites de l'étude .....	75
1.	Limites liées à l'activité de codage.....	75
2.	Limites liées à la méthodologie .....	75

3. Limites rencontrées avec eHOP.....	75
4. Limites liées à la collecte de données.....	76
5. Limites rencontrées avec la cohorte « Patients EC » et les patients relais.....	76
CONCLUSION.....	77
ANNEXES :.....	83
Annexe 1 : Description des évènements cardiovasculaires graves survenus chez les patients de la cohorte « Patients Naïfs » considérés comme non liés au traitement.....	83
Annexe 2 : Description des évènements cardiovasculaires graves survenus chez les patients de la cohorte « Patients Naïfs » - Partie 1.....	84
Annexe 3 : Description des évènements cardiovasculaires graves survenus chez les patients de la cohorte « Patients Naïfs » - Partie 2.....	85
Annexe 4 : Description des évènements cardiovasculaires graves survenus chez les patients de la cohorte « Patients EC ».....	86
Annexe 5 : Points clefs des études de pharmacovigilance concernant la pirfénidone et/ou le nintédanib (1/2)	87
Annexe 6 : Points clefs des études de pharmacovigilance concernant la pirfénidone et/ou le nintédanib (2/2)	88

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence des comorbidités de la fibrose pulmonaire idiopathique (21) .....	14
Figure 2 : Fibrose pulmonaire idiopathique : diagnostic de synthèse (après exclusion d'une cause de fibrose) (4) .....	18
Figure 3 : Période et mode de collecte des données.....	41
Figure 4 : Sélection des patients et double contrôle des données.....	45
Figure 5 : Sélection des patients inclus dans l'étude SAPIN (cohorte « Patients Naïfs » et cohorte « Patients EC ») à partir de la requête eHOP du 1 <sup>er</sup> janvier 2011 au 28 janvier 2020 .....	49
Figure 6 : Survenue d'effets indésirables selon le traitement initié dans la cohorte « Patients naïfs » .....	51
Figure 7 : Répartition des cas d'EI survenus chez les patients initiateurs pirfénidone selon les classes organe d'intérêt – Cohorte « Patients Naïfs » .....	53
Figure 8 : Répartition des cas d'EI survenus chez les patients initiateurs nintédanib selon les classes organe d'intérêt – Cohorte « Patients Naïfs » .....	56
Figure 9 : Evolution de la prise en charge des 115 patients initialement traités par Pirfénidone ayant présenté des EI – Cohorte « Patients Naïfs » .....	59
Figure 10 : Evolution de la prise en charge des 61 patients initialement traités par Nintédanib ayant présenté des EI – Cohorte « Patients Naïfs » .....	60
Figure 11 : Evolution de la prise en charge chez les 24 patients traités eu deuxième intention par Nintédanib – Cohorte « Patients Naïfs » .....	60
Figure 12 : Représentation des délais d'apparition (en mois) des EI, par classe organe après initiation de la pirfénidone – Cohorte « Patients Naïfs » .....	61
Figure 13 : Représentation des délais d'apparition (en mois) des EI, par classe organe après initiation du nintédanib – Cohorte « Patients Naïfs » .....	61
Figure 14 : Survenue d'EI selon le traitement initié dans la cohorte « Patients EC » .....	62

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Essais cliniques impliquant le nintédanib .....	38
Tableau II : Essais cliniques impliquant la pirfénidone .....	38
Tableau III : Essais cliniques impliquant une association de molécules dont la pirfénidone et/ou le nintédanib .	38
Tableau IV : Essais cliniques impliquant d'autres molécules que la pirfénidone ou le nintédanib.....	39
Tableau V : Essais cliniques n'impliquant pas de médicament .....	39
Tableau VI : Présentation des caractéristiques de base des patients de la cohorte « Patients Naïfs ».....	50
Tableau VII : Incidence brute des cas graves et non graves d'EI (IC 95%) selon le groupe d'exposition - Cohorte « Patients Naïfs » .....	52
Tableau VIII : Incidence brute des cas (IC 95%) selon le groupe d'exposition et la classe organe d'intérêt - Cohorte « Patients Naïfs » .....	52
Tableau IX : Description des cas graves survenus chez les patients initialement traités par pirfénidone – Cohorte « Patients Naïfs » .....	55
Tableau X : Description des cas graves survenus chez les patients initialement traités par nintédanib – Cohorte « Patients Naïfs » .....	57
Tableau XI : Description des cas graves survenus chez les patients traités en relai par pirfénidone – Cohorte « Patients Naïfs » .....	58
Tableau XII : Description des cas graves survenus chez les patients traités en relai par nintédanib – Cohorte « Patients Naïfs » .....	58
Tableau XIII : Présentation des caractéristiques de base des patients de la cohorte « Patients EC ».....	62
Tableau XIV : Description des cas graves survenus chez les patients par nintédanib – Cohorte « Patients EC »	64
Tableau XV : Niveau de risque cardiovasculaire selon le traitement initialement instauré – Cohorte « Patients Naïfs ».....	65
Tableau XVI : Niveau de risque cardiovasculaire selon le traitement initialement instauré – Cohorte « Patients EC » .....	66

## LISTE DES ABREVIATIONS

AEC	Alveolar Epithelial Cells
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration de Service Médical Rendu
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CPI	Composite Physiologic Index
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
CVF	Capacité Vitale Forcée
DLCO	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
EAFPI	Exacerbation Aiguë de Fibrose Pulmonaire Idiopathique
ECR	Essai Contrôlé Randomisé
ECVG	Evènements cardiovasculaires graves
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
EI	Effets Indésirables
EIG	Effets Indésirables Graves
EvI	Evènements Indésirables
EvIG	Evènement Indésirable Grave
Flt-3	Fms-like tyrosine-protein kinase
FGFR	Fibroblaste Growth Factor Receptor
FPI	Fibrose Pulmonaire Idiopathique
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
IMC	Indice de Masse Corporel
Lck	Lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase
LLT	Lowest Level Terms
Lyn	Tyrosine-protein kinase lyn
OLD	Oxygénothérapie de Longue Durée
PA	Patients-année
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PGR	Plan de Gestion de Risque
PIC	Pneumopathie Interstitielle Commune
PID	Pneumopathie Interstitielle Diffuse

PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PT	Preferred Terms
RGO	Reflux Gastro-oesophagien
SMR	Service Médical Rendu
SOC	System Organ Class
SFTPC	Protéine du surfactant C
SFTPA2	Protéine du surfactant A2
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
Src	Proto-oncogène tyrosine-protein kinase
TERT	Telomerase reverse transcriptase
TERC	Telomerase RNA component
RTEL1	Regulator of telomere elongation helicase
TGF bêta	Transforming Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor

## INTRODUCTION

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament est obtenue après la réalisation d'essais cliniques, évaluant simultanément l'efficacité d'un médicament et sa sécurité d'emploi, assurant ainsi une balance bénéfice-risque favorable. Celle-ci est constamment remise en cause, notamment après sa commercialisation, lors de la mise en place d'études de phase VI et de suivi de pharmacovigilance. Ces études de pharmacovigilance, réalisées sur un nombre de patients plus important que dans les essais cliniques, et dites en « vie réelle », ont pour but d'évaluer la tolérance du médicament à grande échelle et ainsi détecter de nouveaux effets indésirables (EI), en particulier rares ou survenant à long terme.

En France, les premiers Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont apparus en 1973 (1). Ils sont au nombre de 31, repartis sur le territoire français et sous l'égide de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Leur rôle est d'assurer le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation du « signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament (...)» (1). Ce travail est le plus souvent réalisé en collaboration avec les praticiens via la déclaration spontanée. Il peut également être mis en œuvre par des systèmes de requête au sein du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ou d'entrepôt de données biomédicales.

Au Centre Hospitalier-Universitaire (CHU) de Rennes, le CRPV a initié plusieurs collaborations avec l'équipe « Données massives en santé » de l'unité INSERM LTSI (Université de Rennes 1). Cette dernière a créé un entrepôt de données biomédicales intra-hospitalier « eHOP », qui intègre tous les documents produits lors de la prise en charge hospitalière des patients (hospitalisation, consultation, bilan biologique, imagerie...). Il comprend des données structurées codées (codes diagnostic selon la classification CIM-10, codes et résultats des tests de laboratoire, codes de la classification ATS pour la prescription et l'administration des médicaments etc) et des données non structurées (comptes rendus d'hospitalisation, notes narratives cliniques, rapports d'imagerie, protocoles chirurgicaux, rapports de pathologie, etc.). Un outil de recherche d'information associé à l'entrepôt permet d'effectuer des requêtes à l'aide de méthodes de recherche sémantique, de détection de la négation ou d'incertitudes et de recherche sur texte intégral (2,3).

Par ailleurs, le CHU de Rennes est un Centre de Référence des Maladies Pulmonaires Rares, prenant en charge notamment la Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI), pathologie considérée comme rare et de mauvais pronostic (durée de vie médiane après le diagnostic de 2 à 5 ans). Les deux principaux traitements de la FPI, la pirfénidone et le nintédanib, ont été mis sur le marché il y a moins d'une dizaine d'années. Leurs profils de sécurité ont principalement été décrits au cours des essais cliniques. Les cliniciens pneumologues du CHU de Rennes sont particulièrement sensibilisés à la notification d'EI et de nombreuses déclarations faites au CRPV de Rennes concernant ces deux molécules. Il s'est avéré, après requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), que 60% des cas nationaux concernaient des cas du CRPV de Rennes.

Notre décision de mener une étude de pharmacovigilance sur la pirfénidone et le nintédanib découle directement de ces constatations. Nous avons ainsi utilisé une requête permettant d'identifier facilement dans l'entrepôt de données eHOP une cohorte de patients exposés à ces molécules, le CHU de Rennes étant un centre de référence de la FPI. A travers cette étude menée au CHU de Rennes, nous avons ainsi réalisé une collaboration entre le CRPV, le service de pneumologie et l'équipe INSERM LTS1.

L'objectif de ce mémoire était d'identifier le profil des effets indésirables présentés par les patients atteints de FPI, traités par pirfénidone ou nintédanib et suivis dans un centre de référence, le CHU de Rennes. Ce travail se divise en deux parties. Une première partie fera l'état des lieux des connaissances concernant la FPI et sa prise en charge. La deuxième partie présentera l'étude SAPIN (SAfety of PIrfénidone and Nintédanib). Une conclusion viendra clore ce travail.

## **I. Fibrose pulmonaire idiopathique**

### **A. Epidémiologie**

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques chroniques chez l'adulte (4). Maladie considérée comme rare, son incidence a été évaluée entre 2,8 et 18 cas pour 100 000 personnes par an en Europe et aux Etats-Unis (5). D'après Orphanet (portail des maladies rares et des médicaments orphelins créé en France par l'INSERM en 1997), la FPI affecte environ 5 millions d'individus dans le monde. Sa prévalence est estimée comme légèrement plus importante chez les hommes (1/5 000) que chez les femmes (1/7 700) (6). La maladie survient principalement après 60 ans et la fréquence de la maladie augmente avec l'âge. La survie médiane après le diagnostic est de 2 à 5 ans (7). Entre 60 à 70% des patients décèdent directement reliées à la FPI (8) comme une insuffisance respiratoire liée à l'évolution de la fibrose (9). A noter qu'entre 2 et 20% des FPI présentent un caractère familial, c'est-à-dire que l'on retrouve au moins deux cas au sein d'une même famille.

### **B. Présentation clinique**

La FPI associe des signes cliniques non spécifiques et le diagnostic est souvent posé tardivement (5). Les patients présentent généralement une dyspnée d'installation progressive, accompagnée d'une toux non productive et de râles crépitants secs bilatéraux de type « râles velcro » (ressemblant au bruit du velcro). Un hippocratisme digital est retrouvé dans près de 50% des cas. Une altération de l'état général ainsi qu'un amaigrissement sont parfois présents (4). S'en suit une diminution des activités physiques et une altération de la qualité de vie (10). L'évolution est en général défavorable avec une insuffisance respiratoire chronique restrictive associée à des phases d'accélération, appelées Exacerbations Aiguës de Fibrose Idiopathique Pulmonaires (EAFPI) (11).

### **C. Exacerbation Aiguë de Fibrose Idiopathique Pulmonaire**

Les patients atteints de FPI peuvent présenter des aggravations respiratoires correspondant à la survenue de nouvelles dyspnées, ou de dyspnées exacerbées, avec un besoin en oxygène augmenté (5). Une EAFPI est définie comme une détérioration respiratoire sur moins d'un mois, associée à une cause parenchymateuse avec à l'imagerie un aspect en verre dépoli bilatéral ou alvéolaire bilatéral (4). Les atteintes respiratoires associées à des causes extra-

parenchymateuses, telles qu'une embolie pulmonaire, un pneumothorax ou une effusion pleurale ne font pas partie des EAFPI. Les EAFPI peuvent survenir suite à de nombreuses causes (infections, prise de médicaments, procédures diagnostiques) ou être idiopathiques. Ces événements ont des répercussions importantes, avec une survie médiane de 3-4 mois post-événements retrouvée chez environ la moitié des patients (12). Les EAFPI surviendraient chaque année chez 5 à 15% des patients ayant une FPI (5) et sont plus fréquentes chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une Capacité Vitale Forcée (CVF) et une capacité de diffusion du monoxyde de carbone ou *Diffusing capacity or transfer factor of the Lung for Carbon Monoxide* (DLCO) basses, un jeune âge, une maladie coronaire associée ou encore un fort indice de masse corporelle entre autres (12).

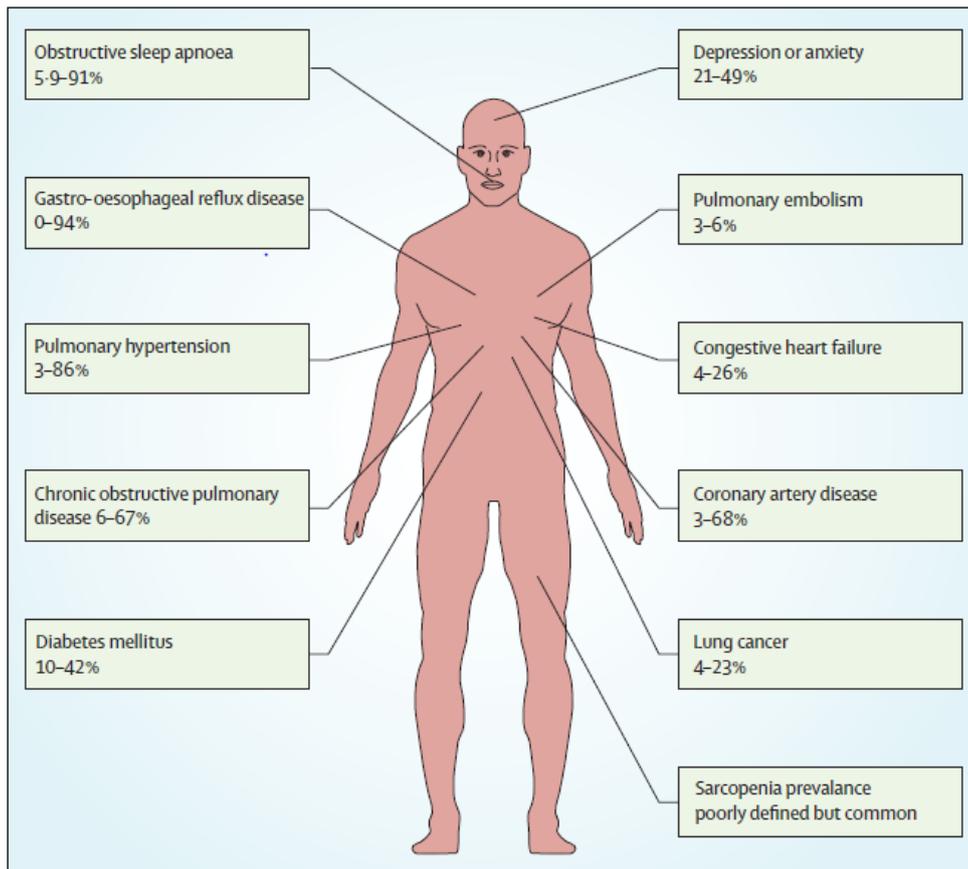
La prise en charge est multiple, elle associe le traitement des potentiels éléments déclencheurs de l'EAFPI (ex : infection) et le traitement de l'EAFPI en elle-même. Les recommandations internationales préconisent l'utilisation de glucocorticoïdes fortes doses, la ventilation mécanique quant à elle n'est pas recommandée (12). Les recommandations relatives à la prise en charge des EAFPI reposent à ce jour sur des études à faible niveau de preuve. Cependant, l'essai EXAFIP, dont les résultats n'ont pas encore été publiés mais qui paraissent prometteurs, devrait apporter un éclairage sur la prise en charge des EAFPI. Celui-ci a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du cyclophosphamide versus placebo chez les patients traités également par corticoïdes dans l'EAFPI, le critère de jugement principal étant les décès toutes causes à 3 mois (13).

#### **D. Comorbidités**

De nombreuses études ont évalué les comorbidités des patients atteints de FPI. De par l'hétérogénéité des cohortes étudiées, des critères analysés et des types de méthodologie (étude rétrospective monocentrique (14), études utilisant les données des registres nationaux (15–17) ou les bases de l'Assurance Maladie (18,19)), il existe une variabilité importante des prévalences calculées des comorbidités chez les patients atteints de FPI (8). Il ressort néanmoins que les patients atteints de FPI présentent dans la majorité des cas une ou plusieurs comorbidités, avec une moyenne de 2,68 comorbidités par patients (14). Les pathologies les plus souvent retrouvées sont l'hypertension artérielle pulmonaire, la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'emphysème, le reflux gastro-œsophagien (RGO), le diabète non-insulinodépendant et les cardiopathies ischémiques (20). L'obésité, les maladies coronariennes, les thromboses veineuses profondes, l'apnée du sommeil, le cancer du

poumon, les troubles psychiatriques (anxiété, dépression) sont également cités dans différentes études (14–16,18,19). Les pathologies cardiaques, fréquentes chez les patients souffrant de FPI, sont associées à une mortalité importante, elles représentent environ 10% des causes de décès (21).

La Figure 1, extraite d'une revue de la littérature (21), illustre bien la variabilité d'incidence des comorbidités selon les études.



**Figure 1 : Prévalence des comorbidités de la fibrose pulmonaire idiopathique (21)**

## **E. Physiopathologie**

Originellement considérée comme un mécanisme inflammatoire chronique, la FPI est maintenant décrite comme la conséquence de multiples facteurs de risque (génétiques, environnementaux, liés au vieillissement cellulaire) associés à des microlésions répétitives perturbant le processus de réparation de l'épithélium alvéolaire et conduisant à son vieillissement prématuré et sa fibrose. Dans les poumons sains, l'exposition à des facteurs à l'origine de lésions des cellules alvéolaires épithéliales de type 1 (AEC1) induit la prolifération et la différenciation des AEC2, permettant de restaurer l'intégrité alvéolaire via plusieurs mécanismes (cascade de coagulation, néo vascularisation, activation et migration des fibroblastes, synthèse de collagène etc). De nombreuses chimiokines sont alors impliquées dont le TGF $\beta$ , le PDGF, le VEGF et le FGF. Toutefois, si les agressions persistent ou si le processus de réparation est dépassé, une phase inflammatoire commence, médiée par l'IL1 et le TNF $\alpha$  (22).

Chez les patients atteints de FPI, ce processus peut être perturbé lors de mutations génétiques ou lors d'une exposition prolongée aux agressions. Le mécanisme pathogène de la fibrose dans la FPI repose majoritairement sur le dérèglement chronique des AEC2 ainsi que sur les processus de stress oxydatif. Une perte des AEC1 et un dysfonctionnement des AEC2 ainsi que des foyers associant fibroblastes et myofibroblastes ont été retrouvés dans les tissus de patients souffrant de FPI. Les AEC2 altérés produisent de nombreux médiateurs dont le TGF $\beta$ , le CTGF, le PDGF, le VEGF, l'endothelin-1, le FGF et le CXCL, induisant une réponse profibrotique. Ces médiateurs favorisent la migration des fibrocytes, monocytes et fibroblastes et génèrent le recrutement et l'activation de myofibroblastes contractiles. Le TGF $\beta$  est considéré comme le médiateur le plus important impliqué dans la pathogénèse (22–24). Les myofibroblastes activés sécrètent alors une matrice extracellulaire altérée, créant un dépôt responsable d'une destruction de l'architecture alvéolaire normale et d'une altération des échanges gazeux. En parallèle de la production anormale de la matrice extracellulaire, une altération de la fonction de réparation du parenchyme pulmonaire et un remodelage du tissu pulmonaire aberrant avec une « bronchiolisation du tissu alvéolaire » sont observés. Là où l'épithélium alvéolaire a été abîmé, une activation anormale des cellules basales pourrait contribuer à ce phénomène de bronchiolisation (5,22). Au total, la création de ces foci associant des fibroblastes et myofibroblastes, la production excessive de matrice extracellulaire et la bronchiolisation du tissu alvéolaire résultent en une destruction de l'architecture pulmonaire, évoluant vers le stade fibrose et s'apparentant à une cicatrisation aberrante (11).

## F. Facteurs de risque

Le mécanisme de fibrogénèse impliqué dans la FPI est complexe et repose sur l'association de facteurs de risque et sur la survenue de microlésions répétées, perturbant les interactions cellulaires menant à une diminution du processus de réparation cellulaire et une augmentation du processus fibrotique (22). Les facteurs de risque recensés dans la littérature sont les facteurs de risque génétiques et environnementaux ainsi que le phénomène de vieillissement cellulaire.

### 1. Facteurs de risque génétiques

Il semblerait qu'au moins 30% des patients souffrant de FPI familiale ou sporadique ont des facteurs de risque génétiques (25). C'est au travers des cas familiaux de FPI (présence d'au moins deux cas dans une même famille) ainsi qu'à partir d'études d'association pangénomique que les gènes impliqués dans la survenue de la FPI ont été identifiés. Il s'agit le plus souvent d'un modèle autosomique dominant, de pénétrance incomplète (26). Les études de cas familiaux ont permis de mettre en évidence les mutations des gènes codant pour les protéines du surfactant (protéine du surfactant C, SFTPC ; protéine du surfactant A2, SFTPA2), ainsi que les mutations des gènes liés aux fonctions des télomères (*telomerase reverse transcriptase*, TERT ; *human telomerase RNA component*, TERC ; *regulator of telomere elongation helicase*, RTEL1 ; etc). Les études d'association pangénomique ont permis l'identification de loci contenant des gènes impliqués dans la maintenance des télomères, l'inflammation et la réponse immunitaire ainsi que dans les fonctions de la barrière épithéliale (5,26,27). Une mutation gain de fonction retrouvée sur la région promoteur du gène MUC5B, codant la protéine mucine, semble être le variant génétique le plus retrouvé chez les patients atteints de FPI, familiale ou idiopathique (5,22,26). La protéine mucine participe à la production de mucus et semble avoir un rôle important dans les défenses cellulaires pulmonaires (5).

## 2. Facteurs de risque environnementaux

En plus des facteurs de risque génétiques, différents facteurs de risque environnementaux ont été identifiés. L'exposition à la fumée de cigarette est le premier facteur de risque cité, avec jusqu'à 70% des patients atteints de FPI ayant été/étant fumeurs (5). L'exposition à la poussière, à la sciure de bois, à la silice, au sable ainsi qu'une exposition professionnelle à certaines substances (agriculture, élevage) sont également des facteurs de risque environnementaux. De plus, les agents infectieux (viral, fongique et bactérien) (22,28) ainsi que le microbiome des voies respiratoires jouent un potentiel rôle dans la pathogénèse de la FPI (29). Enfin, les micro-inhalations asymptomatiques, survenant en cas de reflux gastro-œsophagiens sont également mentionnées (5,11).

## 3. Processus de vieillissement cellulaire

Le vieillissement cellulaire est un dernier facteur de risque de la FPI mentionné dans la littérature. En effet, le processus de vieillissement est lié entre autres à l'instabilité du génome, au raccourcissement des télomères, aux dysfonctions mitochondriales, aux altérations épigénétiques, aux modifications des cellules souches et de la communication cellulaire. La sénescence des cellules épithéliales accélère la fibrogenèse par la sécrétion inappropriée de mucus et une diminution de l'apoptose des myofibroblastes (22).

