

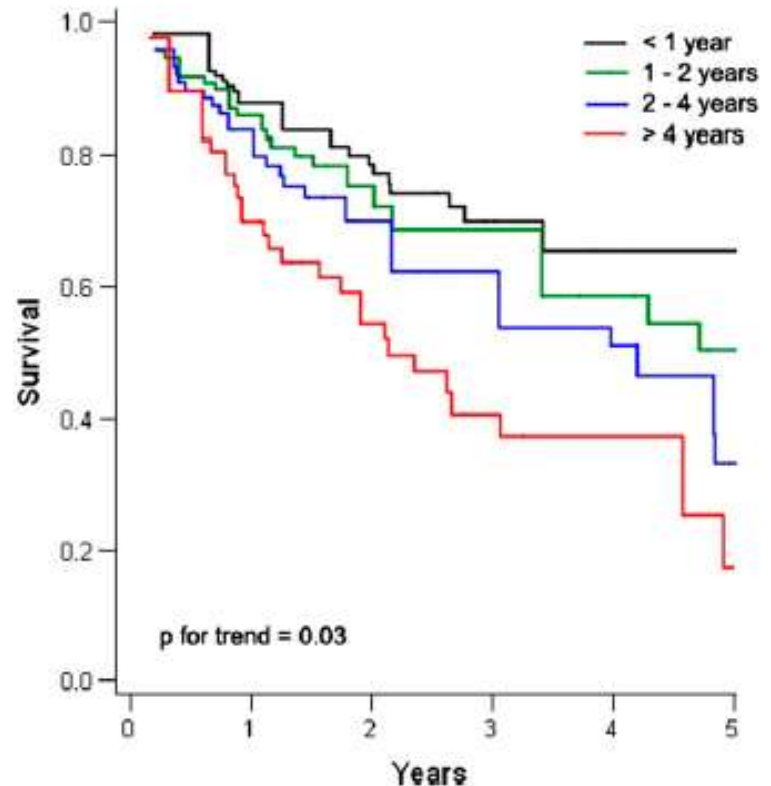
FPI : histoire naturelle et diagnostic

Pr Dominique Israël-Biet
Sce de Pneumologie. Hôp. Georges Pompidou
Faculté de Médecine Paris Descartes

- Evolution clinique variable et imprévisible.
- Pas toujours progression lente vers IR terminale, inéluctable
- Émaillée de complications (EA, progression subaiguë, HTAP).
- La plupart des études longitudinales sur histoire naturelle de la FPI sont rétrospective et/ou précèdent le consensus ATS/ERS de 2000 (critères Dg de FPI)

- Les études prospectives dérivent en règle des bras placebo des protocoles cliniques; biais de sélection énormes car les pts avec FPI avancée et/ou comorbidités sévères sont exclus.
- Estimation de **survie** de la FPI dépend du moment à partir duquel on la calcule :
 - 1ers signes RX?
 - 1ers symptômes?
 - Dg?
- **Retard au Dg** très fréquent :
 - 1000 j entre 1ers signes Rx et symptômes (*Nagai; ERJ 1998; 11*)
 - 1-2 ans de symptômes avant Dg