## G. Diagnostic de la FPI

Le diagnostic de FPI repose sur des critères radiologiques et/ou histopathologiques, ainsi que sur l'exclusion des causes connues de PID : maladies auto-immunes, systémiques, exposition environnementale ou toxicité médicamenteuse. La FPI doit être envisagée chez tout patient présentant une dyspnée chronique, une toux, des craquements à l'inspiration bibasilaires et/ou un hippocratisme digital, sans autres symptômes évocateurs d'une maladie systémique. Des recommandations ont été publiées par *l'American Thoracic Society*, *l'European Respiratory Society*, la *Japanese Respiratory Society* et la *Latin American Thoracic Association* (ATS/ERS/JRS/ALAT) en 2011, révisées en 2018 (25) et fournissent les critères de diagnostic. En France, des « Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique » ont été rédigées, se basant notamment sur celles citées précédemment (4). Enfin, nous retrouvons des recommandations émanant de la *Fleischner Society*, société médicale internationale et multidisciplinaire de radiologie

thoracique, dédiée au diagnostic et au traitement des pathologies thoraciques (30), s’inspirant également des recommandations ATS/ERS/JRS/ALAT.

Concernant les critères basés sur l’aspect radiologique et histopathologique, Cottin et al. précisent que dans environ 50% des cas, le scanner thoracique de haute résolution montre un aspect de Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC) certaine et permet de poser le diagnostic de FPI, même en l’absence de biopsie pulmonaire (Figure 2).

	Aspect histopathologique					
	PIC	PIC probable	PIC possible	Fibrose inclassable	Non PIC	Biopsie non faite <sup>a</sup>
<i>Aspect radiologique</i>						
PIC	FPI	FPI	FPI	FPI	Non FPI	FPI
PIC possible	FPI	FPI	FPI probable	FPI probable	Non FPI	Selon discussion multidisciplinaire <sup>b</sup>
Non PIC	FPI possible	Non FPI	Non FPI	Non FPI	Non FPI	Selon discussion multidisciplinaire <sup>c</sup>

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune.  
<sup>a</sup> Catégorie non présente dans les recommandations internationales et proposée par le groupe de coordination.  
<sup>b</sup> Une FPI est relativement fréquente.  
<sup>c</sup> Une FPI n’est pas exclue.

**Figure 2 : Fibrose pulmonaire idiopathique : diagnostic de synthèse (après exclusion d’une cause de fibrose) (4)**

### 1. Critères de diagnostic radiologiques

Le scanner thoracique de haute résolution est un examen clef dans le bilan diagnostique d’une FPI puisqu’il permet une évaluation détaillée du parenchyme pulmonaire (5). Afin de poser le diagnostic de Pneumopathie Interstitielle Commune certaine, l’association des 4 critères suivants doit être observée : prédominance sous pleurale basale ; réticulations ; rayon de miel avec ou sans bronchectasies de traction ; absence de signes incompatibles avec un aspect de PIC. Le diagnostic de PIC possible associe les 3 critères suivants : prédominance sous pleurale basale, réticulations, absence de signes incompatibles avec un aspect de PIC. A noter que l’aspect en rayon de miel est nécessaire afin de retenir l’aspect de PIC certaine. Les signes tomodensitométriques incompatibles avec un aspect de PIC sont les suivants : prédominance aux sommets ou à la partie moyenne des poumons, prédominance péri-bronchovasculaire, opacités en verre dépoli plus étendues que les réticulations, micronodules profus (bilatéraux, prédominant dans les lobes supérieurs), kystes non contigus (multiples, bilatéraux, à distance des zones de rayon de miel), atténuation diffuse en mosaïque/trappage aérique (bilatéral, dans 3 lobes ou plus), condensation segmentaire ou lobaire.

## 2. Critères de diagnostic histopathologiques

Lorsque le scanner thoracique de haute résolution ne permet pas le diagnostic d'une PIC certaine, il est alors nécessaire de réaliser une biopsie pulmonaire afin d'évaluer les critères histopathologiques. Ce prélèvement comportant un risque, la décision de le réaliser se fera selon l'état clinique du patient, l'évaluation des fonctions respiratoires, l'évolutivité de la pneumopathie interstitielle et les conséquences thérapeutiques éventuelles.

Afin de poser le diagnostic de PIC certaine, il est nécessaire d'associer la présence de 4 critères :

- fibrose marquée/remodelage architectural, à prédominance sous pleurale/paraseptale ± rayon de miel ;
- atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose ;
- présence de foyers fibroblastiques ;
- absence de signes suggérant un autre diagnostic.

Le diagnostic de PIC probable repose sur la même définition, la seule différence étant l'absence soit d'atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose, soit de foyers fibroblastiques. L'absence des deux critères en même temps excluant le diagnostic de PIC probable. Le diagnostic de PIC possible repose sur la présence des 3 critères suivants : fibrose parenchymateuse disséminée ou diffuse, avec ou sans inflammation interstitielle ; absence d'autre critère de PIC ; absence de signes suggérant un autre diagnostic. Les anomalies excluant le diagnostic de PIC sont : les membranes hyalines, les pneumopathies organisées, les granulomes, les infiltrations inflammatoires interstitielles marquées à distance du rayon de miel, les anomalies prédominantes centrées sur les voies aériennes et les autres signes suggérant un autre diagnostic.

## H. Pronostic et suivi

L'évolution de la FPI est variable, ce qui rend le pronostic difficile à évaluer d'un patient à un autre : certains évoluant rapidement, d'autre plus progressivement, et d'autres se dégradant après une longue période de stabilité (5,31). Des facteurs prédictifs ont été identifiés, le pronostic repose donc sur l'évaluation initiale, le suivi de certains facteurs de pronostic et l'utilisation du score GAP (Gender (G), Age (A) and two lung physiologic (P) variables (FVC et DLCO)) ou du score CPI (Composite Physiologic Index).

## 1. Explorations fonctionnelles respiratoires

Différentes explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont réalisées chez les patients atteints de FPI afin d'évaluer les atteintes fonctionnelles de la maladie mais également pour suivre l'évolution et pour calculer les scores prédictifs. Ces EFR ont été utilisées également au cours des essais cliniques afin d'évaluer l'efficacité des traitements sur l'évolution de la fibrose. Elles comprennent :

- La Capacité Vitale Forcée (CVF) correspondant au volume d'air expiré avec un effort expiratoire maximal. Sa mesure est reproductible et sa diminution est liée au pronostic ;
- La capacité de diffusion du monoxyde de carbone ou Diffusing capacity or transfer factor of the Lung for Carbon Monoxide (DLCO) : la technique consiste à inhaler une quantité connue de monoxyde de carbone (CO), à réaliser une apnée de 10 secondes puis à expirer. La soustraction de la quantité expirée à la quantité totale initiale permet de connaître la quantité qui a diffusé. Le transfert du CO explore le système respiratoire dans sa globalité : ventilation, diffusion, circulation, hémoglobine. Le transfert du CO dépend du volume alvéolaire (VA) disponible pour sa diffusion et conduit à utiliser également le rapport DLCO/VA ou KCO ou coefficient de transfert du CO (32). En pratique, est considérée comme pathologique toute valeur de DLCO < 70% de la valeur théorique. A noter qu'il s'agit souvent de la seule anomalie détectée dans les formes précoces de FPI (4) ;
- Le Test de Marche de 6 min (TM6), est une épreuve normalisée permettant d'évaluer la capacité fonctionnelle à un niveau sous-maximal à l'exercice, qui correspond au niveau d'effort exigé par les activités de la vie courante. Ce test permet d'évaluer les capacités d'endurance au quotidien des patients porteurs d'une maladie cardiaque ou pulmonaire. Le but du test est de marcher le plus possible pendant 6 min (33) ;
- La capacité pulmonaire totale ;
- La mesure de la PaO<sub>2</sub> (Pression artérielle en oxygène) au repos, la valeur normale étant > à 80 mmHg. Une PaO<sub>2</sub> diminuée traduit une hypoxémie (modérée si PaO<sub>2</sub> < 80 mmHg ; moyenne si PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg et sévère si < 40 mmHg).

Il est recommandé (4,25) de réaliser une mesure de la DLCO et de la CVF tous les 3 à 6 mois chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et de réaliser un scanner thoracique en cas de suspicion d'EAFPI, de modification clinique inexplicée, de suspicion de cancer bronchique et en cas d'évaluation en vue d'une transplantation pulmonaire.

## 2. Facteurs prédictifs individuels

Dans leur étude, Ley et al. se sont intéressés aux facteurs prédictifs individuels d'évolution de la FPI. Les auteurs différencient les facteurs prédictifs cliniques, radiologiques, physiologiques, histopathologiques et les biomarqueurs. Les facteurs associés à une diminution de l'espérance de vie sont l'âge, le tabac, un faible IMC, une altération de l'état général importante, des images radiologiques montrant une extension de la maladie, et la présence de complications et comorbidités telles que l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), un emphysème ou un cancer bronchique (9).

Les facteurs prédictifs radiologiques et physiologiques sont séparés en facteurs prédictifs au diagnostic et facteurs prédictifs longitudinaux, évalués au cours de l'évolution de la maladie (25,31).

Les facteurs prédictifs associés à une augmentation de la mortalité au diagnostic sont :

- Le niveau de dyspnée ;
- Une DLCO < 40% de la valeur théorique ;
- Une saturation percutanée en oxygène < 88% au cours du TM6 en air ambiant ;
- L'étendue de l'aspect en rayon de miel sur le scanner thoracique ;
- Une HTAP précapillaire.

Les facteurs prédictifs associés à une augmentation de la mortalité au cours de l'évolution de la maladie sont :

- Une aggravation de la dyspnée ;
- Une diminution de la CVF de plus de 10% en valeur absolue de la CVF théorique en 6 mois ;
- Une diminution de la DLCO de plus de 15% en valeur absolue ou relative en 6 mois ;
- Une aggravation de la fibrose sur le scanner thoracique.

Cottin et al. citent également une diminution de la distance parcourue de plus de 50 mètres au TM6 (4).

### 3. Score pronostic : score GAP et score CPI

L'estimation du pronostic vital à un, deux et trois ans peut être réalisée par le calculateur GAP (34). Le score GAP est calculé à partir du sexe (0-1 point), de l'âge (0-2 points) et de la CVF et de la DLCO (0-5 points). L'équipe de Ley et al. a proposé un score GAP affiné, en intégrant les données d'hospitalisations pour cause respiratoire dans les 24 semaines antérieures et la variation de la CVF sur 24 semaines (35).

Le score CPI (Composite Physiologic Index) est un score reflétant l'extension de la fibrose de la FPI. Son calcul se base sur les résultats des EFR à savoir la CVF, la DLCO et le VEF (Volume d'Expiration Forcée) selon la formule suivante :

$$91,0 - (0,65 \times \text{DLCO}\%) - (0,53 \times \text{CVF}\%) + (0,34 \times \text{VEF}\%).$$

Le score CPI, en prenant en compte la CVF, permet d'évaluer la gravité de la fibrose indépendamment de l'existence d'un éventuel d'emphysème (36).

La comparaison de la valeur prédictive des scores GAP et CPI a confirmé que ces deux modèles permettaient de prédire la mortalité (37), le score CPI semble cependant être un outil plus précis. Chaque score présentait des désavantages. En effet, le score GAP ne prend pas en compte les données du scanner à haute résolution. Quant au score CPI, il ne prend pas en compte l'âge et le sexe. Finalement, aucun des deux scores ne prend en compte les antécédents tabagiques, la présence d'une désaturation ou la distance parcourue au TM6.

Des modèles ont été proposés afin d'améliorer la valeur prédictive du score GAP, en associant d'autres paramètres tels que certaines comorbidités notamment le RGO, l'HTAP, le cancer pulmonaire, les pathologies cardiaques valvulaires et les troubles du rythme auriculaire (38). Il a été par ailleurs évoqué l'importance de la dénutrition en tant que facteur prédictif de la FPI (39,40).

## **II. Traitements de la fibrose pulmonaire idiopathique**

Jusqu'en 2014, le traitement de la FPI associait immunosuppresseurs, apport en oxygène (Oxygénation de Longue Durée) et les soins de supports (20). L'essai Panther-IPF a montré que la trithérapie prednisone, azathioprine et N-acétylcystéine était associée à une augmentation significative des hospitalisations non programmées et de la mortalité (4,20). L'utilisation d'immunosuppresseurs n'était dès lors plus recommandée. Dans ce même essai, la N-acétylcystéine seule n'a pas eu d'effet sur le déclin des fonctions respiratoires à la 60<sup>ème</sup> semaine de traitement. De fait, l'utilisation de N-acétylcystéine en monothérapie n'était plus recommandée. Deux anti-fibrosants ont ensuite prouvé leur capacité à réduire la progression de la maladie, la pirfénidone et le nintédanib. A noter cependant que l'évaluation de l'efficacité de ces traitements a été faite sur les critères d'EFR (CVF, DLCO) mais aucun biomarqueur fiable encore n'a été identifié (22). L'instauration d'un traitement anti-fibrosant est recommandée dès le diagnostic de la maladie, et ce, même si les patients présentent peu de conséquences cliniques de leur FPI (41). En effet, des analyses post hoc (42,43) ont montré que la mise sous traitement chez les patients ayant une fonction pulmonaire préservée au moment du diagnostic avait autant d'impact clinique que chez les patients ayant des fonctions altérées. Le choix de la molécule est fonction des caractéristiques du patient (âge, comorbidités, traitements associés) mais aussi de celles du traitement (paramètres pharmacocinétiques et dynamiques, effets indésirables, interactions médicamenteuses). La balance bénéfique/risque du traitement est évaluée au cas par cas.

### **A. Traitements anti-fibrosants**

#### **1. Pirfénidone**

##### **a) Généralités**

La pirfénidone est un traitement anti-fibrosant (nom de spécialité ESBRIET<sup>®</sup>) dont l'Autorisation de Mise sur le Marche (AMM) a été octroyée en février 2011 en France (44) (inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en 2012) et aux Etats-Unis en 2014. La molécule s'est vue attribuer un Service Médical Rendu modéré (taux de remboursement de 30%) et une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (IV). La mise en route du traitement comprend une phase d'initiation d'environ 14 jours pendant laquelle la dose administrée sera augmentée progressivement par paliers successifs jusqu'à la dose d'entretien recommandée de 3 gélules de 267 mg 3 fois par jour (au cours d'un repas), équivalente à 1 gélule de 801 mg 3 fois par jour. En cas d'interruption du traitement pendant

14 jours consécutifs ou plus, une nouvelle phase d'ascension progressive de la dose est préconisée. Les posologies peuvent être diminuées à 1 ou 2 gélules de 267 mg 3 fois par jour en cas d'intolérance, en particulier de survenue d'effets indésirables (EI) digestifs ou cutanés. Un arrêt temporaire du traitement peut également être préconisé.

#### b) Mécanisme d'action

La pirféridone est une puridine administrée par voie orale, présentant des actions anti-inflammatoire, antioxydante et antifibrotique (7). Les mécanismes sont encore mal connus, la pirféridone inhibe la synthèse du TGF- $\beta$ , ce qui diminue la production et l'accumulation de matrice extracellulaire et bloque la prolifération des fibroblastes et leur différenciation.

#### c) Données d'efficacité

Trois essais cliniques de phase 3 (CAPACITY 004 = CAPACITY 2, CAPACITY 006 = CAPACITY 1) (45), ASCEND (46)) ont été menés, évaluant principalement l'efficacité de la pirféridone et secondairement le profil de sécurité de la molécule. Les essais CAPACITY 004 et 006 ont été menés chez des patients atteints de FPI légères à modérées (CVF  $\geq$  50% et DLCO  $\geq$  35%, parcourant au moins 150 mètres au TM6), pendant 72 semaines. Le critère de jugement principal était la différence absolue du pourcentage de la CVF théorique à la 72<sup>ème</sup> semaine. Le premier essai montrait une diminution de la CVF statistiquement moins importante dans le groupe pirféridone par rapport au groupe placebo. Cette donnée n'a pas été retrouvée au cours de l'essai CAPACITY 006. Les données poolées des deux essais CAPACITY ont montré, dans le groupe pirféridone, une diminution statistiquement moins importante de la CVF à la 72<sup>ème</sup> semaine, un pourcentage de patient ayant une dégradation de la CVF  $>$  10% statistiquement moins importante et une survie sans progression statistiquement plus longue que dans le groupe placebo.

L'étude ASCEND (46), essai contrôlé randomisé de phase III, a comparé l'effet de la pirféridone versus placebo administrés pendant 52 semaines chez des patients atteints de FPI. Les critères d'inclusion étaient légèrement différents de ceux utilisés dans les essais CAPACITY : les patients avaient une CVF comprise entre 50 et 90% de la théorique, une DLCO comprise entre 30 et 90% de la théorique, un rapport volume expiratoire maximal seconde/CVF  $\geq$  0,8. Une revue centralisée des données de la spirométrie, du scanner, de la biopsie pulmonaire et des causes de décès a été réalisée. Le critère de jugement principal était la modification de la CVF. Les critères de jugement secondaires étaient la distance parcourue

au TM6, la survie sans progression, la dyspnée, les décès toute cause ou par FPI. Les résultats étaient en faveur de la pirféridone avec une diminution moindre de la mortalité et de la CVF ( $p < 0,001$ ) ainsi qu'une diminution moins importante de la distance parcourue au TM6 ( $p = 0,04$ ). Par ailleurs, la pirféridone améliorait la survie sans progression ( $p < 0,001$ ). L'analyse des données poolées des essais CAPACITY et ASCEND a montré d'une part que la pirféridone diminuait significativement le risque décès toute cause ( $p = 0,01$ ) et décès par FPI ( $p = 0,006$ ) (46) et d'autre part, que la pirféridone diminuait la proportion de patients ayant un déclin de leur CVF  $\geq 10\%$  ou qui décédaient, augmentait la proportion de patients dont la CVF ne diminuait pas, améliorait la survie sans progression, ainsi que le TM6 et les dyspnées (47).

#### d) Données de sécurité des essais cliniques

Les trois essais cliniques de phase 3 ont permis d'établir le profil de sécurité de la molécule. Les principaux effets indésirables rapportés étaient gastro-intestinaux et cutanés, de gravité mineure à modérée, et ont rarement entraîné un arrêt prématuré du traitement dans le groupe pirféridone. L'analyse des données poolées (47) a rapporté les EI les plus fréquents : les nausées ont été retrouvées chez 35,5% des patients traités par pirféridone, les diarrhées chez 24,6% des patients, les rashes chez 29,2% des patients. Parmi les autres EI rapportés chez plus de 10% des patients traités par pirféridone, étaient retrouvés : des atteintes pulmonaires (toux, infections des voies respiratoires hautes, rhinopharyngites, dyspnées, bronchites), digestives (dyspepsie, vomissements, anorexie, reflux gastro-œsophagiens) et des effets généraux (asthénie, maux de tête, vertiges). A noter qu'une augmentation des transaminases supérieure à 3 fois la valeur normale a été retrouvée chez 3,2% des patients sous pirféridone ; il s'agissait d'anomalies réversibles et sans conséquence clinique. Un arrêt du traitement suite à des EI a été observé chez près de 11,9 % des patients du groupe pirféridone.

Une revue de la littérature des études d'extension en ouvert (48), incluant 1 058 patients, a mis en évidence un profil de sécurité similaire. Les effets indésirables les plus fréquemment recensés au cours du traitement étaient les nausées (11,6 pour 100 patients-année [PA]), les diarrhées (6,9 pour 100 PA) et les rashes (7,2 pour 100 PA). L'arrêt du traitement par pirféridone suite à un EI médicamenteux est survenu chez 11,3% des patients (4,8 pour 100 PA), pourcentage similaire à celui obtenu dans les essais cliniques de phase III. Les rashes et nausées faisaient partie des EI induisant le plus souvent un arrêt du traitement. Les investigateurs ont recensé 13 décès potentiellement liés à un EI médicamenteux (1,2% ; 0,5 pour 100 patients-année).

#### e) Données de sécurité post-AMM

Une étude de phase IV (PASSPORT), prospective et observationnelle, a été menée chez 1009 patients, à la demande de l'Agence Européenne du Médicament, afin de compléter le profil de sécurité de la pirfénidone en vie réelle (49). Plus de 70% des patients ont présenté des EI. Comme observé dans les essais cliniques, les EI médicamenteux les plus souvent rapportés étaient les nausées, la fatigue, la perte de poids et la perte d'appétit, ainsi que les rashes et réactions de photosensibilité, les diarrhées et vertiges ; une partie de ces effets pouvant conduire à l'arrêt du traitement. Près de 30% des patients ont présenté un EI ayant nécessité un arrêt du traitement, après une durée médiane d'environ 100 jours.

L'étude ancillaire française FAS (50) rapporte des EI similaires (perte de poids, rash, réactions de photosensibilité). Des perturbations du bilan hépatiques, des atteintes cutanées, une occlusion de l'artère rétinienne étaient des EI graves entre autre recensés.

Le plan de gestion de risque (PGR) recense les EI importants identifiés (EI pour lesquels l'association avec la pirfénidone a été démontrée) : réactions de photosensibilité et rash cutané, perturbation du bilan hépatique, vertiges, perte de poids, troubles digestifs et fatigue.

Le PGR liste également parmi les risques potentiels importants (événements pour lesquels le lien avec la prise de pirfénidone est possible mais n'a pas été encore prouvé) les chutes, les événements cardiovasculaires (troubles du rythme, anomalies des valves aortiques ou pulmonaires entre autres) et les augmentations du taux de plaquettes (51).

#### f) Contre-indications et précautions d'emploi

Mis à part les hypersensibilités et antécédents d'angioedèmes sous pirfénidone, cette molécule est contre-indiquée en cas de traitement concomitant par fluvoxamine, en cas d'insuffisance hépatique sévère ou en phase terminale ou d'insuffisance rénale sévère (Clairance de la Créatinine < 30 ml/min) ou en phase terminale nécessitant une dialyse. Des précautions d'emploi sont formulées dans la monographie avec les augmentations des transaminases, les réactions de photosensibilisation ou éruption cutanée, les vertiges, la fatigue et la perte de poids. Ainsi, afin de limiter les EI, il est recommandé de prendre le traitement après le repas, d'utiliser quotidiennement une protection écran solaire et de réaliser un bilan hépatique à intervalle régulier pour doser les transaminases et la bilirubine (44).

## 2. Nintédanib

### a) Généralités

Le nintédanib (nom de spécialité OFEV<sup>®</sup>) est un anti-fibrosant dont l'AMM a été octroyée en 2014 aux Etats-Unis et en janvier 2015 en France (52) (inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en 2015). La molécule s'est vue attribuée un Service Médical Rendu modéré (taux de remboursement de 30%) et une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (IV). La posologie recommandée est de 1 gélule de 150 mg toutes les 12h, diminuée à 1 gélule de 100 mg toutes les 12h en cas d'intolérance (principalement digestive).

### b) Mécanisme d'action

Le nintédanib exerce un effet inhibiteur sur des tyrosines kinases : au niveau des récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR)  $\alpha$  et  $\beta$ , des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) et des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR). Le nintédanib se fixe de manière compétitive au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) de ces récepteurs et bloque ainsi la signalisation intracellulaire. En outre, le nintédanib inhibe les kinases Flt-3 (Fms-like tyrosine-protein kinase), Lck (lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn) et Src (proto-oncogène tyrosine-protein kinase src). Dans les modèles précliniques de fibrose pulmonaire, le nintédanib a montré une forte activité antifibrotique et anti-inflammatoire. Le nintédanib inhibe la prolifération, la migration et la transformation des fibroblastes pulmonaires en myofibroblastes (53,54). Par conséquent, il inhibe la sécrétion des composants de la matrice extracellulaire.

### c) Données d'efficacité

Les études pivots INPULSIS-1 et INPULSIS-2 (55) évaluaient principalement l'efficacité du nintédanib et secondairement le profil de sécurité de la molécule. Ces essais ont été menés chez des patients ayant une CVF  $\geq 50\%$ , une DLCO comprise entre 30 et 79% et un rapport VEMS/CVF  $\geq 0,7$  ainsi qu'un aspect radiologique compatible avec le diagnostic de FPI, pendant 52 semaines. Les patients ayant un haut risque hémorragique (antécédents hémorragiques, double anti-agrégation plaquettaire, traitement anticoagulant) et ceux ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable étaient exclus. Le critère de jugement principal était le taux de déclin annuel de la CVF. Les critères de jugement

secondaires étaient le délai jusqu'à la première EAFPI et l'évolution du score respiratoire de Saint George (St George's Respiratory Questionnaire), à 52 semaines. Ces deux études ont montré que le déclin annuel de la CVF était moins important dans le groupe nintédanib ( $p < 0,001$ ). Le délai jusqu'à la première EAFPI ainsi que le score respiratoire de Saint George étaient statistiquement en faveur du nintédanib dans INPULSIS-2 mais pas dans INPULSIS-1 ni dans l'analyse des données poolées. Cette analyse a mis en évidence une diminution significative du nombre d'EAFPI sous nintédanib ( $p = 0,001$ ). Le nintédanib tend à diminuer la mortalité (différence non significative). Les données poolées de l'essai de phase II TOMORROW et des deux essais de phase III INPULSIS (56) ont montré que le nintédanib diminuait la durée avant la survenue des EAFPI ( $p = 0,0047$ ) et améliorait le score respiratoire de Saint George ( $p = 0,0095$ ). En outre, il a été montré que le nintédanib était aussi efficace chez les patients ayant une fonction respiratoire préservée ( $CVF > 90\%$ ) (43) que chez ceux ayant une fonction respiratoire altérée ( $CVF < 50\%$ ) (57,58).

#### d) Données de sécurité des essais cliniques

Selon les données poolées des essais cliniques de phase III, INPULSIS-1, INPULSIS-2 et de phase II TOMORROW, les principaux événements indésirables recensés concernaient les diarrhées, les nausées, les rhinopharyngites, la toux, les vomissements ou encore une perte d'appétit. Les diarrhées sont retrouvées chez 61,5% des patients dans le groupe nintédanib, entraînant un arrêt prématuré du traitement chez 5,3% des patients sous nintédanib. Un arrêt prématuré du traitement lié aux événements indésirables a été observé chez 20,6% des patients dans le groupe nintédanib (56).

Corte et al. se sont intéressés spécifiquement au profil de sécurité du nintédanib, en analysant les données des essais cliniques INPULSIS. Davantage de patients traités par nintédanib ont présenté une augmentation des enzymes hépatiques par rapport au groupe placebo (augmentation non significative). Une normalisation des taux d'ASAT, ALAT et bilirubine a été observée à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas. Par ailleurs, des saignements ont été rapportés chez 10,3% des patients dans le groupe. Le nintédanib ayant une action sur le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR), les auteurs se sont également intéressés aux événements indésirables (EvI) cardiaques (cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, coronaropathies entre autres). Pour rappel, les événements indésirables sont tous les événements survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, que ces manifestations aient été reliées ou non au médicament expérimental (dans notre cas le nintédanib). Les EvI graves sont ceux ayant entraîné la mort,

mis en danger la vie de la personne, nécessité une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, provoqué une incapacité ou un handicap, ayant entraîné une anomalie ou une malformation congénitale. Un effet indésirable est un événement indésirable pour lequel le lien avec la recherche ou le produit sur lequel porte la recherche a été établi. Ces EvI cardiaques ont donc été rapportés dans une proportion similaire (environ 10%, dont 5% d'EvI graves) chez les patients traités par nintédanib ou placebo. A noter que 1,6% des patients du groupe nintédanib ont présenté un infarctus du myocarde versus 0,5% dans le groupe placebo (59).

Le PGR recense les EI importants identifiés (EI pour lesquels l'association avec le nintédanib a été démontrée) : diarrhées, augmentations des transaminases et de la bilirubine, saignement et infarctus du myocarde. Le PGR liste également les risques potentiels importants (événements pour lesquels le lien avec la prise de nintédanib est possible mais n'a pas été encore prouvé) : thromboses artério-veineuses (hors infarctus du myocarde), insuffisance hépatique et cardiaque, allongement du QT et tératogénicité (60).

Une étude d'extension en ouvert (INPULSIS-ON) (61) a permis de préciser certains effets indésirables : une fois l'aveugle levée, alors que les patients du groupe nintédanib ont poursuivi leur traitement, ceux du groupe placebo ont débuté le traitement par nintédanib. L'incidence des effets était systématiquement supérieure dans le groupe où le nintédanib a été poursuivi par rapport au groupe avec relais placebo/nintédanib : saignements (8,4 pour 100 PA versus 6,7 pour 100 PA) ; EvI cardiaques graves (3,6 pour 100 PA versus 2,4 pour 100 PA) ; infarctus du myocarde (1,3 cas pour 100 PA versus 0,7 pour 100 PA).

Plus récemment, les données de 6 essais cliniques impliquant le nintédanib ont été poolées (62) : l'incidence des diarrhées a été calculée à 76,5 pour 100 PA et l'augmentation des enzymes hépatiques à 12,1 pour 100 PA. Les incidences de survenue des événements cardiovasculaires graves et d'infarctus du myocarde ont été estimées à 3,7 et 1,1 pour 100 PA versus 2,7 et 0,5 pour 100 PA dans le groupe placebo.

#### e) Données de sécurité post-AMM

Les données collectées en vie réelle (63) via les surveillances post-AMM (jusqu'à 27 mois d'exposition pour les données des études d'extension en ouvert et jusqu'à 8 mois pour les programmes d'utilisation en compassionnel) indiquent un profil de sécurité similaire à celui identifié dans les essais cliniques. Les EvI les plus rapportés étaient la diarrhée, la perte de poids, l'anorexie, la fatigue et les nausées. Les EvI gastro-intestinaux pouvaient nécessiter un traitement par lopéramide et des diminutions de doses ou des interruptions de traitement. Un

arrêt définitif du traitement n'a que très rarement été observé. La perte de poids moyenne observée était similaire à celle observée dans les essais INPULSIS, environ 3,1 kg sur une période de 6 mois (64).

#### f) Nintédanib et risque cardiovasculaire

Du fait de son action sur le VEGFR, un lien entre nintédanib et risque de saignement existe. Des évènements thromboemboliques artériels ont été également rapportés avec le nintédanib, ceci poussant à analyser les données sur un potentiel lien entre nintédanib et risque cardiovasculaire. Pour rappel, les IDM font partie des risques importants identifiés dans le PGR et les thromboses artério-veineuses sont identifiées comme un risque potentiel.

Noth et al. (65) ont analysé en post hoc les données des essais cliniques (TOMORROW et INPULSIS), différenciant les patients à fort risque cardiovasculaire (ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires athéromateuses et/ou un ou plus facteurs de risques cardiovasculaires) des patients à faible risque cardiovasculaire (sans antécédents et sans facteurs de risque). Concernant les évènements indésirables cardiovasculaires majeurs : les taux d'incidence (Intervalle de confiance à 95%) étaient de 3,88 (IC95% : 2,58–5,84) pour 100 PA chez les patients à haut risque cardiovasculaire traités par nintédanib et 4,78 (IC95% : 1,54–14,82) pour 100 PA chez les patients à faible risque cardiovasculaire traités par nintédanib. Concernant le taux d'incidence d'infarctus du myocarde, il était de 3,03 (IC95% : 1,91–4,81) pour 100 PA chez les patients à haut risque cardiovasculaire et 1,59 (IC95% : 0,22–11,29) pour 100 PA chez les patients à faible risque cardiovasculaire. Les taux d'incidence pour les autres maladies ischémiques étaient de 1,85 (IC95% : 1,02–3,34) pour 100 PA dans le groupe nintédanib chez les patients à haut risque cardiovasculaire ; aucun autre évènement n'a été détecté chez les patients à faible risque cardiovasculaire. Ces taux d'incidence étaient similaires dans les deux groupes (nintédanib versus placebo).

Une méta-analyse évaluant le risque cardiovasculaire des inhibiteurs de tyrosine kinase a été publiée en 2018 (66). Au total, 4 études concernant le nintédanib ont été incluses ; à noter que le nintédanib, prescrit dans le cadre de cancer bronchique non à petites cellules et cancer des ovaires, était associé à d'autres traitements, comme le pémétréxed ou le docétaxel. Il ressort néanmoins de cette étude, chez les patients traités par nintédanib, l'absence de sur risque identifié concernant la survenue d'évènements indésirables thrombotiques (artériels ou veineux) ( $p=0,36$ ), d'évènements indésirables thrombotiques artériels ( $p=0,91$ ), de cardiopathie ischémique ( $p = 0,50$ ) ou encore d'ischémie cérébrale ( $p=1$ ). En revanche, les auteurs ont identifié un sur-risque de saignement chez les patients traités par nintédanib (RR=1,3 ; IC95%: 1,07–1,59 ;  $p = 0.01$ ).

### g) Contre-indication et précautions d'emploi

La monographie du nintédanib ne contre-indique cette molécule qu'en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. De nombreuses précautions d'emplois sont mentionnées, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique, ceux à risque hémorragique, ceux ayant des antécédents d'évènements thromboemboliques artériels et veineux, ou encore chez ceux ayant des antécédents d'anévrismes et dissections artérielles. En cas d'EI gastro-intestinaux, d'insuffisance hépatique ou rénal ou de perturbation du bilan hépatique, une diminution de la posologie pourra être envisagée ainsi que l'instauration d'un traitement symptomatique (lopéramide). Il est recommandé de réaliser un bilan hépatique à intervalle régulier pour doser les transaminases et la bilirubine (53).

### 3. Association pirfénidone et nintédanib

Le nintédanib et la pirfénidone ayant des modes d'action différents, une synergie d'action lors de l'association de ces deux anti-fibrosants a été évoquée (67). Un premier essai contrôlé randomisé en double aveugle a été mené afin d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du nintédanib, seul ou en association avec la pirfénidone (68). Cette étude, conduite chez 50 patients japonais, rapportait un profil de sécurité similaire chez les patients traités par nintédanib seul ou en association. La pharmacocinétique de la pirfénidone n'était pas modifiée lors de l'association avec le nintédanib. En revanche, les paramètres de pharmacocinétiques du nintédanib (C<sub>max</sub>, AUC, T<sub>max</sub>...) semblaient diminuer lorsque celui-ci était associé au nintédanib ; cependant aucun test statistique n'a été effectué. Selon une autre étude (69), les taux plasmatiques de nintédanib n'étaient pas modifiés lorsque les deux molécules étaient associées. Cette même étude montrait une diminution de la CVF sur 12 semaines chez les patients traités en association versus ceux traités par nintédanib seul (aucun test statistique n'ayant été réalisé). Concernant la sécurité d'emploi de l'association, les profils d'EI étaient similaires à ceux de chacune des molécules utilisée seule (68,69). Vancheri et al. ont publiés les résultats de l'étude INJOURNEY, montrant une augmentation des ASAT et/ou ALAT > 3N chez 5,7% des patients traités par nintédanib et pirfénidone (cohorte de 53 patients) versus aucun cas dans le groupe nintédanib seul (cohorte de 52 patients). Au total, peu de données existent concernant l'efficacité et la sécurité d'une prise en charge de la FPI par l'association pirfénidone et nintédanib. Aucun large essai randomisé contrôlé n'a permis d'évaluer cette association.

## **B. Autres traitements**

### **1. Association et nouvelles thérapeutiques**

En dehors de la pirfénidone et du nintédanib, d'autres traitements ont été testés pour la prise en charge de la FPI, les résultats étant le plus souvent non en faveur du traitement à l'étude.

L'association sildénafil et nintédanib versus nintédanib a été testée au cours de l'essai INSTAGE (70). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant le critère de jugement principal, qui était l'évolution du score respiratoire de Saint George.

D'autres thérapeutiques telles que les antagonistes de récepteurs à l'endothéline (bosentan, macitentan, ambrisentan), l'étanercept et d'autres anticorps monoclonaux comme le carlumab (anti CCL2) ou le simtuzumab (antiLOXL2) n'ont pas montré de bénéfice et ne sont pas recommandés pour la prise en charge de la FPI (4).

De nouvelles thérapeutiques sont actuellement à l'étude, ciblant les différentes voies de signalisation moléculaires impliquées dans la physiopathologie de la FPI. Nous citerons par exemple l'analogue de la pentatrexine, une protéine circulante connue pour inhiber la différenciation des monocytes et fibrocytes pro-fibrotiques ou le pamrevlumab, un antagoniste du CCN2, facteur de croissance du tissu conjonctif, surexprimé chez les patients souffrant de FPI (71).

### **2. L'oxygénothérapie**

Un autre traitement proposé est l'oxygénothérapie. D'après les recommandations françaises (4), il est :

- « recommandé d'utiliser l'oxygénothérapie de longue durée (OLD) chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une insuffisance respiratoire chronique grave, définie par une PaO<sub>2</sub> < 55 mmHg » ;
- « proposé de prescrire une oxygénothérapie de déambulation chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une dyspnée d'effort importante et une désaturation à l'effort (saturation percutanée en oxygène < 88% lors des activités quotidiennes ou d'un exercice standardisé comme un test de marche de 6 minutes) ».

### 3. La transplantation pulmonaire

Finally, the possibility of lung transplantation is evaluated by specialized centers and is generally envisaged for severe forms or in case of rapid aggravation of the disease, most often in patients under 65 years old. The evaluation of the possibility of transplantation must be done as early as possible in order to register the patient on the waiting list.

### **III. Etude SAfety of PIrfenidone and Nintedanib (SAPIN)**

#### **A. Introduction**

Les profils de sécurité de la pirféridone et du nintédanib s'appuient donc essentiellement sur les données des essais cliniques. Cependant, ces données ne sont pas exhaustives et permettent de dépeindre le profil de sécurité de ces molécules uniquement dans des conditions spécifiques d'utilisation. En effet, au cours des essais cliniques, les critères d'inclusion et d'exclusion sont stricts, les patients inclus ne correspondent pas totalement aux patients traités en condition réelle d'utilisation (multiples comorbidités, polymédications...). On citera l'exemple de l'essai INPULSIS 1 dont l'un des critères d'exclusion était la survenue d'un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents. De plus, le délai de suivi de ces patients est souvent limité dans le temps, empêchant la détection des EI retardés. Enfin, les faibles effectifs limitent la détection des EI rares. Afin de compléter les données de la littérature, nous avons donc mené l'étude « SAPIN » (SAfety of PIrfenidone and Nintedanib) qui cherchait à décrire le profil de sécurité en vie réelle de ces deux molécules et d'estimer l'incidence brute des cas d'EI, dans une cohorte de patients atteints de FPI, suivis au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rennes, Centre de Référence des Maladies Pulmonaires Rares.

En plus du calcul de l'incidence brute et de la description des cas d'EI survenant chez nos patients, nous avons souhaité nous focaliser sur la survenue d'évènements cardiovasculaires graves (ECVG). Cette volonté découlait de plusieurs constats :

- Dans les essais cliniques pivot du nintédanib, différents critères d'exclusion comportaient, entre autre, le fait d'avoir présenté un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédent l'inclusion, d'avoir présenté un angor instable dans le mois précédent l'inclusion (INPULSIS) ou d'avoir présenté des évènements thromboemboliques dans les 12 derniers mois (INMARK). De fait, il est difficile de se prononcer quant à la possibilité de traiter en vie réelle des patients présentant un antécédent cardiovasculaire grave ou pré-disposés à ce type d'évènements puisqu'ils ont été exclus des essais cliniques ;
- Le PGR de l'OFEV<sup>®</sup> liste des risques potentiels importants, dont les thromboses artério-veineuses (hors infarctus du myocarde) ;
- Quelques cas d'évènements cardiovasculaires graves nous avaient été rapportés au CRPV de Rennes. Ces cas survenaient toujours chez les patients traités par nintédanib.

Cependant, il est possible que les déclarants, connaissant le risque cardiovasculaire lié au nintédanib, soient plus sensibles à la survenue de tels EI et les déclarent plus chez les patients traités par nintédanib que pirféridone (biais de notoriété). Afin de s'affranchir de ce potentiel biais, nous avons donc recherché la survenue d'évènements cardiovasculaires chez tous nos patients, qu'ils soient traités par nintédanib ou pirféridone, et avons analysé ces cas afin de déterminer l'existence du lien avec le traitement.

Par ailleurs, nous avons volontairement différencié les patients exposés en post-AMM uniquement (« Patients naïfs ») des patients ayant été exposés à l'une des deux molécules au cours d'un essai clinique (« Patients EC »). Cette distinction repose sur plusieurs constatations :

- Les données des patients inclus dans des essais cliniques n'étaient pas toujours faciles à collecter. Entre autres, la levée d'aveugle n'était pas toujours spécifiée et il n'était donc pas possible d'identifier à quel groupe de traitement pouvait être attribué un EI ;
- Les patients inclus dans les essais cliniques bénéficiaient d'un suivi régulier et spécifique, pouvant interférer par exemple avec la survenue d'EI ou au contraire favoriser leur détection.

L'objectif principal de notre étude a été investigué uniquement sur la cohorte « Patients naïfs ». Les objectifs secondaires ont été déclinés pour les deux cohortes.

## **B. Objectifs**

### **1. Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude était de calculer l'incidence brute des cas d'EI non graves et graves survenus en post-AMM après initiation d'un traitement par nintédanib ou pirfénidone chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et suivis au CHU de Rennes (cohorte « Patients naïfs »).

### **2. Objectifs secondaires**

Chez les patients ayant initié un traitement par nintédanib ou pirfénidone pour une FPI suivis au CHU de Rennes, plusieurs objectifs secondaires ont été fixés :

- ❖ Pour les patients exposés en post-AMM uniquement (cohorte « Patients naïfs ») :
  - Calculer l'incidence brute en vie réelle des cas d'EI selon les classes organe « Affections cardiaques », « Affections hépatobiliaires », « Affections gastro-intestinales », « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », « Troubles du métabolisme et de la nutrition ». Cette analyse permettra ainsi de faire ressortir le profil de sécurité par molécule et par classes organe, ce qui apportera ensuite une aide à la prise en charge ;
  - Décrire les cas d'EI recensés selon la gravité, selon le caractère attendu/inattendu et par classe organe ;
  - Décrire l'évolution de la prise en charge des patients ;
  - Décrire le délai d'apparition des EI des classes organe « Affections cardiaques », « Affections hépatobiliaires », « Affections gastro-intestinales », « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », « Troubles du métabolisme et de la nutrition » à l'aide d'une frise chronologique ;
  - Décrire spécifiquement la survenue d'évènements cardiovasculaires graves (ECVG) chez les patients traités ou ayant été traités par pirfénidone ou nintédanib et évaluer le lien avec la molécule impliquée.
  
- ❖ Pour les patients exposés au cours d'un essai clinique (cohorte « Patients EC ») :
  - Décrire les cas d'EI recensés selon la gravité, selon le caractère attendu/inattendu, par classe organe ;
  - Décrire spécifiquement la survenue d'évènements cardiovasculaires graves chez les patients traités ou ayant été traités par pirfénidone ou nintédanib et évaluer le lien avec la molécule impliquée.

## C. Matériel et méthode

### 1. Données sources

L'entrepôt de données biomédicales du CHU de Rennes « eHOP » (anciennement Roogle), créé par le CHU de Rennes et l'équipe « Données massives en santé » de l'unité INSERM LTSI (Université de Rennes 1), permet l'exploitation et l'analyse des données intra-hospitalières (2,3). Une requête a été réalisée visant à identifier tous les dossiers-patients comportant des documents émis entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 28 janvier 2020 (date de consultations, d'hospitalisations de jour et d'entrée de séjour), associant le terme de « fibrose pulmonaire idiopathique » ou « FPI » et les termes « pirféridone » ou « esbriet » ou « nintédanib » ou « ofev ». Nous avons obtenu ainsi une liste de dossiers-patients anonymisés.

### 2. Sélection de la population

A partir de la liste des dossiers anonymisés, une sélection a été réalisée dans le but de constituer notre cohorte de patients. Ont été inclus :

- Les patients effectivement traités par pirféridone ou nintédanib et initiant leur traitement entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 28 janvier 2020 ;
- Les patients suivis au CHU de Rennes sur toute la période de traitement par pirféridone ou nintédanib ;
- Les patients pour lesquels l'indication du traitement était la FPI.

Comme évoqué plus haut, cette cohorte a ensuite été divisée en deux sous-cohortes : « Patients EC » (cf. tableaux I à III) et « Patients naïfs ». Les patients inclus dans des protocoles de recherche dont l'objectif ne concernait pas ces deux molécules (Tableau IV et V) ont été inclus dans le groupe des « Patients naïfs ».

Le détail des essais cliniques est présenté dans les tableaux I à V ci-dessous.

Nos analyses ont principalement concernées la cohorte « Patients naïfs ».

**Tableau I : Essais cliniques impliquant le nintédanib**

Nom Essai		Molécule (s)	Objectif	Schéma d'étude
BIBF 1199.33	INPULSIS-ON	Nintédanib	Evaluation de la sécurité à long terme du BIBF1120 chez les patients atteints de FPI	Etude d'extension en ouvert, de cohorte interventionnelle, simple bras
BIBF 1199.227	INMARK	Nintédanib ou placebo	Evaluation de l'effet du Nintédanib sur la variation des biomarqueurs du renouvellement de la matrice extracellulaire (MEC) chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ayant une capacité vitale forcée (CVF) préservée	Etude de 12 semaines en groupe parallèle, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, suivie par une phase de 40 semaines en un seul bras actif
BIBF 1199.32	INPULSIS 1	Nintédanib ou placebo	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité du BIBF1120 à forte doses sur les patients atteints de FPI	Etude de 52 semaines, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle

**Tableau II : Essais cliniques impliquant la pirfénidone**

Nom Essai		Molécule(s)	Objectif	Schéma d'étude
PIPF 012		Pirfénidone	Evaluation de la sécurité sur le long terme de la pirfénidone chez les patients atteints de FPI	Etude de cohorte interventionnelle, simple bras, en ouvert
PIPF 004	CAPACITY 2	Pirfénidone ou placebo	Evaluer l'efficacité et la sécurité de trois dosages différents de pirfénidone chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique	Etude de cohorte, interventionnelle, triple bras, en quadruple aveugle
PASSPORT	PASSPORT	Pirfénidone	Evaluation de la tolérance de la pirfénidone sur 2 ans de suivi	Etude post-incription, de cohorte, observationnelle, prospective sur 2 ans de suivi
FAS	FAS	Pirfénidone	Evaluation de l'effet de la pirfénidone sur l'évolution de la CVF et de la distance parcourue en 6 min	Etude ancillaire française de PASSPORT

**Tableau III : Essais cliniques impliquant une association de molécules dont la pirfénidone et/ou le nintédanib**

Nom Essai		Molécule (s)	Objectif	Schéma d'étude
COMBO-MA29895	COMBO	Nintédanib et pirfénidone	Evaluation de la sécurité de la pirfénidone en association avec le nintédanib chez les patients atteints de FPI	Etude de 24 semaines, interventionnelle, simple bras
BIBF 1199.222	INJOURNEY Trial	Nintédanib et pirfénidone ou Nintédanib seul	Evaluation de l'innocuité, de la tolérance et de la pharmacocinétique du nintédanib associé à la pirfénidone versus nintédanib seul chez les patients atteints de FPI	Etude de 12 semaines en ouvert sur des groupes parallèles
BIBF 1199.36	INSTAGE	Nintédanib et sildénafil ou Nintédanib seul	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité du nintédanib associé au sildénafil chez les patients atteints de FPI avec une détérioration avancée de la fonction pulmonaire	Etude de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles

**Tableau IV : Essais cliniques impliquant d'autres molécules que la pirfénidone ou le nintédanib**

Nom Essai	Molécule(s)	Objectif	Schéma d'étude
Spirit	BG00011 ou placebo	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité du BG00011 chez les patients atteints de FPI	Etude de cohorte interventionnelle, essai de phase II randomisé, contrôlé versus placebo
RIFF	Lebrikizumab ou placebo	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un traitement par lebrikizumab chez les patients atteints de FPI	Etude de cohorte interventionnelle, essai de phase II randomisé, contrôlé versus placebo, en double aveugle
Exafip	Cyclophosphamide ou placebo	Evaluation de la prise en charge des EAFPI par cyclophosphamide et corticoïdes versus placebo et corticoïdes sur la mortalité à 3 mois	Etude de cohorte interventionnelle, randomisée, contrôlée versus placebo en double aveugle
Rainier	Simtuzumab ou placebo	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un traitement par simtuzumab chez les patients atteints de FPI	Etude de cohorte interventionnelle, essai de phase II randomisé, contrôlé versus placebo, en double aveugle
GALACTIC 1	TD139 ou placebo	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité du TD139 inhalé chez les patients atteints de FPI	Etude de cohorte interventionnelle, essai de phase II randomisé, contrôlé versus placebo

**Tableau V : Essais cliniques n'impliquant pas de médicament**

Nom Essai	Molécule(s)	Objectif	Schéma d'étude
Help-IPF	NA	Evaluation de la santé et de la qualité de vie des soignants de patients atteints de FPI	Etude de cohorte prospective observationnelle concernant les aidants
Opale	NA	Evaluation de l'observance et de la qualité de vie des patients grâce à un dispositif d'accompagnement téléphonique des patients au cours des 9 premiers mois de traitement	
PALIF	NA	Evaluation de l'impact de soins palliatifs systématiques sur la qualité de vie chez les patients atteints de FPI à un stade avancé	Etude de cohorte interventionnelle, randomisée, deux groupes parallèles

En outre, d'autres essais cliniques étaient cités dans certains dossiers dont le produit expérimental était le nintédanib mais utilisé dans une autre indication (ex : BIBF 1199.247 et BIBF 1199.248, indication pneumopathie interstitielle associée à une fibrose progressive ; BIBF 1199.214, indication sclérodémie systémique avec atteinte interstitielle pulmonaire). Ces patients avaient été exclus d'emblée, l'indication n'étant pas la FPI.