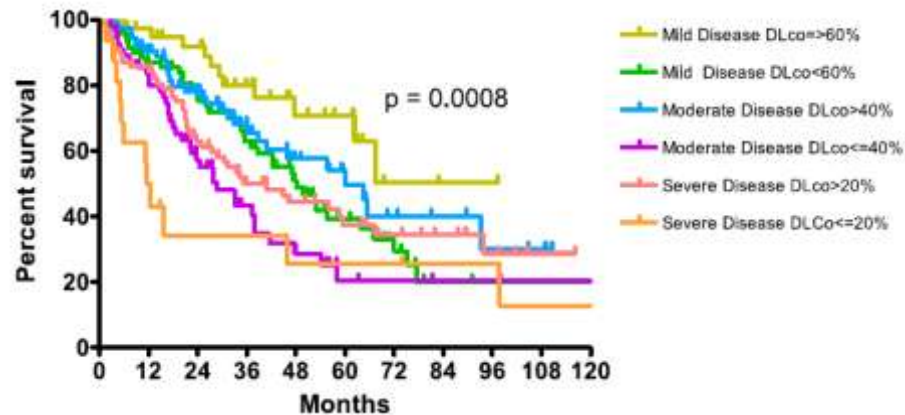
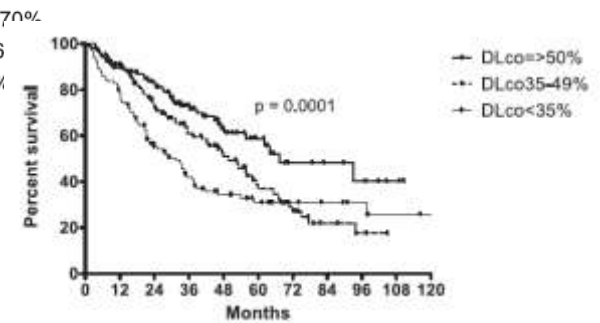
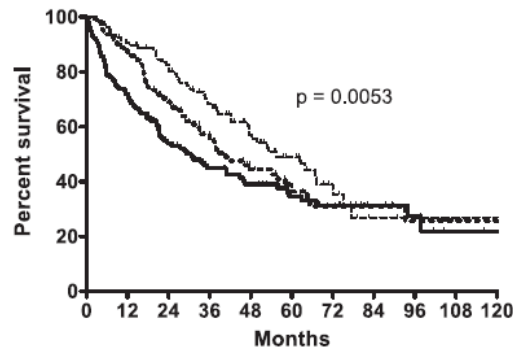
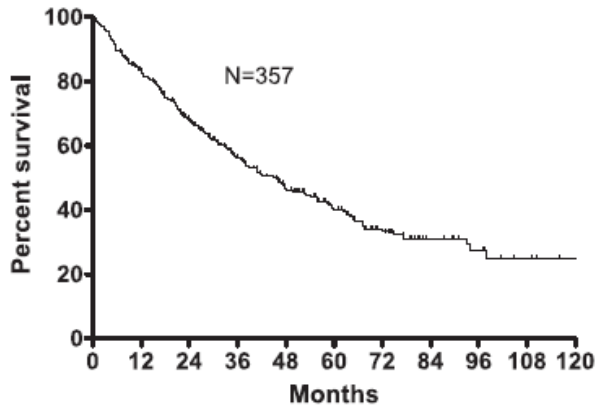
- Étude prospective de FPI (n=129)
- Délai début dyspnée - transfert en centre spécialisé PID : 2.2 ans
- Délai d'accès à centre spécialisé :
 - associé à un + grand risque de décès,
 - quelle que soit la sévérité de la FPI.