### 3. Exposition

Les patients ont été suivis depuis la date d'initiation de la pirfénidone ou du nintédanib, définissant ainsi le T0.

Dans la cohorte « Patients Naïfs », nous avons différencié deux groupes de patients exposés :

- Patients initialement exposés à la pirfénidone ;
- Patients initialement exposés au nintédanib.

Dans la cohorte « Patients EC », nous avons différencié quatre groupes de patients exposés :

- Patients initialement exposés à la pirfénidone ;
- Patients initialement exposés au nintédanib ;
- Patients initialement exposés à la pirfénidone et au nintédanib ;
- Patients initialement exposés au nintédanib et au sildénafil.

### 4. Critères de jugement

#### a) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été défini comme « tout effet indésirable, rapporté dans le dossier-patient, survenu chez les patients traités par nintédanib ou pirfénidone pour une FPI, suivis au CHU de Rennes et relié au traitement de la FPI ».

Lors de la déclaration d'un EI, les EI graves (EIG) sont différenciés des EI non graves. Sont considérés comme graves les cas pour lesquels les EI ont entraîné une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, une invalidité, ont mis en jeu le pronostic vital, ont entraîné un décès ou toute autre situation considérée comme grave.

Nous avons choisi de dichotomiser ce critère de jugement principal et de distinguer la survenue des cas d'EIG des cas non graves.

Les EI ont été saisis dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) selon la classification MedDRA. Il s'agit d'un dictionnaire international des termes médicaux, présenté selon une arborescence en 5 niveaux, allant du plus précis (LLT « Lowest Level Terms ») au plus général (SOC « System Organ Classes »). Nous avons attribué à chaque EI un PT « Preferred term » et la classe organe (SOC) principale associée. Les LLT sont les termes les plus proches de la formulation originelle, il s'agit de synonymes ou formulation alternative (72). Plusieurs LLT peuvent être liée à un seul PT, qui est le terme le spécifique et descriptif.

## b) Critères de jugement secondaire

### ❖ Cohorte « Patients naïfs » :

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Les EI inattendus ;
- Les évènements cardiovasculaires graves survenant après l'introduction d'un traitement de la FPI.

### ❖ Cohorte « Patients EC » :

Concernant la cohorte « Patients EC », les critères de jugement secondaires étaient :

- Les EI survenant au cours des essais cliniques, c'est-à-dire tous les évènements indésirables pour lesquels le lien entre l'évènement et la molécule a été spécifiquement établi par l'investigateur, ainsi que les EI survenant après la fin de l'essai clinique lorsque le patient était toujours exposé à la pifrénidone et/ou au nintédanib. Lorsque la levée d'aveugle n'était pas précisée dans le dossier du patient et qu'il était impossible de savoir si l'évènement était lié au produit expérimental ou au placebo, nous n'avons pas pris en compte l'EI ;
- Les évènements cardiovasculaires graves survenant après l'introduction d'un traitement de la FPI.

## 5. Données collectées

La majeure partie des données ont été collectées de façon rétrospective à partir des documents de l'entrepôt eHOP (documents datés du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 28 janvier 2020).

Le suivi des patients a également été complété de façon prospective lorsque des comptes rendus de consultation ou d'hospitalisation était envoyés directement par les cliniciens au CRPV de Rennes, entre le 29 janvier 2020 et 30 mai 2020. Le suivi a été arrêté au 30 mai 2020 (Figure 3).

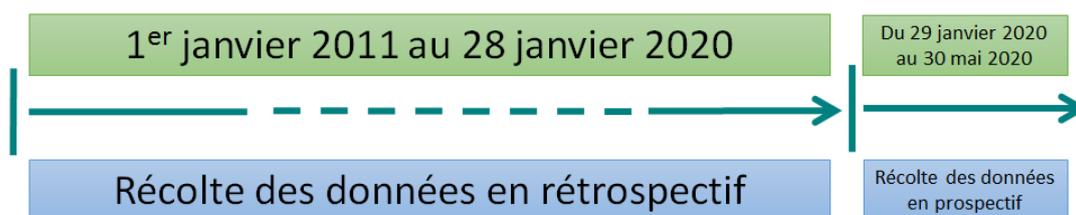


Figure 3 : Période et mode de collecte des données

a) Données collectées concernant les critères de jugement

Les données collectées autour des critères de jugement étaient :

- Le traitement impliqué dans la survenue de l'EI ;
- La date d'introduction du traitement ;
- La gravité des EI ;
- Le caractère attendu/inattendu des EI ;
- Les terminologies associées à chaque EI selon la classification MedDRA en collectant en particulier la classe organe (SOC) et le *preferred term* (PT), plus spécifique ;
- La date de survenue des EI ;
- EI survenant au cours d'un essai clinique ou en dehors ;
- La date d'arrêt du traitement et, si présente, la date de relai de traitement de la FPI (pirfénidone ou nintédanib) ;
- La date de dernière information ;
- L'évolution de la prise en charge : nous avons différencié la poursuite du traitement à l'identique, le changement de forme galénique, l'arrêt temporaire, la diminution de posologie, l'arrêt définitif et le relai vers l'autre anti-fibrosant.

Le caractère attendu/inattendu de l'EI (critère de jugement secondaire) a été déterminé en se basant sur la section « Effets indésirables » de la monographie d'Ofev<sup>®</sup> et Esbriet<sup>®</sup>. En l'absence de mention, l'EI était considéré comme inattendu.

Dans certains cas, les dates recueillies étaient incomplètes, il a été admis que :

- Le 15 du mois serait choisi si le mois et l'année étaient connus ;
- Le 15 juin serait choisi si l'année seulement était connue.

b) Données collectées concernant la FPI

Différentes données ont été collectées autour de la pathologie des patients :

- Les données concernant la FPI : date de diagnostic, âge au moment du diagnostic, données de génétique, CVF et DLCO à l'introduction du traitement ;
- Les données concernant l'évolution de la FPI : date de survenue d'EAFPI, date d'hospitalisation pour causes respiratoires, survenue d'une insuffisance respiratoire nécessitant la mise en place d'une oxygénation longue durée ;
- La prise en charge médicamenteuse : molécule initialement introduite, commentaire sur le choix initial du traitement, date d'introduction, inclusion dans des protocoles de

recherches cliniques (nombre, nom, bras de randomisation), date d'arrêt, date de dernier courrier disponible permettant d'identifier la dernière date d'exposition connue ;

- Les données clinico-biologiques à baseline : poids (kg), taille (m), créatininémie ( $\mu\text{M}$ ),
- Les facteurs de risque et comorbidités à baseline : tabagisme (sevré et nombre de paquets-année), insuffisance rénale, insuffisance hépatique, insuffisance respiratoire oxygéo-requérante, syndrome d'apnée obstructive du sommeil et cancer actif ;
- Les comorbidités cardio-vasculaires à baseline / antécédents CV : HTA, dyslipidémie, diabète, antécédents de syndrome coronarien aigu, cardiopathie ischémique, AVC ischémique, AIT, phlébite et embolie pulmonaire, athérome, athérosclérose, fibrillation atriale, autres maladies cardiaques (arythmie, prothèse valvulaire, etc), revascularisation coronaire, revascularisation périphérique.

Le GAP score, l'IMC et la clairance de la créatininémie selon la formule CKD-EPI ont été calculées à partir de données collectées ci-dessus.

Les antécédents d'intérêt comme l'IMC, un tabagisme sevré, la présence d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, le risque CV attribué - élevé ou faible – et la présence d'une clairance de la créatininémie inférieure à 30 mL/min ont été présentés. Ont également été présentés le pourcentage de patients ayant présenté au moins une EAFPI ou une hospitalisation pour cause respiratoire.

c) Données collectées concernant les événements cardiovasculaires  
(critère de jugement secondaire)

Pour chaque patient, il a été recherché la survenue d'un événement cardiovasculaire grave (ECVG). Un descriptif a été réalisé pour chaque cas incluant des informations telles que l'historique des traitements, les antécédents et facteurs de risque CV, le niveau de risque CV attribué, le type d'atteinte cardiovasculaire.

Le niveau de risque cardio-vasculaire de chaque patient a été estimé à l'introduction du traitement anti-fibrosant en fonction de ses antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires. Ce niveau de risque était exprimé en 2 classes : risque faible ou risque élevé.

Un risque élevé correspondait à 2 situations :

- un antécédent d'ECVG (événement cardiovasculaire grave : syndrome coronarien aigu hospitalisé, accident vasculaire cérébral ischémique, angor instable) ;
- l'association d'au moins 2 facteurs de risque cardio-vasculaires parmi : l'âge à risque (50 ans chez l'homme, 60 chez la femme), l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète, le tabagisme et l'obésité.

## **D. Analyse des données**

### **1. Logiciel utilisé**

Pour la collecte, l'enregistrement et les analyses statistiques, nous avons utilisé Microsoft Office Professionnel Plus 2010, Version 14.3.7257.5000.

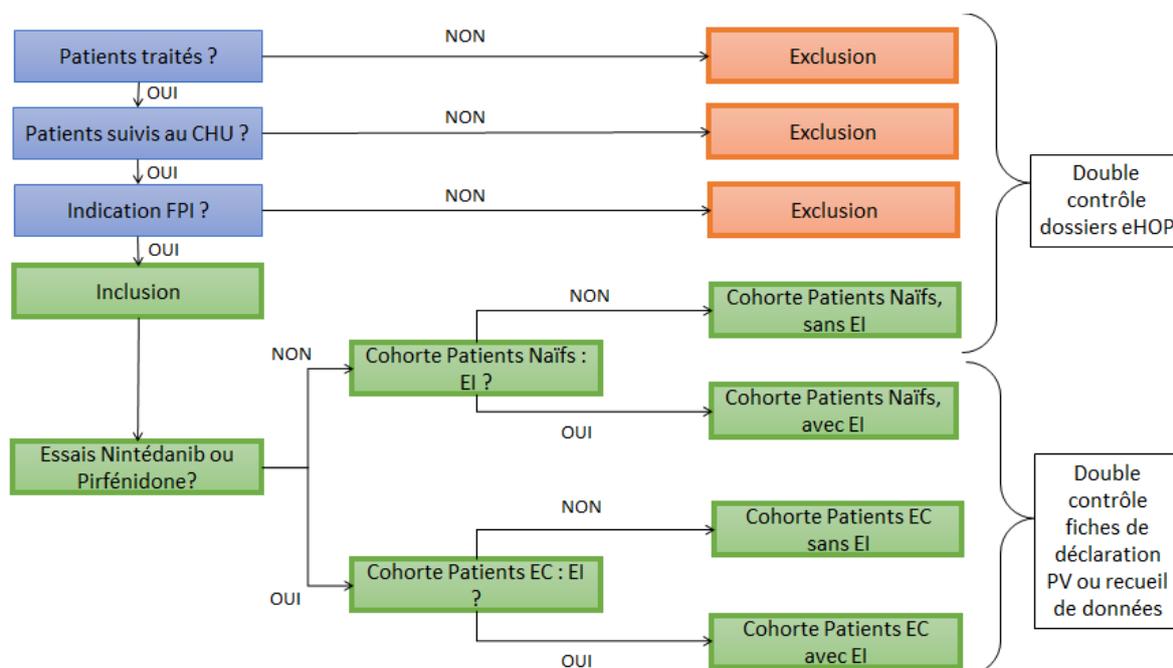
### **2. Double contrôle**

Afin de s'assurer de la qualité de la sélection de notre cohorte, un double contrôle a été réalisé pour tous les dossiers-patients analysés dans l'entrepôt de données, impliquant une tierce personne de l'équipe de pharmacovigilance (Dr Marie-Noëlle Osmont, Dr Lucie-Marie Scailteux). Ce double contrôle a été réalisé à différentes étapes :

- Initialement, concernant les patients exclus afin de vérifier les motifs d'exclusion ;
- Secondairement, pour les patients de la cohorte « Patients naïfs » pour lesquels aucun EI n'avait été retrouvé afin de s'assurer de l'absence effective d'EI ;
- Enfin, pour les patients de la cohorte « Patients naïfs » ou « patients EC » ayant présentés des EI, le double contrôle a été réalisé afin de confirmer les caractéristiques de l'EI (type, gravité...).

En cas de divergence, un consensus a été réalisé après discussion entre D. Fournier, MN. Osmont et LM Scailteux.

La Figure 4 schématise le mode de sélection des patients ainsi que le double contrôle.



**Figure 4 : Sélection des patients et double contrôle des données<sup>1</sup>**

L'anonymat a été levé pour les dossiers de patients où un EI a été identifié. Cette levée d'anonymat a entre-autre permis de s'assurer de l'exhaustivité de la requête eHOP : nous avons ainsi vérifié que tous les cas d'EI sous pirfénidone ou nintédanib déclarés spontanément au CRPV de Rennes et ayant fait l'objet d'un précédent enregistrement dans la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) étaient retrouvés dans l'entrepôt de données (et donc dans notre cohorte) .

Tous les cas d'EI n'ayant pas déjà été enregistrés dans la BNPV ont fait l'objet d'un enregistrement au cours de l'étude.

Les dossiers des patients de la cohorte « Patients EC » ont été relus afin de détecter également les EI liés à la prise du traitement. Nous avons différencié les événements indésirables survenus au cours des essais, déclarés comme liés au médicament, dépendant alors du circuit de la vigilance des essais cliniques, des effets indésirables survenus après l'essai, nécessitant alors une déclaration de pharmacovigilance (et un enregistrement dans la BNPV par le CRPV de Rennes).

<sup>1</sup> CHU : Centre Hospitalo-Universitaire ; EC : Essais Cliniques ; EI : Effets indésirables ; FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique

### 3. Caractéristiques de base

Dans la cohorte « Patients naïfs », une analyse descriptive des caractéristiques de base a été réalisée. Les variables continues (âge, poids...) ont été décrites avec des médianes (Q1-Q3) chez les patients ayant débuté un traitement par nintédanib ou par pirféridone. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de proportions.

Dans la cohorte « Patients EC », les données des caractéristiques de base ont également été analysées selon les sous-groupes d'exposition.

### 4. Objectif principal

L'incidence brute, correspondant à un nombre de cas d'EI rapporté à une durée cumulée d'exposition, a été calculée et exprimée en nombre de cas pour 100 patients-années (PA). L'intervalle de confiance à 95% a été calculé.

Pour chaque patient, la durée d'exposition à la molécule était fonction du délai entre la date d'introduction du traitement (T0) et :

- La date survenue du premier EI grave ou non grave, pour les patients ayant présenté des EI au cours d'un traitement par pirféridone ou nintédanib ; ou
- La date de dernière information (date de dernière consultation) indiquant une exposition à la molécule en cours, pour les patients n'ayant pas présenté d'EI.

L'incidence brute des cas d'EI graves et non graves a été calculée uniquement pour la cohorte « Patients naïfs », selon leur type d'exposition aux molécules anti-fibrosantes :

- Exposition uniquement à la pirféridone ;
- Exposition uniquement au nintédanib ;
- Initiation de pirféridone puis relai par nintédanib ;
- Initiation de nintédanib puis relai par pirféridone.

Pour ces deux derniers groupes de patients avec relai, les incidences brutes ont été calculées séparément sur chaque période d'exposition à l'une des molécules. En effet, la survenue d'un EI aux cours d'un traitement introduit en relai est impactée par le fait d'avoir survécu au premier traitement (biais d'immortalité) et d'avoir ou non présenté un premier EI ayant motivé une prise en charge spécifique (par ex. l'introduction d'anticoagulant pour une fibrillation auriculaire au cours d'un premier traitement donné va modifier le risque ultérieur de survenue d'IDM, l'impact du second traitement pouvant également modifier ce risque).

## 5. Objectifs secondaires

### a) Calculs des incidences brutes par classe organe

Dans la cohorte « Patients Naïfs », plusieurs classes organe d'intérêt ont fait l'objet d'une analyse plus détaillée. Il s'agissait des classes organes « Affections cardiaques », « Affections hépatobiliaires », « Affections gastro-intestinales », « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », « Troubles du métabolisme et de la nutrition » (cette dernière incluant des EI tels que l'anorexie et la perte de poids). L'incidence brute des cas d'EI (graves et non graves) pour 100 PA par classe organe a été calculée, chez les patients initiateurs pirféridone et nintédanib. L'intervalle de confiance à 95% a été calculé.

### b) Description des EI

Dans la cohorte « Patients naïfs », la description des cas d'EI a été réalisée par groupe d'exposition. Les cas d'EI ont été décrits selon la gravité, la classe organe et en identifiant le caractère inattendu.

Dans les cas où les patients présenteraient plusieurs EI appartenant à plusieurs classes organe, le cas a été classé dans la classe organe ayant l'atteinte clinique la plus grave ou ayant entraîné l'arrêt du traitement. Par exemple, si un patient présente simultanément une hépatite majeure et des diarrhées, le cas sera intégré à la classe organe des atteintes hépatobiliaires.

De même, dans la cohorte « Patients EC », les EI ont été décrits et analysés par groupes d'exposition.

### c) Evolution de la prise en charge

L'évolution de la prise en charge a été décrite chez les patients de la cohorte « Patients Naïfs », les pourcentages de patients ayant arrêté définitivement ou temporairement le traitement, ayant poursuivi le traitement à l'identique, diminué les posologies ou ayant eu un relai étant présentés sous forme de diagramme.

#### d) Evaluation du délai d'apparition des EI

Les délais d'apparition des EI des classes organe « Affections cardiaques », « Affections cardiaques », « Affections hépatobiliaires », « Affections gastro-intestinales », « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », « Troubles du métabolisme et de la nutrition » de la cohorte « Patients Naïfs » ont été évalués. Ces calculs ont été réalisés par EI et non par cas d'EI pour apporter plus de précision. Ces délais d'apparition ont été présentés à l'aide d'une frise chronologique.

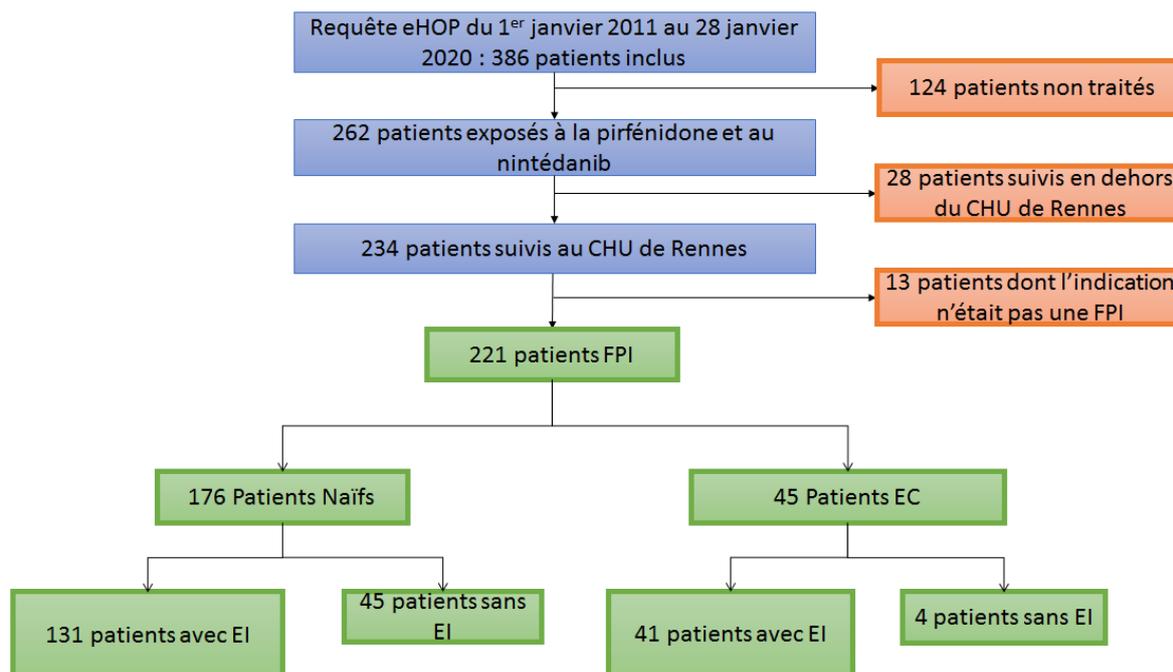
#### e) Survenue d'évènements cardiovasculaires graves

La survenue d'évènements cardiovasculaires graves chez les patients des deux cohortes a été décrite succinctement. Ont été spécifiquement relevés, les antécédents du patient, le type d'évènements survenus, la molécule impliquée et le délai d'apparition. Pour chaque cas, nous avons estimé selon les critères de pharmacovigilance (chronologie, sémiologie, bibliographie) si l'ECVG pouvait être lié aux traitements anti-fibrosants.

## IV. Résultats

### A. Sélection de la population

Utilisant la base de données eHOP sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 28 janvier 2020, 386 dossiers-patients ont été identifiés par la requête et 221 ont été retenus pour analyse : 176 dossiers-patients appartenaient à la cohorte « Patients Naïfs » et 45 dossiers-patients à la cohorte « Patients EC ». Le détail de notre sélection est présenté dans la Figure 5.



**Figure 5 : Sélection des patients inclus dans l'étude SAPIN (cohorte « Patients Naïfs » et cohorte « Patients EC ») à partir de la requête eHOP du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 28 janvier 2020**

## B. Analyse de la cohorte « Patients Naïfs »

### 1. Caractéristiques de base, antécédents et critères de jugement de la FPI

Parmi les 176 patients de la cohorte « Patients Naïfs », 61 ont initialement reçu du nintédanib (35%) et 115 de la pirfénidone (65%).

Pour 52 patients, un commentaire concernant la prescription initiale était présent dans le dossier-patient.

Pour 34 patients, il a été préféré instaurer un traitement par pirfénidone :

- Pour 29 d'entre eux, le prescripteur a préféré un traitement par pirfénidone du fait des antécédents cardiovasculaires (anticoagulation à doses curatives, ATCD d'AIT, d'IDM, de cardiopathie ischémique, d'AVC ischémique, d'EP et phlébites) ;
- Dans 2 cas, les patients présentaient des ATCD d'insuffisance hépatique ;
- Dans 3 cas, il s'agissait d'une préférence personnelle du patient ou du prescripteur.

Pour 18 patients, il a été préféré instaurer un traitement par nintédanib :

- Cinq d'entre eux présentaient des ATCD dermatologiques et 7 s'exposaient régulièrement ou refusaient une protection solaire totale ;
- Dans 6 cas, il s'agissait d'une préférence personnelle du patient ou du prescripteur.

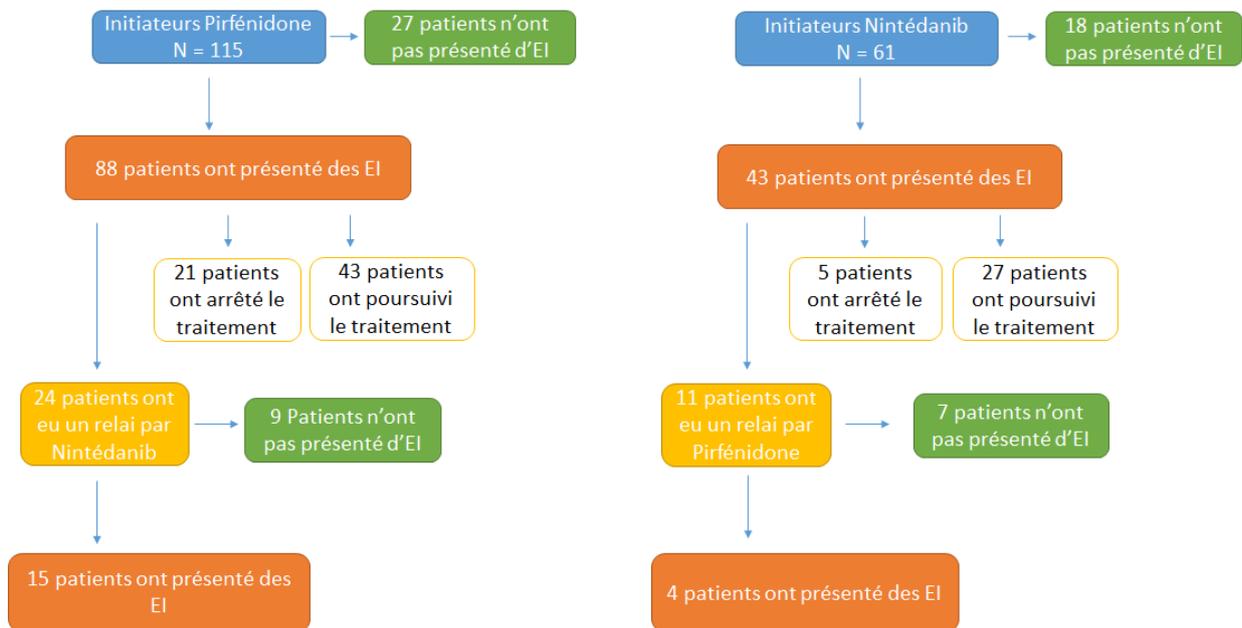
Les caractéristiques de base des patients sont présentées dans le tableau VI. A noter un suivi médian des patients de 14 et 17 mois chez les patients initiant un traitement par nintédanib ou pirfénidone, respectivement.

**Tableau VI : Présentation des caractéristiques de base des patients de la cohorte « Patients Naïfs »<sup>2</sup>**

	TOTAL	Nintédanib	Pirfénidone
Nombre de patients	176	61	115
Durée de suivi médiane (Q1-Q3) (mois)	15 (6-25)	14 (6-19)	17 (7-29)
Age médian diagnostic (Q1-Q3) (année)	73 (66-78)	70 (65-79)	73 (67-78)
CVF médiane (Q1-Q3) (%)	80 (70-94)	82 (69-96)	79 (71-92)
DLCO médiane (Q1-Q3) (%)	46 (36-55)	46 (35-56)	46 (37-55)
GAP score moyen	3,897142857	3,745454545	3,979591837
IMC médian (Q1-Q3)	27,0 (24,1-29,5)	27,6 (24,6-29,3)	26,9 (24,6-29,3)
Patients ayant des ATCD de tabagisme (%)	64,2%	67,2%	62,6%
Patients ayant un SAOS (%)	11,9%	9,8%	13,0%
Patients avec un Risque CV élevé (%)	60,2%	57,4%	61,7%
Patients avec un Risque CV faible (%)	39,8%	42,6%	38,3%
Patients ayant une CI<30 mL/min (%)	1,1%	1,6%	0,9%
Patients ayant présenté une EAFPI (%)	24,4%	21,3%	26,1%
Patients ayant été hospitalisés pour causes respiratoires (%)	24,4%	21,3%	26,1%

<sup>2</sup> CVF : Capacité vitale forcée ; DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; ATCD : antécédents ; SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil ; Risque CV :

Au total, 70,5% (n = 43) des patients initialement traités par nintédanib ont présenté des EI contre 76,5% (n = 88) des patients initialement traités par pirfénidone (Figure 6).



**Figure 6 : Survenue d'effets indésirables selon le traitement initié dans la cohorte « Patients naïfs »**

## 2. Incidence brute des cas d'EI graves et non graves

Au total, 91 cas d'EI survenus chez 88 patients ont été enregistrés pour le groupe de patients initiant de la pirfénidone, certains patients présentant plusieurs cas d'EI. De même, 46 cas survenus chez 43 patients ont été enregistrés pour le groupe de patients initiant du nintédanib.

Les résultats sont détaillés dans le tableau ci-dessous (Tableau VII).

**Tableau VII : Incidence brute des cas graves et non graves d'EI (IC 95%) selon le groupe d'exposition - Cohorte « Patients Naïfs »**

	Nombre de patients exposés		Nombre de cas d'EI	Nombre total de PA	Incidence (100 PA)	IC 95%
Patients initiateurs pirfénidone	115	Cas non graves	70	68,2	103	79-127
		Cas graves	21	68,2	31	18-44
Patients initiateurs nintédanib	61	Cas non graves	35	30,0	117	78-155
		Cas graves	11	30,0	37	15-58
Patients traités en relai par pirfénidone	24	Cas non graves	2	1,0	193	0 - 460
		Cas graves	2	1,0	193	0 - 460
Patients traités en relai par nintédanib	11	Cas non graves	9	5,3	170	59-282
		Cas graves	6	5,3	114	23-205

Les incidences brutes des cas graves et non grave semblent similaires chez les patients traités initialement par pirfénidone ou nintédanib, avec une légère tendance du nintédanib à entraîner plus d'EI graves ou non graves que la pirfénidone.

### 3. Incidence brute des cas d'EI par classe organe d'intérêt

Les résultats sont présentés dans le Tableau VIII ci-dessous :

**Tableau VIII : Incidence brute des cas (IC 95%) selon le groupe d'exposition et la classe organe d'intérêt - Cohorte « Patients Naïfs »**

	Patients initiateurs nintédanib						Patients initiateurs pirfénidone					
	Nombre de patients	Nombre de cas d'EI	% de cas d'EIG	Nombre total de PA	Incidence (100 PA)	IC 95%	Nombre de patients	Nombre de cas d'EI	% de cas d'EIG	Nombre total de PA	Incidence (100 PA)	IC 95%
Affections gastro-intestinales	61	30	7	30,0	100	64-136	115	29	17	68,2	43	27-58
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		0	NC		0	NA		23	26		34	20-47
Troubles du métabolisme et de la nutrition		3	33		10	0 - 21		18	22		26	14-39
Affections hépatobiliaires		4	0		13	0 - 26		3	100		4	0 - 9
Affections cardiaques		3	100		10	0 - 21		1	100		1	0 - 4

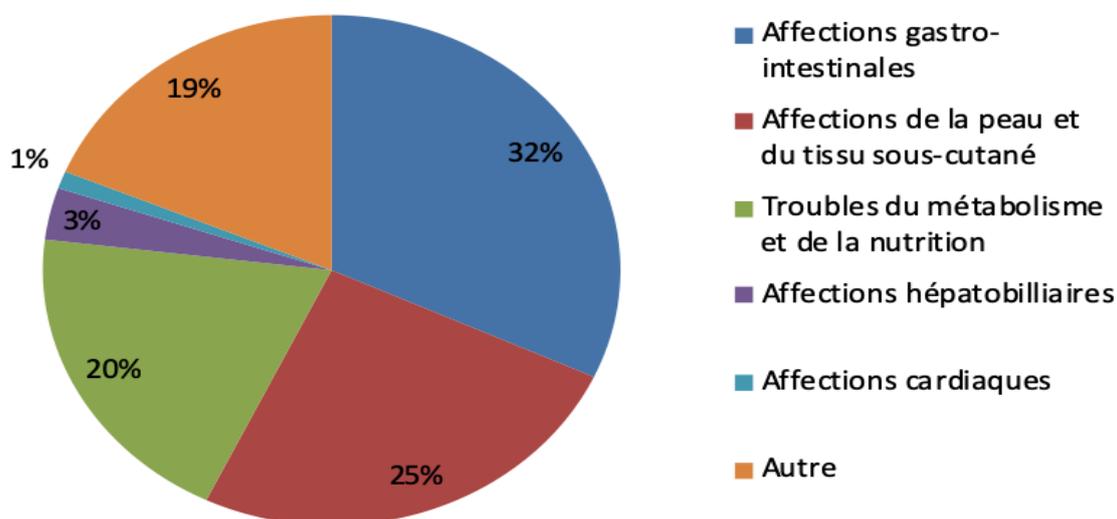
Chez les patients initialement traités par nintédanib, on observe une incidence brute importante des « Affections gastro-intestinales » et plus faible des affections hépatobiliaires, cardiaques ou des troubles du métabolisme et de la nutrition (Tableau VIII).

Chez les patients initialement traités par pirfénidone, on observe des incidences brutes similaires d'« Affections gastro-intestinales », d'« Affections de la peau et du tissu sous cutané » et des « Troubles du métabolisme et de la nutrition ». Les affections hépatobiliaires et cardiaques ont rarement été recensées (Tableau VIII).

#### 4. Description des cas d'EI

##### ➤ Patients initiateurs pirfénidone

Les 91 cas d'EI enregistrés chez les patients initialement traités par pirfénidone correspondent à un total de 268 EI. Le nombre moyen d'EI par déclaration toutes gravités confondues était de 2,9. Sur les 91 cas, 70 étaient non graves et 21 étaient graves. Dans 32% des cas d'EI notifiés (EIG et EI non graves confondus) avec la pirfénidone, il s'agissait d'« Affections gastro-intestinales » et dans 25% d'« Affections de la peau et du tissu sous-cutané » (Figure 7). A noter que plus de la moitié des cas « Autre » sont des cas rattachés à la classe organe « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » comprenant entre autres les EI asthénie et fatigue.



**Figure 7 : Répartition des cas d'EI survenus chez les patients initiateurs pirfénidone selon les classes organe d'intérêt – Cohorte « Patients Naïfs »**

##### ❖ Cas non graves

Sur les 70 cas non graves, 28 cas ont entraîné l'arrêt définitif du traitement ou un relai par nintédanib. La majeure partie des cas non graves regroupent des EI connus et bien décrits à savoir :

- Les affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, reflux gastro-œsophagiens, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulences etc) ;
- Les affections de la peau et du tissu sous-cutané (érythème, prurit, rash, réaction de photosensibilité etc) ;
- Les troubles du métabolisme et de la nutrition (appétit diminué, poids diminué) ;

- Les troubles généraux et anomalies au site d'administration (fatigue, asthénie, intolérance médicamenteuse, douleur thoracique) ;
- Les affections du système nerveux (dysgueusie, vertiges, céphalées, somnolence etc) ;
- Les affections hépatobiliaires (lésion hépatocellulaire) ;
- Les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (contractures musculaires, myalgies) ;
- Les affections psychiatriques (troubles du sommeil, insomnie) ;
- Les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (dyspnée, toux) ;
- Les affections vasculaires (bouffées de chaleur)
- Les infections et infestations (infection de l'appareil respiratoire).

Nous retrouvons quelques EI inattendus non graves à savoir la salive diminuée (x1), des troubles de la mémoire très importantes (x1), une dépression aggravée (x1) et une froideur des extrémités (x1).

#### ❖ Cas graves

Au total, 21 cas ont été considérés graves chez les patients initialement traités par pirfénidone, dont la majeure partie (17 cas) a entraîné un arrêt définitif ou un relai par nintédanib. Ces cas sont décrits par classe organe dans le tableau IX.

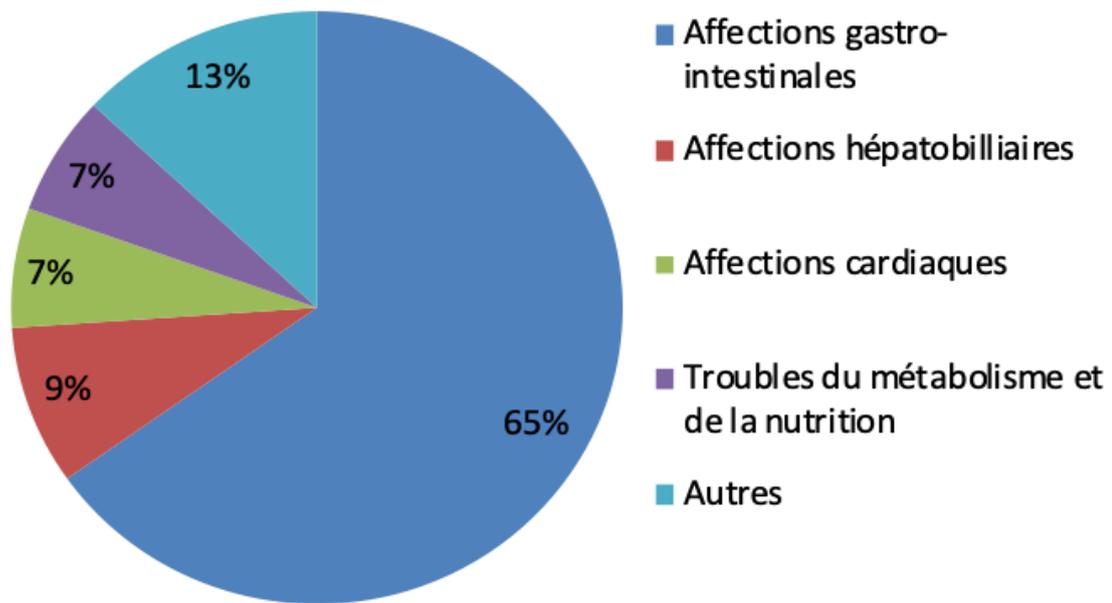
**Tableau IX : Description des cas graves survenus chez les patients initialement traités par pirfénidone – Cohorte « Patients Naïfs »<sup>3</sup>**

Classe organe	Nombre de cas graves	Type d'EI
Affections gastro-intestinales	5	- Anorexie, nausées, vomissements - <b>Chute de dents</b> - Nausées, douleur gastrique, difficulté à s'endormir, douleur thoracique - Nausées, vomissements, diarrhées - Diarrhées, perte de poids, anorexie, asthénie, douleur abdominale
Affections de la peau et des tissus mous	6	- Réaction de photosensibilité - Prurit, asthénie, réaction phototoxique, érythème, anorexie, perte de poids, respiration difficile, toux, altération du goût, douleurs musculaires, nez qui coule - Réaction phototoxique - Photosensibilité majeure, desquamation, érythème diarrhées, difficulté à s'endormir - Photodermatose, nausées, asthénie, sensation de vertiges - Photosensibilité
Affections du système nerveux	1	- Episode d'étourdissement
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	- Agranulocytose
Affection cardiaque	1	<b>Malaise, palpitation, tachycardie, sensation de brûlure</b>
Affections vasculaires	1	- <b>Hypertension artérielle</b> , somnolence, asthénie, anorexie, perte de poids, douleur musculaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	4	- Appétit diminué, poids diminué, asthénie, <b>dysérection, dépression</b> , lésion hépatocellulaire, flatulence - Perte de poids, anorexie - Perte de poids, anorexie - Perte de poids, appétit diminué, désordre du goût, toux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2	- <b>Inefficacité médicamenteuse</b> - <b>Aggravation de la maladie</b>

➤ Patients initiateurs nintédanib

Au total, 46 cas d'EI ont été enregistrés chez les patients initialement traités par nintédanib, correspondant à un total de 132 EI. Le nombre moyen d'EI par déclaration toutes gravités confondues était de 2,9. Sur les 46 cas, 35 étaient non graves et 11 graves. Nous retrouvons que 65% des cas d'EI notifiés chez les patients traités initialement par nintédanib étaient rattachés à la classe organe « Affections gastro-intestinales » (Figure 8).

<sup>3</sup>NB : Les effets indésirables inattendus sont identifiés en gras.



**Figure 8 : Répartition des cas d'EI survenus chez les patients initiateurs nintédanib selon les classes organe d'intérêt – Cohorte « Patients Naïfs »**

❖ Cas non graves

Sur les 35 cas non graves, seuls 8 ont entraîné un arrêt définitif ou un relai par pirféridone. La majeure partie des cas non graves regroupent des EI connus et bien décrits à savoir :

- Les affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) ;
- Les troubles du métabolisme et de la nutrition (appétit diminué, poids diminué) ;
- Les affections hépatobiliaires (lésion hépatocellulaire, augmentation des gamma-glutamyl transférase).

Nous retrouvons quelques EI inattendus, non graves, dont une perte de goût (x1), une crise de goutte (x1) et un syndrome de l'œil sec (x1).

❖ Cas graves

Au total, 11 cas graves ont été notifiés chez les patients initialement traités par nintédanib, dont 8 ont entraîné un arrêt définitif du traitement ou un relai par pirféridone. Ces cas sont décrits par classe organe dans le tableau X.

**Tableau X : Description des cas graves survenus chez les patients initialement traités par nintédanib – Cohorte « Patients Naïfs »<sup>4</sup>**

Classe organe	Nombre de cas graves	Type d'EI
Affections cardiaques	3	- Syndrome coronarien aigu et pose de stent - Syndrome coronarien aigu sans surélévation du segment ST, détérioration de l'état général, perte de poids, anorexie - Infarctus du myocarde
Affections du système nerveux	1	- Diarrhées, perte de poids, vomissement puis <b>perte de connaissance</b> menant à une hospitalisation
Affections gastro-intestinales	2	- Asthénie, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, perte de poids - Diarrhées, douleurs abdominales
Affections oculaires	1	<b>Occlusion de l'artère rétinienne</b>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	<b>Embolie pulmonaire</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	- Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, <b>hémoglobine diminuée</b> et plaquettes diminuées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	<b>Manque d'effet médicamenteux</b> , détérioration de l'état général, asthénie, anorexie, perte de poids
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	- Anorexie, perte de poids, asthénie

➤ Patients traités en relai par pirféridone

Au total, 4 cas d'EI sont survenus chez 4 patients ayant été traités initialement par nintédanib ont présenté des EI sous pirféridone (9 EI au total, soit 2,3 EI par cas en moyenne) (Figure 6). La moitié des cas étaient graves.

❖ Cas non graves

Les deux cas non graves regroupent des EI connus et bien décrits : perte de poids, appétit diminué, asthénie, toux éruption cutanée.

❖ Cas graves

Les deux cas graves sont décrits dans le tableau XI.

<sup>4</sup> NB : Les effets indésirables inattendus sont identifiés en gras.

**Tableau XI : Description des cas graves survenus chez les patients traités en relai par pirfénidone – Cohorte « Patients Naïfs »**

Classe organe	Nombre de cas	Type d'EI
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 cas grave	Perte de poids (-10 kg), détérioration de l'état général, dyspnée
Affections gastro-intestinales	1 cas grave	Réaction de photosensibilité

➤ Patients traités en relai par nintédanib

Au total, 15 cas d'EI survenus chez 15 patients ayant été traités initialement par pirfénidone ont été rapportés sous nintédanib (42 EI au total, soit 2,8 EI par cas en moyenne) (Figure 6). Six cas étaient graves.

❖ Cas non graves

Les 9 cas non graves regroupent des EI connus et bien décrits : diarrhées, nausées, anorexie, perte de poids, appétit diminué, asthénie, toux, prurit, alopecie. Des crampes musculaires et une dystrophie unguéale sont des EI inattendus également rapportés.

❖ Cas graves

Les 6 cas graves sont décrits dans le Tableau XII ci-dessous :

**Tableau XII : Description des cas graves survenus chez les patients traités en relai par nintédanib – Cohorte « Patients Naïfs »<sup>5</sup>**

Classe organe	Nombre de cas graves	Type d'EI
Affections gastro-intestinales	2	- Anorexie, nausées et réaction inflammatoire <b>-Hématémèse</b> , douleurs abdominales, météorismes, diarrhée
Affections cardiaques	2	- Infarctus du myocarde - Syndrome coronarien aigu (+ troubles digestifs)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	Toux, expectoration, hémoptysie, dyspnée aggravée, syndrome de détresse respiratoire aiguë (+ diarrhées)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	Perte de poids, asthénie, anorexie, <b>troubles de la mémoire</b>

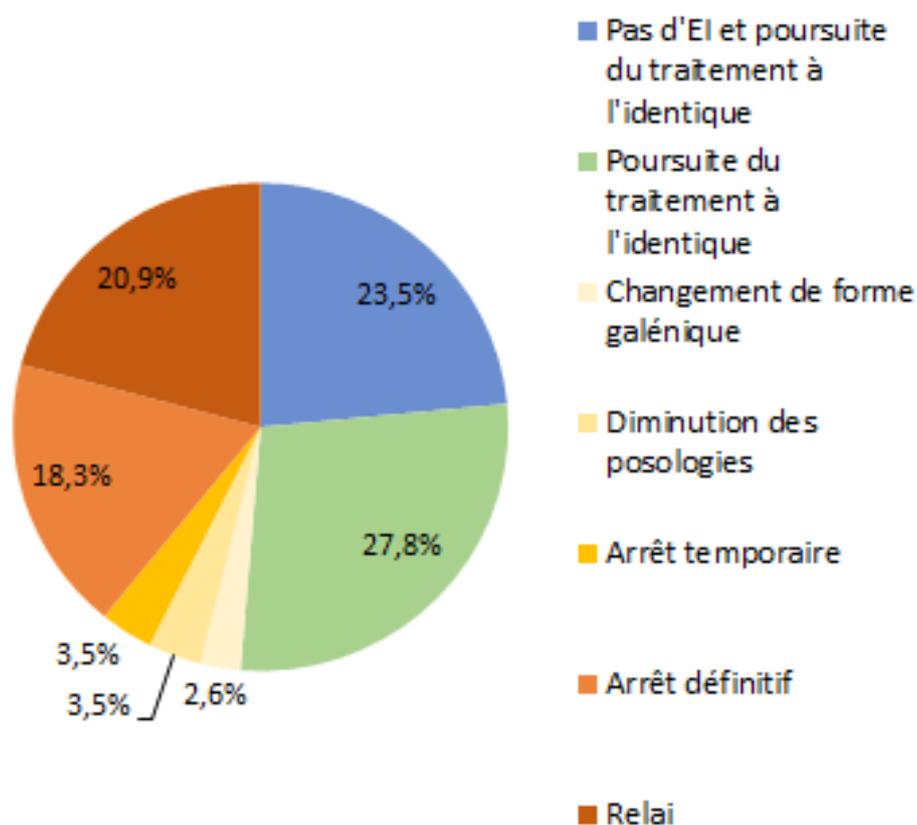
<sup>5</sup> NB : Les effets indésirables inattendus sont identifiés en gras.

## 5. Evolution des prises en charge

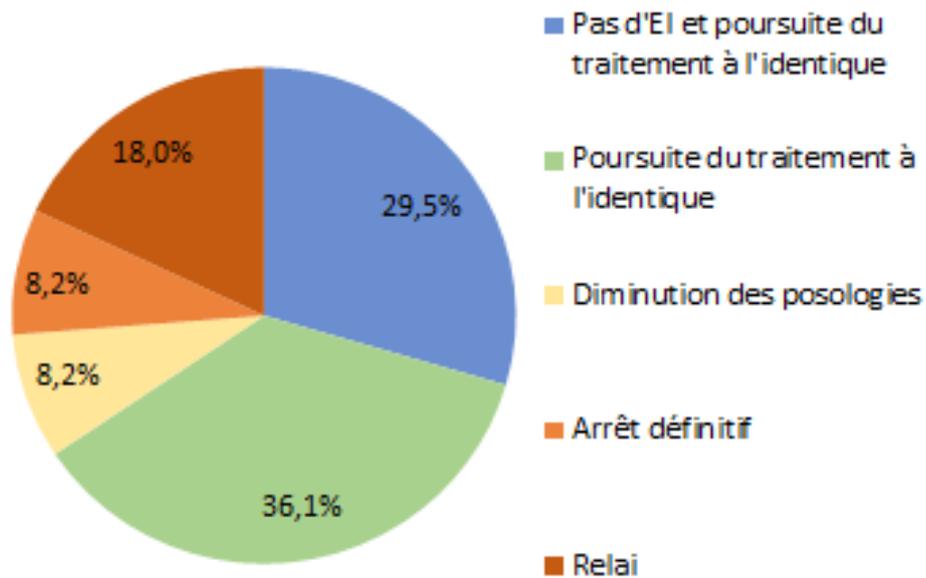
### ❖ Patients initiateurs pirfénidone et patients initiateurs nintédanib

Parmi les 115 patients initialement traités par pirfénidone, 23,5% (n=27) patients n'ont pas présenté d'EI et ont continué le traitement à l'identique ; 27,8% (n=32) ont poursuivi le traitement après avoir présenté un EI, 20,9% (n=24) ont eu un relai par nintédanib et 18,3% (n=21) un arrêt définitif (Figure 9).

Parmi les 61 patients initialement traités par nintédanib, 29,5% (n=18) patients n'ont pas présenté d'EI et ont continué le traitement à l'identique ; 36,1% (n=22) ont poursuivi le traitement après avoir présenté un EI, 18,0% (n=11) ont eu un relai par pirfénidone et 8,2% (n=5) un arrêt définitif (Figure 10).



**Figure 9 : Evolution de la prise en charge des 115 patients initialement traités par Pirfénidone ayant présenté des EI – Cohorte « Patients Naïfs »**

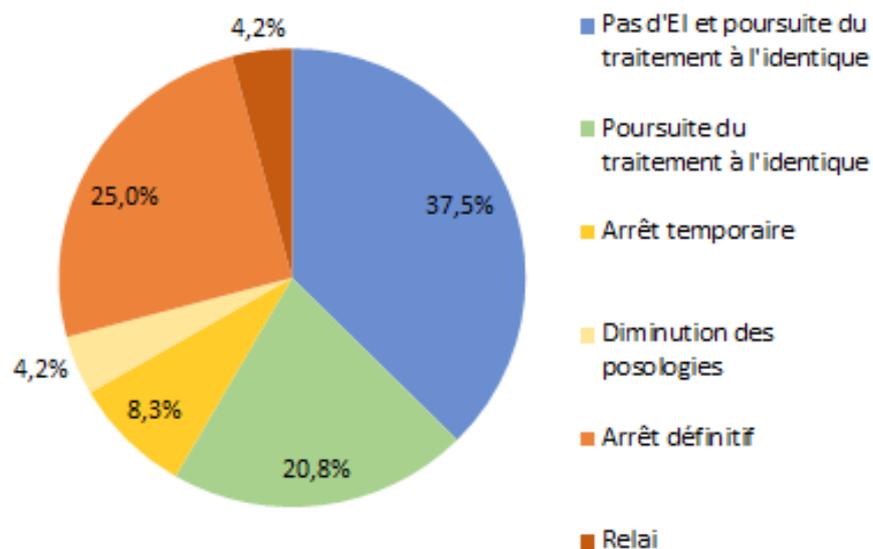


**Figure 10 : Evolution de la prise en charge des 61 patients initialement traités par Nintédanib ayant présenté des EI – Cohorte « Patients Naïfs »**

❖ Patients traités en relai par pirfénidone ou nintédanib

Sur les 24 patients traités en relai par nintédanib, 37,5% (n=9) n'ont pas présenté d'EI ; 20,8% (n=5) ont poursuivi le traitement à l'identique après avoir présenté un EI et 25,0% (n=6) ont arrêté définitivement le traitement (Figure 11).

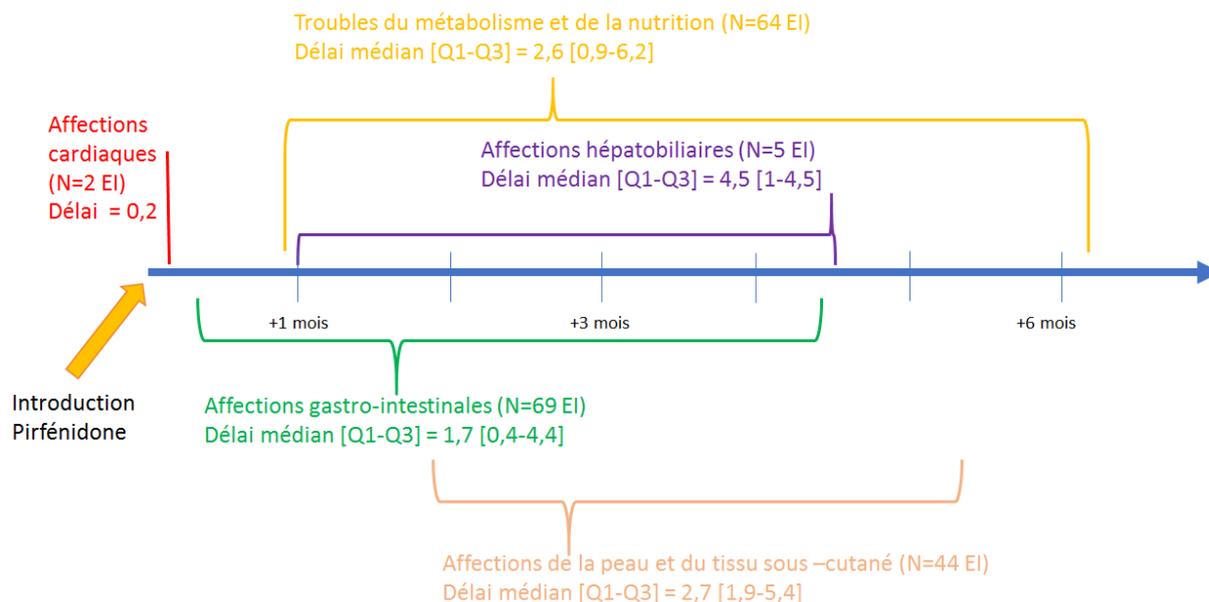
Sur les 11 patients traités en relais par pirfénidone, 7 n'ont pas présenté d'EI, 4 ont présenté des EI dont 2 ont eu un arrêt définitif et 2 un arrêt temporaire.



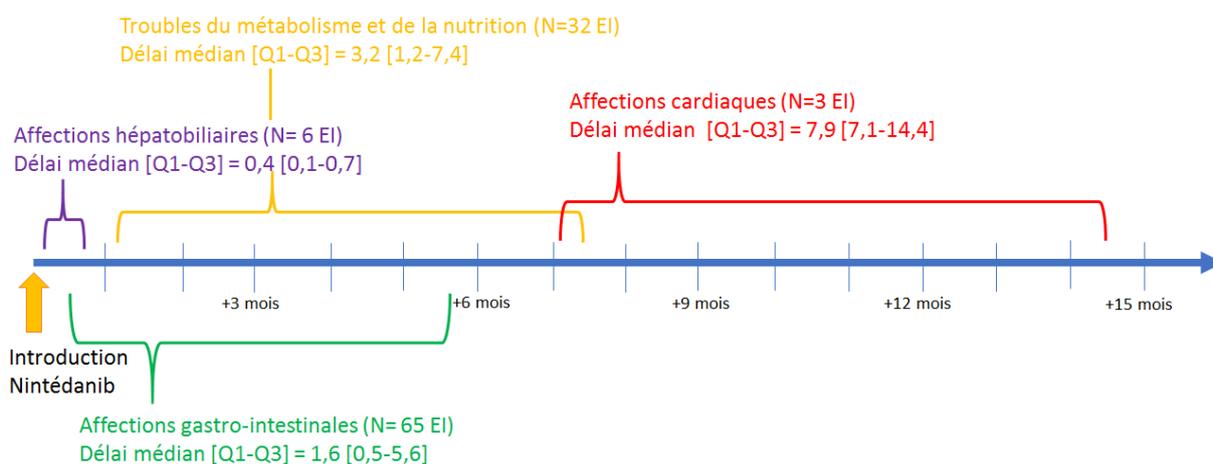
**Figure 11 : Evolution de la prise en charge chez les 24 patients traités en deuxième intention par Nintédanib – Cohorte « Patients Naïfs »**

## 6. Délai de survenue des EI par classe organe

Les délais de survenue des EI par classe organe d'intérêt selon le traitement initié sont exprimés en mois et présentés sur les figures suivantes (Figure 12-13).



**Figure 12 : Représentation des délais d'apparition (en mois) des EI, par classe organe après initiation de la pirféridone – Cohorte « Patients Naïfs »**



**Figure 13 : Représentation des délais d'apparition (en mois) des EI, par classe organe après initiation du nintédanib – Cohorte « Patients Naïfs »**

## C. Analyse de la cohorte « Patients EC »

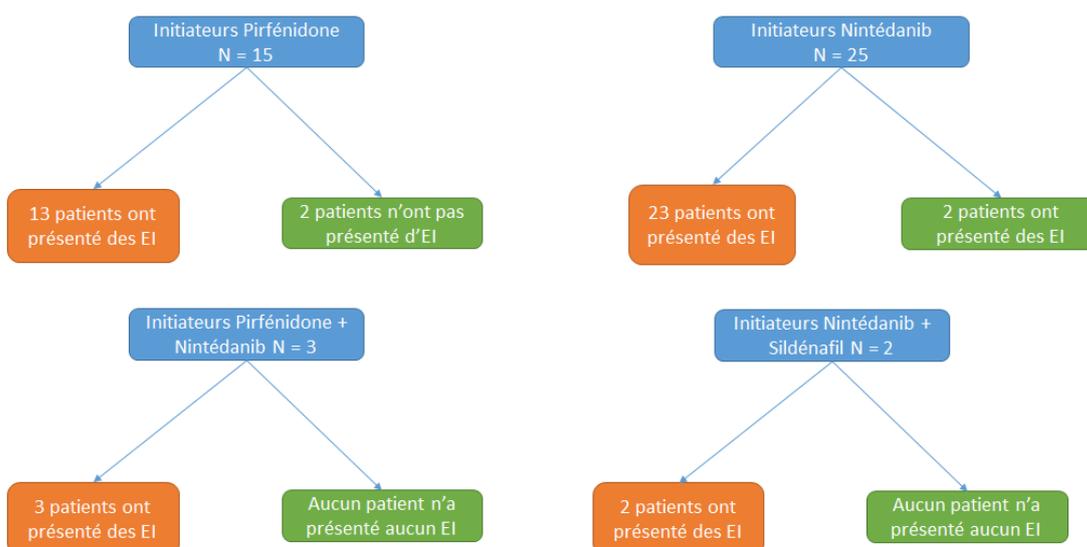
### 1. Description des caractéristiques de base

Au total, 45 patients ont été analysés dans la cohorte « Patients EC », dont 25 ont initialement reçu du nintédanib, 15 de la pirfénidone, 3 l'association nintédanib + pirfénidone et 2 l'association nintédanib + sildénafil. Différentes caractéristiques de base sont présentées dans le tableau XV.

**Tableau XIII : Présentation des caractéristiques de base des patients de la cohorte « Patients EC »**

	TOTAL	Nintédanib	Pirfénidone	Nintédanib + Pirfénidone	Nintédanib + sildénafil
Nombre de patients	45	25	15	3	2
Age médian diagnostic (Q1-Q3) (année)	72 (66-75)	73 (66-76)	70 (65-74)	67 (66-70)	76 (75-76)
CVF médiane (Q1-Q3) (%)	84 (71-94)	90 (79-99)	71 (66-84)	91 (84-94)	88 (81-94)
DLCO médiane (Q1-Q3) (%)	45 (39-58)	42 (39-58)	50 (41-57)	58 (50-64)	20 (19-22)
GAP score moyen	4	4	4	3	6
IMC médian (Q1-Q3)	27,8 (24,8-29,2)	26,3 (24,5-29,3)	28,4 (25,2-30,1)	27,8 (27,4-27,9)	22,7 (22,2-23,1)
Patients ayant des ATCD de tabagisme (%)	66,7%	72,0%	66,7%	33,3%	0,0%
Patients ayant un SAOS (%)	13,3%	16,0%	13,3%	0,0%	0,0%
Patients Cl<30ml/min (%)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Risque CV élevé	62,2%	64,0%	73,3%	0,0%	0,0%
Risque CV faible	37,8%	36,0%	26,7%	100,0%	50,0%
Patients ayant présenté une EAFPI (%)	22,2%	24,0%	13,3%	66,7%	0,0%
Patients ayant été hospitalisés pour causes respiratoires (%)	40,0%	40,0%	40,0%	66,7%	0,0%

Quel que soit le groupe de traitement considéré, la plupart des patients ont présenté un EI au cours de l'essai clinique (Figure 14).



**Figure 14 : Survenue d'EI selon le traitement initié dans la cohorte « Patients EC »**

➤ Patients initiateurs pirfénidone

Au total, 13 patients initialement traités par pirfénidone ont présenté des EI (n=14 cas) avec un total de 53 EI. Tous les cas étaient non graves.

La grande majorité des EI sont bien connus et décrits avec la molécule :

- Les affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien) ;
- Les affections de la peau et du tissu sous-cutané (prurit, rash, érythème, réaction de photosensibilité) ;
- Les troubles du métabolisme et de la nutrition (appétit diminué, poids diminué) ;
- Les troubles généraux et anomalies au site d'administration (fatigue, asthénie, détérioration de l'état général)
- Les affections du système nerveux (dysgueusie, vertiges, céphalées, somnolence) ;
- Les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (myalgies) ;
- Les affections psychiatriques (troubles du sommeil, insomnie) ;
- Les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (toux productive) ;
- Les affections vasculaires (bouffées de chaleur).
- 

Des EI inattendus ont parfois été recensés. On liste ainsi la survenue d'une hypercholestérolémie (x1), d'hématomes sur les cuisses (x1), d'une humeur dépressive/dépression (x2) ou d'un zona (x1).

➤ Patients initiateurs par nintédanib

Au total, 23 patients initialement traités par nintédanib ont présenté des EI (n = 25 cas) avec un total de 94 EI. Seulement 4 cas ont été considérés graves.

❖ Cas non graves

La grande majorité des EI sont bien connus et bien décrits avec la molécule :

- Les affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, reflux gastro-oesophagien, dyspepsie) ;
- Les affections de la peau et du tissu sous-cutané (érythème, réaction de photosensibilité) ;
- Les troubles du métabolisme et de la nutrition (appétit diminué, poids diminué) ;

- Les troubles généraux et anomalies au site d'administration (asthénie, détérioration de l'état général)
- Les affections du système nerveux (vertiges) ;
- Les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (myalgies) ;
- Les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (toux productive, épistaxis) ;
- Les affections vasculaires (congestion du visage).

Des EI inattendus ont été recensés dont la survenue d'une douleur basi-thoracique gauche (x1), de tremblements des membres supérieurs (x1), d'une dépression (x1), d'une sécheresse buccale (x1), de troubles oculaires (baisse de l'acuité visuelle (x1) et de troubles de la vision (x1).

#### ❖ Cas graves

**Tableau XIV : Description des cas graves survenus chez les patients par nintédanib – Cohorte « Patients EC »**

Classe organe	Nombre de cas graves	Type d'EI
Affections gastro-intestinales	2	- Diarrhées, rectorragies, - Douleurs abdominales, diarrhées, météorisme, amaigrissement léger
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	1	Nausées, <b>diminution de la force musculaire</b> des membres inférieurs, douleurs abdominales, diarrhées, gaz, insomnie, asthénie, <b>myalgies diffuses</b> => consultation en neuro
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	<b>HTAP</b>

#### ➤ Patients initiateurs nintédanib + pirfénidone

Trois patients initialement traités par nintédanib + pirfénidone ont présenté des EI (n= 6 cas correspondant à un total de 23 EI). Il s'agissait uniquement de cas non graves dont 5 cas ont été rattachés à la classe organe « Affections gastro-intestinales » et 1 à celui des « Affections de la peau et du tissu sous-cutané ». Aucun EI n'était inattendu. Il s'agissait d'EI bien connus et bien décrits : troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements) ; troubles du métabolisme et de la nutrition (perte de poids, perte d'appétit) ; troubles hépatobiliaires (cytolyse hépatique), des troubles cutanées (photosensibilité liée à la pirfénidone) et des troubles généraux (asthénie).

➤ Patients initiateurs nintédanib + sildénafil

Deux patients initialement traités par nintédanib + pirfénidone ont présenté des EI (n= 3 cas correspondant à un total de 11 EI). Il s'agissait de deux cas non graves et un cas grave.

Les cas non graves associaient des EI connus et bien décrits (altération de l'état général, anorexie, asthénie, amaigrissement, diarrhées, nausées, épistaxis, hémoptysie). Un EI a été considéré comme inattendu : « baisse de l'acuité visuelle ».

Le cas grave était un purpura thrombopénique immunologique, EI inattendu.

➤ EI survenant après les périodes d'essais cliniques

Certains EI sont survenus chez les patients après la fin de l'essai clinique. Il s'agissait pour 6 cas sur 7 de cas non graves et d'EI connus (troubles digestifs, asthénie, perte de poids, troubles cutanés). Un cas grave a été rapporté : il s'agit d'un syndrome coronarien aigu sous nintédanib ayant entraîné une hospitalisation. Ce cas sera détaillé dans la partie abordant les évènements cardiovasculaires graves.

## D. Description des évènements cardiovasculaires graves

### 1. Niveau de risque cardiovasculaire initial

❖ Cohorte « Patients Naïfs »

Le niveau de risque cardiovasculaire (CV) initial semblait similaire chez les patients traités initialement par nintédanib ou pirfénidone : 57% des patients traités initialement par nintédanib présentaient un risque CV élevé contre 62% des patients traités initialement par pirfénidone (Tableau XV).

**Tableau XV : Niveau de risque cardiovasculaire selon le traitement initialement instauré – Cohorte « Patients Naïfs »**

	TOTAL	Nintédanib	Pirfénidone
Nombre de patients	176	61	115
Patients avec un Risque CV élevé (%)	60,2%	57,4%	61,7%
Patients avec un Risque CV faible (%)	39,8%	42,6%	38,3%

❖ Cohorte « Patients EC »

Dans cette cohorte plus restreinte (45 patients), 64% des patients traités initialement par nintédanib présentaient un risque CV élevé, contre 73% dans le groupe pirfénidone et 50% dans le groupe nintédanib + sildénafil. Les 3 patients du groupe nintédanib + pirfénidone présentaient un risque CV faible (Tableau XVI).

**Tableau XVI : Niveau de risque cardiovasculaire selon le traitement initialement instauré – Cohorte « Patients EC »**

	TOTAL	Nintédanib	Pirfénidone	Nintédanib + Pirfénidone	Nintédanib + sildénafil
Nombre de patients	45	25	15	3	2
Risque CV élevé	62,2%	64,0%	73,3%	0,0%	0,0%
Risque CV faible	37,8%	36,0%	26,7%	100,0%	50,0%

## 2. Description des évènements cardiovasculaires

❖ Cohorte « Patients Naïfs »

Dix-huit patients (n = 18 cas) ont présenté un évènement cardiovasculaire grave après instauration d'un des deux traitements, soit 10,2% des patients, dont 4 cas ont été considérés comme non liés au traitement en raison d'une chronologie peu compatible (la durée d'exposition à la molécule était à chaque fois très courte, entre 1 et 3 mois, et l'évènement survenait plusieurs années après). Ces cas sont détaillés en Annexe 1.

Nous retenons 14 évènements cardiovasculaires graves pour lesquels un lien entre l'ECVG et le(s) traitement(s) ne peut être exclu. Dans 10 cas, l'ECVG a été relié au traitement initialement instauré chez les patients (Annexe 2). Dans 4 autres cas, l'ECVG a été relié soit à la molécule prescrite en relai soit aux deux molécules prises successivement (Annexe 3).

Au total, 7 cas étaient reliés au nintédanib (syndrome coronarien aigu avec ou sans sus décalage ST, occlusion de l'artère centrale de la rétine, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiopathie ischémique, décompensation cardiaque avec passage en fibrillation et occlusion de l'artère tibiale droite postérieure), 5 cas à la pirfénidone (embolie pulmonaire, cardiopathie ischémique, tachycardie, ou AVC multiples ischémiques) et 2 à la fois à la pirfénidone et au nintédanib (infarctus du myocarde).

Sur les 7 cas reliés au nintédanib, 6 patients présentaient un risque cardiovasculaire initial élevé soit 86%. Sur les 5 cas reliés à la pirfénidone, 2 patients présentaient un risque cardiovasculaire initial élevé soit 40%. Les deux cas reliés à la fois à la pirfénidone et au nintédanib présentaient des risques cardiovasculaires élevés.

❖ Cohorte « Patients EC »

Sept patients de notre cohorte « Patients EC » ont présenté un évènement cardiovasculaire (ECVG) grave après instauration d'un des deux traitements. Les 7 cas ont été considérés comme liés au traitement et sont décrits en Annexe 4. Il s'agissait également de syndrome coronarien aigu, d'embolie pulmonaire, d'occlusion de la veine centrale de la rétine. Sur les 3 cas étaient reliés au nintédanib, chaque patient présentait un risque cardiovasculaire initial élevé. Sur les 4 cas reliés à la pirfénidone (angor, occlusion aiguë de la veine centrale de la rétine et infarctus du myocarde), 2 patients présentaient un risque cardiovasculaire initial élevé soit 50%.

## **V. Discussion**

Notre revue de la littérature a mis en évidence différentes études de pharmacovigilance (73–83) évaluant la sécurité de la pirfénidone et/ou du nintédanib en vie réelle. Les points clefs de ces études sont présentés en Annexe 5. Nous nous baserons sur ces données ainsi que celles issues des essais cliniques pour discuter nos résultats.

### **A. Profil de sécurité en vie réelle**

#### **1. Incidence des cas d'EI sous pirfénidone et nintédanib**

Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 30 mai 2020, parmi les 176 dossiers patients analysés de la cohorte « Patients Naïfs », les patients initiaient majoritairement de la pirfénidone (65%). Parmi ces derniers, 21 cas d'EIG ont été recensés, soit une incidence de 31 cas (IC95% : 18-44) pour 100 PA. Les EIG concernaient essentiellement des atteintes gastro-intestinales ou des réactions de photosensibilité, attendues avec la molécule. Concernant les cas non graves (n=70), l'incidence était de 103 cas (IC95% : 79-127) pour 100 PA et concernaient également des atteintes gastro-intestinales, des réactions cutanées ainsi que les troubles du métabolisme et de la nutrition (perte de poids, anorexie). Plusieurs EI inattendus ont été mis en évidence dont trouble de la mémoire, dépression, hypertension artérielle, tachycardie. Concernant les patients initiant du nintédanib, les incidences des cas d'EIG et d'EI non graves étaient du même ordre que celle de la pirfénidone, respectivement, 37 cas (IC95% : 15-58) pour 100 PA et 117 cas (IC95% : 78-155) pour 100 PA. En revanche, le profil d'EIG (n=11) a concerné des atteintes thrombotiques artérielles ou veineuses (cardiopathie ischémique, occlusion d'une artère rétinienne, embolie pulmonaire) mais également des atteintes gastro-intestinales +/- associées à de l'asthénie ou encore une perte de connaissance. Concernant les EI non graves, outre les atteintes gastro-intestinales, des atteintes hépatiques ont été recensées. Parmi les EI inattendus avec le nintédanib ont été mis en évidence des phénomènes thromboemboliques à type d'occlusion de l'artère de la rétine ou encore d'embolie pulmonaire. Une perte du goût ou encore la survenue d'une crise de goutte ont également été observées.

Concernant les patients ayant bénéficié d'un relai par une autre molécule anti-fibrosante (24 cas avec relai vers le nintédanib et 11 cas vers la pirfénidone), plusieurs cas d'EI ont là encore été recensés. Distinguant les cas graves des cas non graves dans chacune des situations, les incidences de survenue étaient importantes avec 114 cas d'EIG (IC95% : 23-205) pour 100 PA chez les patients traités en relai par nintédanib et 193 cas d'EIG et d'EI non graves (IC95% : 0-460) pour 100 PA chez les patients traités en relai par pirfénidone. Concernant le

profil d'EI, il semble similaire à celui observé avec chacune des molécules utilisées seules ; le faible nombre de cas et la diversité des tableaux cliniques observés ne permettent pas de se prononcer quant à un potentiel effet déclencheur lié à un enchaînement des molécules anti-fibrosantes, quel que soit l'ordre utilisé.

L'analyse spécifique par classe organe d'intérêt fait apparaître, chez les patients ayant initié du nintédanib, une prépondérance des atteintes gastro-intestinales (100 cas pour 100 PA) et une absence d'atteinte cutanée ; par ailleurs, on recense plusieurs cas d'atteintes cardiaques et hépatiques avec des taux d'incidence variant de 10 à 13 cas pour 100 PA. Concernant les patients initiateurs de pirfénidone, le taux d'incidence retrouvé pour les atteintes gastro-intestinales était de 43 cas pour 100 PA, les atteintes cutanées sont représentées de manière similaire (taux d'incidence de 34 cas pour 100 PA) suivies par les troubles de la nutrition et du métabolisme (26 cas pour 100 PA). En revanche, les atteintes hépatiques et cardiaques semblent rapportées de façon anecdotique avec la molécule.

Au vu de ces premiers éléments descriptifs, il semble que les patients traités par nintédanib présenteraient des EI touchant davantage la sphère digestive que les patients traités par pirfénidone. Les EI hépatobiliaires seraient également davantage observés sous nintédanib que sous pirfénidone. En revanche, les EI cutanés concerneraient essentiellement la pirfénidone.

A noter cependant que nos calculs d'incidences peuvent difficilement être comparés aux données de la littérature, les articles présentant les plus souvent l'incidence en nombre d'EI et non par cas d'EI. Nous pouvons cependant souligner que les données vont dans le même sens.

## 2. Données concernant la pirfénidone

Au cours de l'étude SAPIN, les cas d'EI survenus chez les patients initialement traités par pirfénidone ont été rattachés pour environ un tiers à la classe organe « Affections gastro-intestinales » et environ un autre tiers à la classe organe « Affections de la peau et du tissu sous cutané ». Ces données sont superposables à celles obtenues au cours des essais cliniques et de l'étude PASSPORT (49). Cette étude post-inscription, de cohorte, observationnelle, prospective, évaluant la tolérance de la pirfénidone chez des patients atteints de FPI sur deux ans de suivi rapportait qu'environ 30% des patients présentaient des nausées, 30% des

diarrhées et 30% des rashes. Le PGR de la pirféridone recense les perturbations du bilan hépatique comme des EI importants identifiés. Des données similaires ont été retrouvées dans les études de pharmacovigilance consultées (73,74,78) (Annexe 5 et 6) : les principaux EI retrouvés avec la pirféridone étaient les EI digestifs (nausées, diarrhées) ainsi que les EI cutanés. Notre cohorte fait apparaître 3% des cas d'atteintes hépatobiliaires. Ces cas ont été considérés comme non graves, les transaminases augmentant entre 1,5 et 3 fois les valeurs normales, un seul cas ayant nécessité l'arrêt définitif du traitement.

Notre étude a fait apparaître un cas de palpitations et tachycardies sous pirféridone. Ce cas est à mettre en regard du PGR qui cite les troubles du rythme comme un risque potentiellement important sous pirféridone.

Les délais de survenue sont cohérents avec ce qui est connu avec la pirféridone (44): la sphère digestive semble affectée dès les premières semaines de traitement. Les perturbations du bilan hépatique surviennent au cours des 4 premiers mois confortant les données de la monographie qui indique un suivi mensuel recommandé de la fonction hépatique pendant les 6 premiers mois. Enfin les affections de la peau et du tissu sous cutanée et les troubles du métabolisme et de la nutrition (essentiellement les anorexies et perte de poids) sont constatés globalement après 2 et 6 mois de traitement.

Concernant l'évolution de la prise en charge, les données post AMM de l'étude PASSPORT rapportent qu'environ 30% des patients ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable et 37% ont eu au moins un ajustement de posologie (49). Notre étude fait apparaître qu'environ 40% de nos patients initialement traités par pirféridone ont arrêté le traitement, avec ou non un relai par nintédanib. Cette différence pourrait être expliquée par une durée de suivi plus importante dans notre cohorte (durée médiane de suivi de 17 mois versus un suivi de 12 mois dans l'étude PASSPORT). Nous pouvons par ailleurs souligner que dans les différentes études présentées en Annexe 5, le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement par pirféridone à cause d'un EI est le plus souvent compris entre 20 et 25% sauf dans l'étude de Barrat et al. (77), où 40% des patients ont arrêté leur traitement suite à un EI. Les données de cette étude rétrospective ont été collectées sur 5 ans.

### 3. Données concernant le nintédanib

Le profil de sécurité du nintédanib observé dans l'étude SAPIN, chez les patients initialement traités par la molécule ou en relais, est similaire à celui décrit dans la littérature. Environ deux tiers de nos cas ont été rattachés à la classe organe « Affections gastro-intestinales », la diarrhée étant l'EI le plus souvent retrouvé chez les patients au cours des essais cliniques (61). La perte d'appétit et la perte de poids font également partis des EI bien connus que nous avons identifiés dans notre étude. Des augmentations des transaminases sont observées dans notre étude : aucune n'a été considérée comme grave, il s'agissait d'augmentations modérées (2N à 5N), ne nécessitant pas systématiquement l'arrêt du traitement. Ces perturbations du bilan hépatique sont bien identifiées dans le PGR comme un risque important avec la molécule. Etonnamment, nous n'avons pas eu de cas de saignement (EI considérés comme fréquents dans la monographie de l'OFEV<sup>®</sup>) sous nintédanib si ce n'est un patient présentant une hématomèse associée à des diarrhées et douleurs abdominales et un patient présentant une hémoptysie au cours d'une dyspnée importante et d'une détresse respiratoire.

Nous retrouvons un délai médian de survenue des EI gastro-intestinaux de 1,6 mois (Q1-Q3 : 0,5-5,6). Ce délai est cohérent avec les données de la littérature (52) : les diarrhées surviennent dès les 3 premiers mois de traitement chez plus de deux tiers des patients. La littérature rapporte également que la majorité des événements hépatiques surviennent dans les 3 premiers mois de traitement (60), nos données retrouvant un délai médian de survenue de EI hépatobiliaires de 0,4 mois. Les affections cardiaques survenaient plus tardivement avec un délai médian de survenue d'environ 8 mois.

Concernant l'évolution de la prise en charge, les données de la littérature rapportent qu'environ 20% des patients arrêtent leur traitement suite à un événement indésirable (56). Dans l'étude SAPIN, environ 26% de nos patients initialement traités par nintédanib ont arrêté définitivement leur traitement, dont 8% d'entre eux ont bénéficié par la suite d'un relais par pirfénidone.

Une étude de pharmacovigilance a été récemment publiée évaluant le profil de sécurité des EI sous nintédanib à partir de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire Boehringer Ingelheim (82), collectés sur 4 ans. Les EI d'intérêt ciblés étaient les diarrhées, les augmentations des enzymes hépatiques, les saignements et les événements cardiovasculaires graves. Par comparaison « brute », nous pouvons remarquer que leurs incidences sont moins élevées que les nôtres. En effet, l'incidence des diarrhées a été estimée à 30 pour 100 PA (100 cas pour 100 PA dans la classe organe Affections gastro-intestinales dans notre étude),

l'augmentation des enzymes hépatiques à 3 pour 100 PA (13 cas pour 100 PA d'affections hépatobiliaires dans SAPIN), les événements cardiovasculaires graves à 1,3 pour 100 PA (10 cas « Affections cardiaques » pour 100 PA pour l'étude SAPIN). Les données poolées des essais cliniques impliquant le nintédanib (62) rapportaient une incidence des diarrhées à 76,5 pour 100 PA, l'augmentation des enzymes hépatiques à 12,1 pour 100 PA, la survenue des événements cardiovasculaires graves à 3,7 pour 100 PA.

Les différences entre nos résultats et ceux de l'étude de Lasky et al. peuvent s'expliquer par trois éléments liés aux particularités des deux méthodologies :

- Leurs taux d'incidences ont été calculés pour des EI spécifiques (par exemple « diarrhées ») quand nous calculions par cas d'EI rattachés à une classe organe principal (par exemple « Affections gastro-intestinales »), incluant ainsi dans notre calcul d'incidence davantage d'EI que les diarrhées uniquement ;
- Nous avons analysé de façon systématique tous les dossiers de patients exposés à la pirféridone ou au nintédanib à la recherche d'un EI quand leurs calculs se basent sur les EI enregistrés dans la base de pharmacovigilance du laboratoire. Notre mode de recueil permet donc une plus grande exhaustivité des cas ;
- La durée d'exposition n'est pas non plus estimée de la même manière. Les auteurs se basaient sur les ventes de médicaments quand nous prenions l'exposition de l'introduction du traitement jusqu'à l'apparition des premiers EI. Notre dénominateur est probablement par conséquent plus petit.

Concernant les délais de survenue, nous retrouvons un délai de survenue similaire pour les diarrhées : l'étude SAPIN retrouvait un délai médian de survenue des EI gastro-intestinaux de 1,6 mois quand l'équipe de Lasky retrouvait un délai médian de survenue des diarrhées de 2 mois. En revanche, le délai de survenue des perturbations du bilan hépatique estimé dans l'étude était plus long (délai médian de 2 mois) comparativement à celui observé dans notre étude (délai médian de 0,4 mois).

#### 4. Données de la cohorte « Patients EC »

Les données de la cohorte « Patients EC » corroborent celles collectées pour la cohorte « Patients Naïfs ». La plupart sont des EI connus et bien décrits. L'analyse de cette cohorte nous a permis de retrouver 7 cas d'événements indésirables cardiaques graves qui seront détaillées dans le paragraphe suivant.

## 5. Evènements cardiovasculaires graves

Concernant les évènements cardiovasculaires graves, dans la cohorte « Patients Naïfs », 14 cas ont été considérés comme possiblement liés à l'un des deux traitements. Nous retiendrons que seuls les cas d'infarctus du myocarde sous nintédanib sont considérés comme attendus, cet EI étant listé dans la monographie et cité comme un risque important identifié dans le PGR du nintédanib (60). Les autres cas reliés au nintédanib (occlusion de l'artère centrale de la rétine, hypertrophie ventriculaire gauche concentrique inexplicée, cardiopathie ischémique associant des lésions bitronculaires et occlusion de l'artère interventriculaire antérieure, décompensation cardiaque avec passage en fibrillation et occlusion de l'artère tibiale droite postérieure) ne sont pas des EI cités dans la monographie mais sont considérés comme des risques potentiels importants dans le PGR du nintédanib (thromboses artério-veineuses (hors infarctus du myocarde)) (60).

Aucun des cas considérés comme possiblement liés à la pirfénidone (embolie pulmonaire, cardiopathie ischémique nécessitant la pose de stent actif, tachycardie, ou AVC multiples ischémiques) ne sont listés dans la monographie de la pirfénidone ni dans le PGR. Seuls les troubles du rythme sont considérés comme un risque important potentiel (51).

Dans la cohorte « Patients EC », parmi les 3 cas reliés au nintédanib, un seul était considéré comme attendu (syndrome coronarien aigu), les 2 autres étaient inattendus (accident ischémique transitoire et embolie pulmonaire). Les 4 cas reliés à la pirfénidone étaient tous inattendus (angor, occlusion aiguë de la veine centrale de la rétine et infarctus du myocarde).

Les données de la littérature ont évoqué un risque potentielle du nintédanib à induire des évènements cardiovasculaires sans conclure formellement sur un risque augmenté : les données poolées de 6 essais cliniques impliquant le nintédanib ont permis de calculer une incidence de survenue des évènements cardiovasculaires graves à 3,7 pour 100 PA versus 2,7 pour 100 PA dans le groupe placebo (62).

Nous avons également souligné un biais d'indication, la pirfénidone étant le plus souvent préférée chez les patients ayant eu des antécédents cardiovasculaires graves ou sous anticoagulants.

Cependant, il est difficile de tirer des conclusions de ces observations. Premièrement, les patients atteints de FPI présentent plus de facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, diabète, hypercholestérolémie) que les patients non malades (84,85). De plus, les maladies

cardiovasculaires sont des comorbidités fréquemment retrouvées chez les patients atteints de FPI. En effet, une étude a identifié un risque augmenté de maladies coronariennes chez les patients FPI (85), une autre rapportait un risque augmenté de syndrome coronarien aigu, d'angor ou de thrombose veineuse profonde (86) .

Tous ces éléments (faible nombre de cas, biais d'indication et risque cardiovasculaire lié à la pathologie en elle-même et propre au patient) rendent impossible de conclure sur un potentiel risque cardiovasculaire augmenté sous nintédanib ou pirfénidone. Seule une étude de pharmaco-épidémiologie dédiée permettrait d'évaluer ce risque.

## **B. Forces de l'étude**

La principale force de notre étude repose sur le fait qu'il s'agit d'une revue systématique de tous les dossiers de patients suivis au CHU de Rennes pour une FPI et exposés à la pirfénidone ou au nintédanib. Cette méthode a permis un recueil exhaustif des EI induits par ces deux molécules. Par ailleurs, avoir accès aux documents d'hospitalisation et de consultation a également permis le recueil de données cliniques (caractérisation de la maladie) ainsi que d'identifier le détail du parcours de soins (arrêt du traitement, relais, etc).

Cette étude a permis également d'évaluer le profil de sécurité de ces deux molécules en « vie réelle », sans les critères d'inclusion et d'exclusion restrictifs des essais cliniques. De plus, les données ont été collectées sur environ dix ans, permettant ainsi d'identifier des EI survenant à plus long terme. Nous avons analysé un total de 221 patients. S'agissant d'une maladie rare et d'une étude monocentrique, cette cohorte s'intéressant spécifiquement au profil de sécurité des molécules anti-fibrosantes n'est pas négligeable.

Nous avons choisi de calculer nos incidences par cas d'EI et non par EI pour plusieurs raisons. En effet, travailler par cas d'EI permet d'éviter de s'affranchir des redondances et éviter les surestimations, certains cas d'EI pouvant rassembler plusieurs EI d'une même classe-organe (exemple : vomissements, douleur abdominale et diarrhée appartenant à la classe organe des Affections gastro-intestinales). En revanche, la base nationale de pharmacovigilance ne permet pas de différencier le critère de gravité par EI, celui-ci est attribué globalement par cas d'EI en intégrant le plus haut degré de gravité identifié parmi les différents EI, les cas graves prenant systématiquement le pas sur les EI non graves ; à

l'inverse un cas d'EI non grave ne comporte jamais d'EI grave. En calculant nos incidences par cas d'EI selon la gravité, nous avons potentiellement surestimé la gravité de certains EI.

Par ailleurs nous avons choisi de présenter nos cas par gravité et par classe organe. Dans de nombreux essais sont cités les EI ayant nécessité l'arrêt du traitement. Afin de ne pas alourdir nos résultats et surtout de ne pas démultiplier les calculs des taux d'incidence au risque d'une perte flagrante de puissance, nous ne les avons pas estimés et sommes restés à une simple étape descriptive.

## **C. Limites de l'étude**

### **1. Limites liées à l'activité de codage**

La principale limite rencontrée lors de l'enregistrement de la déclaration de pharmacovigilance est celle liée à la variabilité du codage de l'imputabilité. En effet, il était parfois difficile d'effectuer le codage de la gravité, s'agissant d'EI pouvant avoir un impact important sur la qualité de vie du patient ainsi que des conséquences sur sa prise en charge (possible impasse thérapeutique). Certains cas se sont alors vus attribuer le critère de gravité « Autres situations médicales graves » et l'incidence des EIG a peut-être été surestimée.

### **2. Limites liées à la méthodologie**

Nous avons choisi de calculer nos incidences par cas d'EI et non par EI. Lors de l'analyse, il est apparu que certains cas comportaient des EI appartenant à plusieurs classes organes. Or pour éviter de surestimer l'incidence des cas d'EI en comptabilisant le cas dans plusieurs classes organe, nous avons choisi de privilégier une seule classe organe, celui pour lequel les EI étaient préférentiellement plus sévères ou ayant entraîné l'arrêt, prenant ainsi le risque de sous-estimer l'incidence d'autres classes organe (concernant essentiellement des EI bien connus et fréquents dont les atteintes gastro-intestinales).

### **3. Limites rencontrées avec eHOP**

Nous avons rencontré une limite principale lors de l'utilisation de l'entrepôt eHOP. La première étant la présence de documents non lisibles (page blanche). En effet, les documents scannés ne sont pas retranscrits et il n'a pas été possible de recueillir les données cliniques y

figurant. Certaines données cliniques relatives à la FPI ou encore la mention d'un EI peuvent avoir été manquées.

Par ailleurs, la requête est réalisée dans l'entrepôt à une date donnée, sans implémentation au fil du temps des nouveaux comptes rendus qui pourraient avoir été générés par la suite. L'analyse des données de l'étude SAPIN a ainsi dû être réalisée promptement et une date d'arrêt de suivi décidée en amont. A noter cependant que les cliniciens en charge du suivi des patients atteints de FPI au CHU de Rennes ont pour habitude d'envoyer spontanément et quasi systématiquement toute information relative à l'existence d'un EI, limitant ainsi notre biais de détection des cas d'EI sous pirféridone ou nintédanib.

Finalement, l'entrepôt de données eHOP est une source d'informations précieuse, dont l'utilisation peut être parfois fastidieuse et longue. Les études menées à l'aide de cet outil nécessitent du temps de fouille des documents et une méthodologie prédéfinie pour limiter les investigations hasardeuses.

#### 4. Limites liées à la collecte de données

Il existe une autre limite liée à la collecte de données, ne nous permettant pas de garantir l'exhaustivité des cas. En dehors des documents non lisibles dans eHOP, il est aussi possible que certains patients aient présenté des effets indésirables dans un autre établissement et que ces EI ne soient pas mentionnés par la suite dans le dossier du CHU.

#### 5. Limites rencontrées avec la cohorte « Patients EC » et les patients relais

Nous avons rencontré plusieurs limites avec la cohorte « Patients EC ». Ces limites concernaient principalement la difficulté de savoir dans quel bras était inclus le patient si l'essai était mené en aveugle et le fait que les EI ne soient pas forcément clairement identifiés. Ces limites ont justifié la séparation des patients en deux cohortes, comme évoqué dans la partie III du mémoire.

Par ailleurs, du fait du nombre de bras d'exposition élevé dans la cohorte « Patients EC » (pirféridone, nintédanib, pirféridone + nintédanib et nintédanib + sildénafil), nous avons finalement peu de patients par bras. De même, nous avons relativement peu de patients ayant été traités en relais ayant présenté des EI. Une analyse uniquement descriptive a alors été privilégiée.

## CONCLUSION

L'étude de cohorte SAPIN visait à étudier le profil de sécurité en vie réelle de la pirfénidone et du nintédanib, utilisés chez les patients atteints de Fibrose Pulmonaire Idiopathique, suivi au CHU de Rennes entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et fin mai 2020. L'utilisation de l'entrepôt intra-hospitalier eHOP incluant toutes les données cliniques et biologiques relatives à des passages à l'hôpital (consultation, hospitalisation...) a permis de constituer une cohorte de 176 patients visant à recenser et analyser tous les cas d'effets indésirables survenus en post-AMM chez des patients initiant un traitement par pirfénidone ou nintédanib.

L'étude SAPIN a révélé des données similaires à celles rencontrées au cours des essais cliniques, aussi bien concernant le profil de sécurité de ces deux molécules que les délais de survenue des effets indésirables. Le nintédanib est essentiellement pourvoyeur de troubles gastro-intestinaux, des perturbations du bilan hépatique non graves peuvent également survenir. La pirfénidone engendre quant à elle des troubles gastro-intestinaux, mais également cutanés et des troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie, perte de poids). Plusieurs EI inattendus ont été observés, en particulier des atteintes thrombotiques sous nintédanib (occlusion artère rétienne, embolie pulmonaire) mais également des troubles de la mémoire, des tachycardies, hypertension artérielle et dépression sous pirfénidone. A noter cependant que les thromboses artério-veineuses (hors infarctus du myocarde) sont cités comme risque potentiel important dans le PGR du nintédanib. Etonnement, nous n'avons recensé que très peu de saignements, alors que ce sont des EI mentionnés comme fréquents dans la monographie du nintédanib. Nos données n'ont pas permis d'identifier si l'utilisation d'une séquence ordonnée de traitement antifibrosant pouvait être associée à un type particulier d'effets indésirables.

Ce travail a également permis de recenser un nombre non négligeable d'évènements cardiovasculaires graves chez des patients traités par pirfénidone ou nintédanib. La tendance du nintédanib à induire des évènements cardiovasculaires graves avait déjà été évoquée dans la littérature et dans le PGR. Cette tendance est retrouvée dans l'étude SAPIN. Nous retrouvons également un certain nombre de cas sous pirfénidone, bien que la littérature ni le PGR ne rapporte un risque potentiel d'évènements cardiovasculaire sous cette molécule. Cependant, cette interprétation reste limitée notamment par le faible nombre de patients, le biais d'indication et la présence d'un risque cardiovasculaire lié à la fibrose pulmonaire idiopathique en elle-même. Afin d'apporter un éclairage sur ce point, une étude de pharmaco-

épidémiologie, à l'échelle nationale devrait être menée, dédiée à cette problématique et permettant d'évaluer le lien de causalité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la santé publique - Article R5121-151. Code de la santé publique.
2. Cuggia M, Garcelon N, Campillo-Gimenez B, Bernicot T, Laurent J-F, Garin E, et al. Roogle: an information retrieval engine for clinical data warehouse. *Stud Health Technol Inform.* 2011;169:584- 8.
3. Delamarre D, Bouzille G, Dalleau K, Courtel D, Cuggia M. Semantic integration of medication data into the EHOP Clinical Data Warehouse. *Stud Health Technol Inform.* 2015;210:702- 6.
4. Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. *Rev Mal Respir.* oct 2017;34(8):900- 68.
5. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Lond Engl.* 13 mai 2017;389(10082):1941- 52.
6. FibrosePulmonaireIdiopathique-FRfrPub7029.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/FibrosePulmonaireIdiopathique-FRfrPub7029.pdf>
7. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 31 déc 2017;26(146).
8. Caminati A, Lonati C, Cassandro R, Elia D, Pelosi G, Torre O, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 30 sept 2019;28(153).
9. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2011;183(4):431- 40.
10. Pleasants R, Tighe RM. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2019;53(12):1238- 48.
11. Netgen. Fibrose pulmonaire idiopathique : nouveautés diagnostiques et thérapeutiques [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-451/Fibrose-pulmonaire-idiopathique-nouveautés-diagnostiques-et-thérapeutiques>
12. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2016;194(3):265- 75.
13. Naccache J-M, Montil M, Cadranel J, Cachanado M, Cottin V, Crestani B, et al. Study protocol: exploring the efficacy of cyclophosphamide added to corticosteroids for treating acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; a randomized double-blind, placebo-controlled, multi-center phase III trial (EXAFIP). *BMC Pulm Med.* 11 avr 2019;19(1):75.
14. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylter J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PloS One.* 2016;11(3):e0151425.
15. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PMA, Moodley Y, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J.* 2017;49(2).
16. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J.* juill 2015;46(1):186- 96.
17. Fisher JH, Kolb M, Algamdi M, Morisset J, Johannson KA, Shapera S, et al. Baseline characteristics and comorbidities in the CANadian REGistry for Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulm Med.* 27 nov 2019;19(1):223.
18. Ferrara G, Arnheim-Dahlström L, Bartley K, Janson C, Kirchgässler K-U, Levine A, et al. Epidemiology of Pulmonary Fibrosis: A Cohort Study Using Healthcare Data in Sweden. *Pulm Ther.* juin 2019;5(1):55- 68.
19. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, Cortney Hayflinger D, Rosenberg DM, Hunsche E. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ.* 2012;15(5):829- 35.
20. Pleasants R, Tighe RM. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2019;53(12):1238- 48.
21. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):72- 84.
22. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res.* 22 2018;19(1):32.
23. Lv M, Liu Y, Ma S, Yu Z. Current advances in idiopathic pulmonary fibrosis: the pathogenesis, therapeutic strategies and candidate molecules. *Future Med Chem.* 2019;11(19):2595- 620.
24. Parimon T, Yao C, Stripp BR, Noble PW, Chen P. Alveolar Epithelial Type II Cells as Drivers of Lung Fibrosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 25 mars 2020;21(7).
25. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2018;198(5):e44- 68.

26. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* juin 2015;45(6):1717- 27.
27. Spagnolo P, Kropski JA. Genome-Wide Association Studies in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Bridging the Gap between Sequence and Consequence. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2020;201(5):508- 9.
28. Yanagihara T, Sato S, Upagupta C, Kolb M. What have we learned from basic science studies on idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 30 sept 2019;28(153).
29. Spagnolo P, Molyneaux PL, Bernardinello N, Cocconcelli E, Biondini D, Fracasso F, et al. The Role of the Lung's Microbiome in the Pathogenesis and Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 10 nov 2019;20(22).
30. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138- 53.
31. Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Treatment and Prognosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015;9(Suppl 1):179- 85.
32. de Picciotto C, Bonay M. Les explorations fonctionnelles respiratoires dans le bilan et le suivi des pneumopathies interstitielles diffuses : quels examens pratiquer ? *MISE AU POINT.* :6.
33. Test\_6minutes [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pluriprofessionnels\\_de\\_sante/3.04testde6minutes.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pluriprofessionnels_de_sante/3.04testde6minutes.pdf)
34. GAP Index for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Mortality [Internet]. MDCalc. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.mdcalc.com/gap-index-idiopathic-pulmonary-fibrosis-ipf-mortality>
35. Ley B, Bradford WZ, Weycker D, Vittinghoff E, du Bois RM, Collard HR. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* mai 2015;45(5):1374- 81.
36. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2003;167(7):962- 9.
37. Lee SH, Park JS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, et al. Comparison of CPI and GAP models in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 19 2018;8(1):4784.
38. Torrisi SE, Ley B, Kreuter M, Wijsenbeek M, Vittinghoff E, Collard HR, et al. The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study. *Eur Respir J.* 2019;53(3).
39. Jouneau S, Lederlin M, Vernhet L, Thibault R. Malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis: the great forgotten comorbidity! *Eur Respir J.* mai 2019;53(5).
40. Jouneau S, Kerjouan M, Rousseau C, Lederlin M, Llamas-Gutierrez F, De Latour B, et al. What are the best indicators to assess malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis patients? A cross-sectional study in a referral center. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2019;62:115- 21.
41. Maher TM, Lancaster LH, Jouneau S, Morrison L, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone Treatment in Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Impact of Timing of Treatment Initiation. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(7):927- 30.
42. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016;48(3):843- 51.
43. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* avr 2017;72(4):340- 6.
44. esbriet\_14032012\_avis\_ct11398.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/esbriet\\_14032012\\_avis\\_ct11398.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/esbriet_14032012_avis_ct11398.pdf)
45. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 21 mai 2011;377(9779):1760- 9.
46. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 mai 2014;370(22):2083- 92.
47. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* janv 2016;47(1):243- 53.
48. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, Lin C-Y, Hormel P, Hulter HN, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2017;94(5):408- 15.
49. Cottin V, Koschel D, Günther A, Albera C, Azuma A, Sköld CM, et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Res* [Internet]. 19 oct 2018 [cité 29 juill 2020];4(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194203/>

50. Jouneau S, Gamez A-S, Traclet J, Nunes H, Marchand-Adam S, Kessler R, et al. A 2-Year Observational Study in Patients Suffering from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Treated with Pirfenidone: A French Ancillary Study of PASSPORT. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2019;98(1):19- 28.
51. esbriet-epar-public-assessment-report\_en.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/esbriet-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/esbriet-epar-public-assessment-report_en.pdf)
52. CT-14162\_OFEV\_PIC\_INS\_Avis2\_CT14162.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14162\\_OFEV\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT14162.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14162_OFEV_PIC_INS_Avis2_CT14162.pdf)
53. OFEV RCP [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200713148469/anx\\_148469\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200713148469/anx_148469_fr.pdf)
54. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* mai 2015;45(5):1434- 45.
55. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 mai 2014;370(22):2071 - 82.
56. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med.* avr 2016;113:74- 9.
57. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, Wuyts WA, Schinzel B, Stowasser S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 8 janv 2020;20(1):3.
58. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of  $\leq 50$  % of Predicted Value. *Lung.* 2016;194(5):739- 43.
59. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 24 sept 2015;16:116.
60. ofev-epar-risk-management-plan-summary\_en.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ofev-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ofev-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
61. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* janv 2019;7(1):60- 8.
62. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000397.
63. Cottin V. The safety and tolerability of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Drug Saf.* juill 2017;16(7):857- 65.
64. Bonella F, Kreuter M, Hagemeyer L, Neurohr C, Keller C, Kohlhaeufel MJ, et al. Insights from the German Compassionate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2016;92(2):98- 106.
65. Noth I, Wijssenbeek M, Kolb M, Bonella F, Moros L, Wachtlin D, et al. Cardiovascular safety of nintedanib in subgroups by cardiovascular risk at baseline in the TOMORROW and INPULSIS trials. *Eur Respir J.* 2019;54(3).
66. Totzeck M, Mincu R-I, Mrotzek S, Schadendorf D, Rassaf T. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: A meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(5):482- 94.
67. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 30 sept 2019;28(153).
68. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* mai 2015;45(5):1382- 92.
69. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2018;197(3):356- 63.
70. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 01 2018;379(18):1722- 31.
71. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 30 sept 2019;28(153).
72. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf.* févr 1999;20(2):109- 17.
73. Hughes G, Toellner H, Morris H, Leonard C, Chaudhuri N. Real World Experiences: Pirfenidone and Nintedanib are Effective and Well Tolerated Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med* [Internet]. sept 2016 [cité 21 sept 2020];5(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5039481/>

74. Lancaster L, Morrison L, Auais A, Ding B, Iqbal A, Polman B, et al. Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Experience from 92 Sites in an Open-Label US Expanded Access Program. *Pulm Ther.* déc 2017;3(2):317.
75. Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Ntolios P, Tzilas V, Bouros E, Markozannes E, et al. Longitudinal “Real-World” Outcomes of Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Greece. *Front Med [Internet]*. 2017 [cité 21 sept 2020];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5712559/>
76. Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Kontou M, Granitsas A, Malliou I, Anagnostopoulos A, et al. Safety and efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: A real-life observational study in Greece. *Pulm Pharmacol Ther.* 1 avr 2018;49:61- 6.
77. Barratt SL, Mulholland S, Jbour KA, Steer H, Gutsche M, Foley N, et al. South–West of England’s Experience of the Safety and Tolerability Pirfenidone and Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Front Pharmacol [Internet]*. 2018 [cité 21 sept 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304353/>
78. Ogura T, Azuma A, Inoue Y, Taniguchi H, Chida K, Bando M, et al. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* sept 2015;53(5):232- 41.
79. Fletcher SV, Jones MG, Renzoni EA, Parfrey H, Hoyles RK, Spinks K, et al. Safety and tolerability of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in routine UK clinical practice. *ERJ Open Res [Internet]*. 19 oct 2018 [cité 21 sept 2020];4(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194204/>
80. Pereira CA de C, Baddini-Martinez JA, Baldi BG, Jezler SF de O, Rubin AS, Alves RLR, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil. *J Bras Pneumol [Internet]*. 2019 [cité 21 sept 2020];45(5). Disponible sur: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1806-37132019000500204&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1806-37132019000500204&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
81. Noth I, Oelberg D, Kaul M, Conoscenti CS, Raghu G. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the USA. *Eur Respir J.* 2018;52(1).
82. Lasky JA, Criner GJ, Lazarus HM, Kohlbrenner V, Bender S, Richeldi L. Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Global Pharmacovigilance Data. *Adv Ther.* 7 août 2020;
83. Galli JA, Pandya A, Vega-Olivo M, Dass C, Zhao H, Criner GJ. Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: Tolerability and adverse drug reactions. *Respirology.* 2017;22(6):1171- 8.
84. Dalleywater W, Powell HA, Hubbard RB, Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest.* janv 2015;147(1):150- 6.
85. Kim W-Y, Mok Y, Kim GW, Baek S-J, Yun YD, Jee SH, et al. Association between idiopathic pulmonary fibrosis and coronary artery disease: a case-control study and cohort analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* 5 janv 2015;31(4):289- 96.
86. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2008;178(12):1257- 61.

## ANNEXES :

Annexe 1 : Description des évènements cardiovasculaires graves survenus chez les patients de la cohorte « Patients Naïfs » considérés comme non liés au traitement

Sexe (H=0 ; F=1)	Age au diagnostic	Historique traitements	ATCD et FdR CV	Niveau de risque CV	ECVG	Conclusion	Traitements
1	83	T0 introduction Nintédanib, arrêt à M1	Dyslipidémie, HTA, cardiopathie ischémique. IMC 20,55	Risque élevé	M2 : AIT documenté sans changement thérapeutique particulier hormis l'ajout d'un anti-cholestérol.	Non lié	Nintédanib
0	88	T0 introduction Pirfénidone, arrêt à M2	Fibrillation atriale, troubles conductifs de haut degré, mise en place d'un pace-maker mode AAI, angor stable, RAO serré avec mise en place d'un TAVI, tabagisme 10PA sévéré. IMC = 25,47	Risque élevé	M19 : le patient fait un AVC ischémique, prise en charge immédiate, le patient ne présente pas de séquelle.	Non lié	Pirfénidone
0	80	T0 introduction Pirfénidone, arrêt à M1	Dyslipidémie, HTA. AVC. Néoplasie prostatique opérée et traitée par Zoladex. IMC 27,61	Risque élevé	M48 : Décompensation cardiaque M60 : Décompensation cardiaque sur probable aggravation de l'HTAP	Non lié	Pirfénidone
1	83	T0 introduction Pirfénidone, arrêt à M2	AOMI diagnostiquée, tabagisme sévéré, IMC 25,81	Risque faible	M60 : Décompensation cardiaque. Insuffisance cardiaque résolutive avec majoration temporaire des diurétiques.	Non lié	Pirfénidone

Annexe 2 : Description des évènements cardiovasculaires graves survenus chez les patients de la cohorte « Patients Naïfs » - Partie 1

Sexe (H=0 ; F=1)	Age au diagnostic	Historique traitements	ATCD et FdR CV	Niveau de risque CV	ECVG	Conclusion	Traitements
0	57	T0 : Introduction Nintédanib, arrêt à M18.	Diabète non insulino-dépendant. Tabagisme sévéré. IMC 28,73	Risque élevé	M8 : SCA, cardiopathie ischémique stentée	Possible lié	Nintédanib
0	85	T0 : Introduction Nintédanib.	Occlusion de la veine temporale inférieure OG. HTA, SAOS appareillé. Tabagisme sévéré. IMC 22,28	Risque élevé	M6 : SCA ST- le 16/11/18, stent nu sur IVA moyenne	Possible lié	Nintédanib
0	74	T0 : Introduction Nintédanib.	Diabète de type 2. Tabagisme sévéré. IMC à 28,91	Risque élevé	M19 : Bilan cardio : hypertrophie ventriculaire gauche concentrique inexpliquée.	Possible lié	Nintédanib
0	63	T0 : Introduction Nintédanib, arrêt à M20.	Dyslipidémie - AVC d'allure ancienne (lacune en regard de la corne frontale du ventricule latéral gauche), bilan étiologique négatif, aucune séquelle. IMC 25,8	Risque faible	M21 : Cardiopathie ischémique très sévère en lien avec des lésions bitronculaires. Coronarographie : lésions bitronculaires avec occlusion de l'artère IVA proximale, sténose significative de l'artère coronaire droite proximale, lésion non significative de l'artère coronaire droite distale. Angioplastie et stent actif.	Possible lié	Nintédanib
0	73	T0 : Introduction Nintédanib.	HTA, tabagisme sévéré. IMC 27,38	Risque élevé	M34 : Occlusion de l'artère centrale de la rétine gauche. Cécité de l'OG depuis.	Possible lié	Nintédanib
0	58	T0 : Introduction Pirféridone	Endartériectomie carotidienne droite. AVC ischémique. Tabac sévéré. IMC 22,72	Risque élevé	M15 : Embolies pulmonaires sous segmentaires, découvertes lors d'un bilan étiologique de thromboses veineuses profonde droite et superficielles du bras droit.	Possible lié	Pirféridone
0	64	T0 : Introduction Pirféridone	Tabagisme sévéré en 1983, 15PA. IMC 23,84	Risque faible	M16 : cardiopathie ischémique, 3 stents actifs posés à Bichat (IVA et coronaire droite).	Possible lié	Pirféridone
0	84	T0 : Introduction Pirféridone	Cardiopathie ischémique avec IDM avec 2 stents - hypercholestérolémie- chirurgie de varices. SAOS. IMC 22,86	Risque élevé	M8 : "embolie pulmonaire suspectée devant l'ECG avec une tachycardie et un aspect de S1Q3 à l'ECG. Un angiocanner est demandé et une anticoagulation curative est débutée devant la balance bénéfice-risque favorable en faveur de l'anticoagulation » patient décède.	Possible lié	Pirféridone
0	64	T0 : Introduction Pirféridone	Adénocarcinome parotidien droite traité par parotidectomie et curage cervical puis radio chimiothérapie - colectomie G sur adenoK colique. Tabagisme sévéré. IMC 24,57	Risque faible	M16 : « AVC multiples ischémiques bilatéraux d'allure emboliques récente dans un contexte de fistule cervicale droite sub aigue carotido-pharyngée post radique responsable de crises généralisées tonico-cloniques ».	Possible lié	Pirféridone
0	63	T0 : Introduction Pirféridone	SAOS. Tabagisme sévéré. IMC 24,7	Risque faible	M45 : complication cardiovasculaire sans cause évidente mal tolérée avec sus-ST sur les dérivation inférieures et latérales. M57 : scintigraphie pulmonaire : aspect scintigraphique compatible avec une embolie pulmonaire de niveau lobaire.	Possible lié	Pirféridone

Annexe 3 : Description des évènements cardiovasculaires graves survenus chez les patients de la cohorte « Patients Naïfs » - Partie 2

Sexe (H=0 ; F=1)	Age au diagnostic	Historique traitements	ATCD et FdR CV	Niveau de risque CV	ECVG	Conclusion	Traitements
0	78	T0 : introduction Pirféridone, arrêt à M1. Introduction Nintédanib à M2, arrêté à M21.	HTA, dyslipidémie, AVC avec hémiparésie de l'hémicorps gauche séquellaire IMC 29,74	Risque élevé	ECVG n°1 : M17 Hospitalisation dans le service de Pneumologie pour prise en charge d'une décompensation cardiaque avec passage en fibrillation atriale dans un contexte infectieux. ECVG n°2 : M48 Hospitalisé en cardiologie pour décompensation cardiaque. Contrôle de la coronarographie : strictement normale.	Possible- ment lié	Nintédanib
0	74	T0 : introduction Pirféridone, arrêt à M6. Introduction Nintédanib à M12.	Cardiopathie ischémique avec 4 stents au niveau coronarien. Infarctus.- AOMI avec stent au niveau iliaque. Dyslipidémie. SAOS appareillé. Tabagisme sévéré. IMC 29,07	Risque élevé	M42 : Découverte fortuite d'un thrombus intra-VG l3sur l'IRM cardiaque, confirmé à l'ETT, compliqué de l'occlusion de l'artère tibiale droite postérieure non symptomatique.	Possible- ment lié	Nintédanib
0	74	T0 : introduction Pirféridone, arrêt à M4. M5 introduction Nintédanib, arrêté à M7 suite à l'IDM.	Chirurgie veine saphène interne gauche, pontage artère fémorale droite. HTA, cardiopathie ischémique : 2 stents coronariens et double pontage coronarien, 2 nouveaux stents, sténoses carotidiennes (60% à droite, 50% à gauche), AOMI avec pontage fémoral droit. Tabagisme sévéré. IMC 24,06	Risque élevé	IDM stenté à M7.	Possible- ment lié	Pirféridone et Nintédanib
0	71	T0 : introduction Pirféridone, arrêt à M6. Introduction Nintédanib à M6.	HTA SAOS appareillé. Cardiopathie ischémique tri-tronculaire, plusieurs TVP spontanées et un AVC cérébelleux sur FOP, anticoagulation curative définitive. Tabagisme sévéré. IMC 30,07	Risque élevé	M 13 : SCA avec 3 angioplasties.	Possible- ment lié	Pirféridone et Nintédanib

Annexe 4 : Description des évènements cardiovasculaires graves survenus chez les patients de la cohorte « Patients EC »

Sexe (H=0 ; F=1)	Age au diagnostic	Molécule initiale	Historique traitements	ATCD et FdR CV	Niveau de risque CV	ECVG	Conclusion	Traitements
0	64	Nintédanib	T0 : Introduction Nintédanib, arrêt après 2 ans et 2 mois de traitement.	Tabagisme sévéré. IMC à 30.	Risque élevé	M6 : amaurose transitoire de l'œil gauche. Doppler carotidien : quelques plaques d'athérome sur la carotide gauche, non sténosantes, mais pouvant être néanmoins à la base d'AIT. Pas de mention reliant cet évènement au ttt	Possible- ment lié	Nintédanib
0	56	Nintédanib	T0 : Introduction Nintédanib, arrêt à 20M.	Hypercholestérolémie, tabagisme sévéré, IMC 26,2	Risque élevé	M10 : hospitalisation pour une douleur thoracique avec réalisation d'une coronarographie et d'une épreuve d'effort. Le diagnostic retenu est celui d'un syndrome coronarien aigu. La nouvelle coronarographie a retrouvé des lésions sténosantes mais non significative	Possible- ment lié	Nintédanib
0	67	Nintédanib	T0 : Introduction Nintédanib.	HTA, SAOS, IMC 30,5	Risque élevé	M3 : sortie d'étude pour EP bilatérale massive. Mise en route d'une anticoagulation. Contre-indication définitive au nintédanib.	Possible- ment lié	Nintédanib
0	62	Pirféridone	T0 : Introduction Pirféridone	SAOS. Tabagisme sévéré. IMC non connu	Risque faible	M11 : hospitalisation pour douleurs thoraciques survenant à l'effort, en barre, avec 2 épisodes apparus au repos -> angor plutôt fonctionnel en l'absence de lésion coronarienne puis retour à la normale M36 : lors d'efforts soutenus +++ : apparition de barre thoracique antérieure, constrictive, sans irradiation (non permanent) M64 : cécité brutale oeil gauche (non réversible) attribuée sans doute à une thrombose de l'artère centrale de la rétine	Possible- ment lié	Pirféridone
0	57	Pirféridone	T0 : Introduction Pirféridone	Tabagisme sévéré. IMC à 29,1	Risque faible	M18 : Occlusion aiguë de la veine centrale de la rétine, sans étiologie retrouvée	Possible- ment lié	Pirféridone
0	68	Pirféridone	T0 : Introduction Pirféridone, arrêt à M2.	HTA, hypercholestérolémie, pontage veineux coronarien, endartériectomie coronarienne, AIT. IMC 24,6	Risque élevé	M3 : hospitalisation pour IDM inférieur (SCA ST+) en lien avec une occlusion récente du pontage saphène sur la coronaire droite, dilaté par stent nu. Après 2 ans et 1 mois : diplopie brutale : étiologie micro-vasculaire retenue	Possible- ment lié	Pirféridone
0	68	Pirféridone	T0 : Introduction Pirféridone	HTA, dyslipidémie. Tabagisme sévéré. IMC 25,7	Risque élevé	M30 : infarctus inférieur vu tardivement qui révèle une cardiopathie systémique tritronculaire sur la coronarographie. Echec du premier stent (perforation coronaire), secondairement stenté à 5 reprises avec une nette amélioration fonctionnelle.	Possible- ment lié	Pirféridone

Annexe 5 : Points clefs des études de pharmacovigilance concernant la pirfénidone et/ou le nintédanib (1/2)

	Hughes et al.(73)	Lancaster et al.(74)	Tzouveleakis et al.(75,76)	Barratt et al.(77)	Ogura et al.(78)
Schéma d'étude (pays)	Etude monocentrique, rétrospective, observationnelle (Royaume-Uni)	Etude post-commercialisation, multicentrique (Etats-Unis)	Etude multicentrique, rétrospective (Grèce)	Etude rétrospective, multicentrique (Royaume-Uni)	Etude prospective, non interventionnelle (Japon)
Objectif principal	Evaluer le profil de sécurité en vie réelle de la pirfénidone et du nintédanib	Evaluer le profil de sécurité de la pirfénidone post AMM	Evaluer la sécurité et l'efficacité de la pirfénidone et du nintédanib en vie réelle	Evaluer la tolérance des antifibrosants	Evaluer la sécurité de la pirfénidone en vie réelle chez les patients atteints de FPI
Durée de suivi	5 ans	1 an	Pirfénidone : 5 ans Nintédanib : 2 ans	5 ans	2 ans
Nombre de patients inclus	351 pirfénidone 124 nintédanib	1620 pirfénidone	94 nintédanib 92 pirfénidone	115 pirfénidone 49 nintédanib	1371 pirfénidone
Résultats clefs	<p>Pirfénidone : 75,2% des patients ont présenté au moins un EI, avec 3,6 EI/patient en moyenne. Profil EI : 75% des EI = EI gastro-intestinaux, 7% des EI = rash. 20% des patients ont arrêté le traitement à cause d'un EI.</p> <p>Nintédanib : 96,0% des patients ont présenté au moins un EI, avec 5,4 EI/patient en moyenne. Profil EI : Diarrhée &gt; nausée &gt; perte d'appétit &gt; fatigue. 26% des patients ont arrêté le traitement à cause d'un EI.</p>	<p>64,9% ont présenté au moins un EI. 1,5% des patients ont présenté un EIG. Profil EI : nausées &gt; diarrhées &gt; fatigue. 23,3% des patients ont arrêté le traitement ou diminué les posologies.</p>	<p>Pirfénidone : 89% au moins 1 EI. Profil EI : cutanés (25%) &gt; gastroint (17,5%). Arrêt chez 22,5% des patients à cause d'un EI.</p> <p>Nintédanib : 82,9% des patients ont présenté au moins un EI. Profil EI : diarrhées (55,3% des patients). Arrêt chez 21,2% des patients à cause d'un EI</p>	<p>Pirfénidone : Arrêt chez 40% des patients à cause d'EI. Profil EI : anorexie, rash et EI digestifs</p> <p>Nintédanib : Arrêt chez 16,3% des patients à cause d'EI. Profil EI : anorexie, nausée et perte de poids</p>	<p>64,6% des patients ont présenté un EI</p> <p>Profil EI : perte d'appétit, réaction de photosensibilité, nausée, douleurs abdominales, malaise, somnolence, bilan hépatique perturbé.</p> <p>24,3% des patients arrêtent le traitement après EI.</p>

Annexe 6 : Points clefs des études de pharmacovigilance concernant la pirféridone et/ou le nintédanib (2/2)

	Fletcher et al.(79)	Pereira et al.(80)	Noth et al.(81)	Lasky et al. (82)	Galli et al.(83)
Schéma d'étude	Etude multicentrique, rétrospective, observationnelle (Royaume Uni)	Etude post-commercialisation, multicentrique (Brésil)	Etude rétrospective (Etats-Unis)	Etude rétrospective, internationale	Etude rétrospective, monocentrique (Etats-Unis)
Objectif principal	Evaluer la sécurité et la tolérance du nintédanib en vie réelle	Evaluer la sécurité et la tolérance du nintédanib en vie réelle	Evaluer la sécurité du nintédanib après commercialisation	Evaluer la sécurité du nintédanib en vie réelle	Evaluer la tolérance de la pirféridone et du nintédanib en vie réelle
Durée de suivi	1 an	Durée moyenne d'exposition au nintédanib 14,4 mois	1 an	4 ans	Pirf : durée de suivi médiane 13 mois Nint : durée de suivi médiane 10 mois
Nombre de patients	154 nintédanib	57 nintédanib	6758 nintédanib	NA	129 pirféridone 57 nintédanib
Données clefs	77% des patients ont présenté au moins un EI Profil EI : Diarrhée (67.5% des patients), nausées (52.6%), perte d'appétit (16.9%), perte de poids (14,3% des patients), augmentation des transaminases>3N (3,9% des patients)  44,9% des patients ont arrêté leur traitement  2 patients AVC ischémiques, 1 patient IDM	Profil EI : diarrhées (78,9% des patients), nausées (43,9% des patients) 28,1% des patients ont eu un EIG  Arrêt chez 28,1% des patients à cause d'un EI	Profil EI : diarrhées, nausées, vomissements. 95% des EI sont des EI non graves  Incidence des diarrhées : 105,3 pour 100 PA  Incidence des perturbations du bilan hépatique : 7,8 pour 100 PA  Incidence évènements cardiovasculaires graves : 29 pour 100 PA	Incidence des diarrhées : 30,1 pour 100 PA Délai médian survenue diarrhée = 2 mois  Incidence des perturbations bilan hépatique : 3 pour 100 PA Délai médian survenue perturbation bilan hépatique : 2 mois  Evènements cardiovasculaires graves : 1,3 pour 100 PA	Profil EI pirfenidone : nausée > rash > dyspepsie/reflux gastro-oesophagien. Arrêt chez 20,9% des patients à cause d'EI.  Profil EI nintédanib : diarrhée>nausée Arrêt chez 26,3% des patients à cause d'EI

**Nom - Prénoms : FOURNIER Dorine, Marie, Julie**

**Titre de la thèse :** Etude SAPIN : profil de sécurité en vie réelle du nintédanib et de la pirfénidone chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, suivis au CHU de Rennes.

---

**Résumé de la thèse :** La Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) est une pathologie rare et de mauvais pronostic, dont deux traitements, pirfénidone et le nintédanib, ont été commercialisés courant des années 2010. L'étude SAPIN (SAfety of Pirfénidone and Nintédanib) est une étude de pharmacovigilance visant à compléter le profil d'effets indésirables (EI) de ces molécules en vie réelle. Nous avons estimé l'incidence brute des cas graves (EIG) et non graves d'EI survenus chez des patients suivis pour une FPI, dans le service de Pneumologie du CHU de Rennes, et traités par l'une de ces molécules. Au total, 176 dossiers-patients ont été analysés, dont 65% ont initié de la pirfénidone et 35% du nintédanib. L'incidence d'EIG était de 31 cas (IC95% : 18-44) pour 100 patients-années et de 37 cas (IC95% : 15-58) pour 100 patients-années, chez les patients traités par pirfénidone et nintédanib, respectivement. Les profils d'EI étaient similaires à ceux observés au cours des essais cliniques. Des cas de thromboses artérielles ou veineuses ont été identifiés parmi les EI inattendus du nintédanib. Ce risque, mentionné parmi les risques potentiels du plan de gestion de risque de la molécule, mériterait d'être investigué spécifiquement par une étude de pharmaco-épidémiologie.

---

**MOTS CLÉS :** PHARMACOVIGILANCE ; FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE ; NINTEDANIB ; PIRFENIDONE ; SECURITE

---

## JURY

**PRÉSIDENT :** Pr Gaël GRIMANDI, Professeur à l'UFR de Pharmacie de Nantes, Pharmacien Hospitalier au CHU de Nantes

**DIRECTRICE :** Dr Lucie-Marie SCAILTEUX, Assistant Hospitalo-Universitaire, Université de Rennes 1, CHU de Rennes

**ASSESEURS :** Pr Stéphane JOUNEAU, Professeur à l'UFR de Médecine de Rennes, Praticien Hospitalier au CHU de Rennes

Pr Pascal LE CORRE, Professeur à l'UFR de Pharmacie de Rennes, Pharmacien Hospitalier au CHU de Rennes

Dr Elisabeth POLARD, Pharmacien Hospitalier au CHU de Rennes

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien Hospitalier au CHU de Nantes

---

**Adresse de l'auteur :** 45 rue de Clichy 75009 Paris