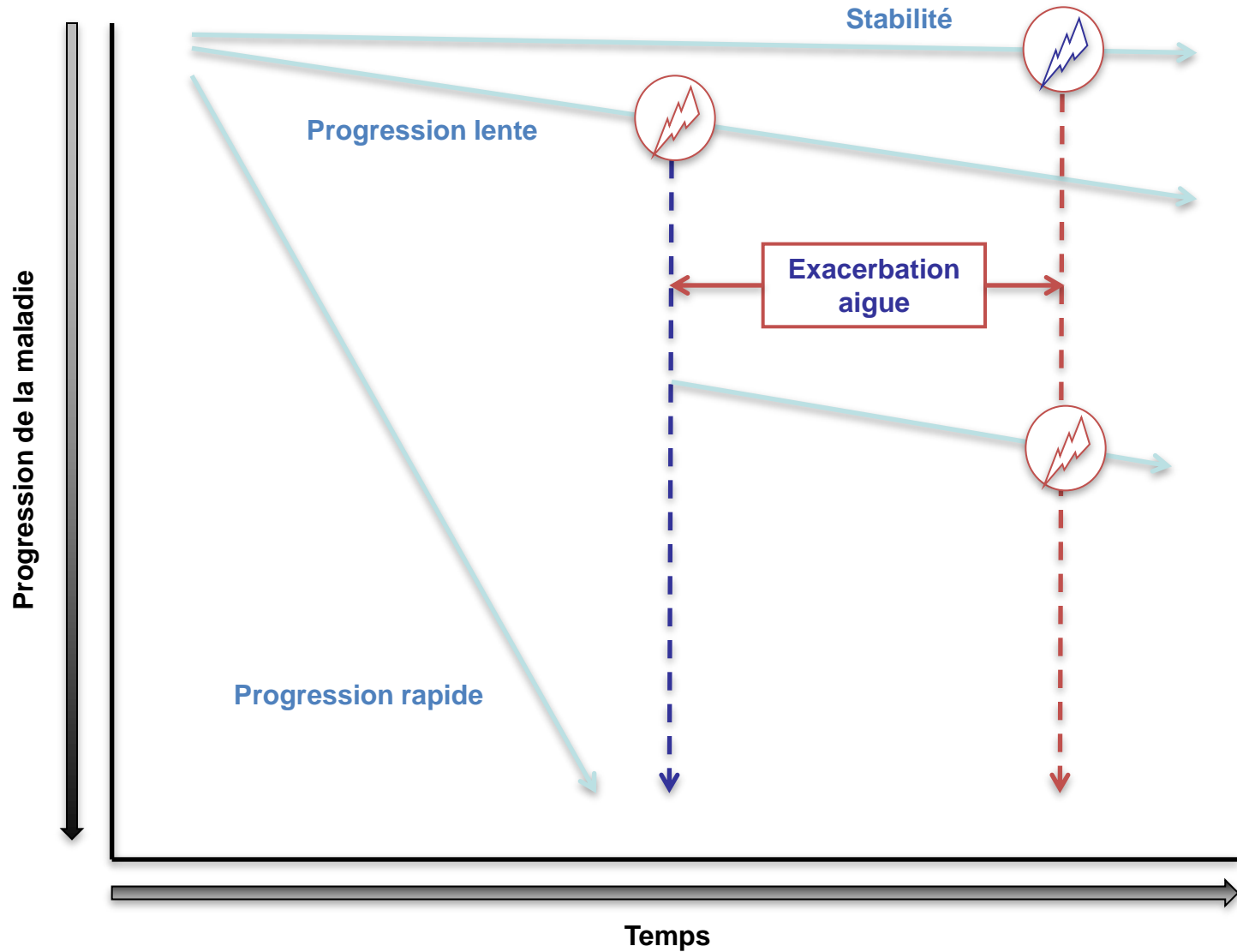
Lamas AJRCCM 2011

Nathan, Chest 2011

Survie médiane : 46 mo



Histoire naturelle (1)



EA : définition

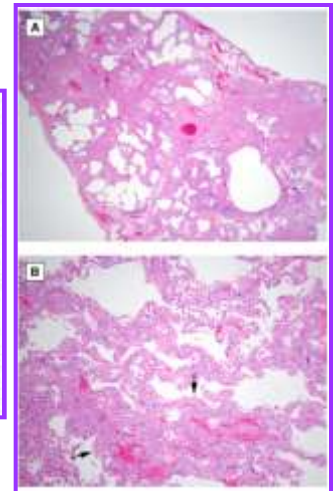
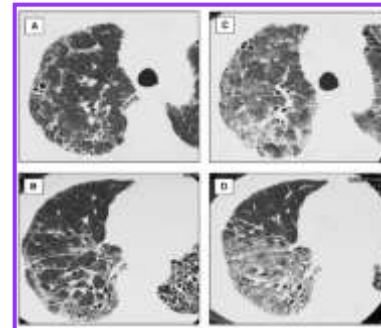
TABLE 2. DIAGNOSIS OF ACUTE EXACERBATION

Diagnostic Criteria

Previous or concurrent diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis*
Unexplained worsening or development of dyspnea within 30 days
High-resolution computed tomography with new bilateral ground-glass abnormality and/or consolidation superimposed on a background reticular or honeycomb pattern consistent with usual interstitial pneumonia pattern†
No evidence of pulmonary infection by endotracheal aspirate or bronchoalveolar lavage‡

Exclusion of alternative causes, including the following:

- Left heart failure
- Pulmonary embolism
- Identifiable cause of acute lung injury§



- Tous critères remplis: EA avérée
- > 1 critère manquant: suspicion d'EA
 - Dyspnée > 30j
 - Opacités unilatérales
 - Absence de prélèvements perendoscopiques

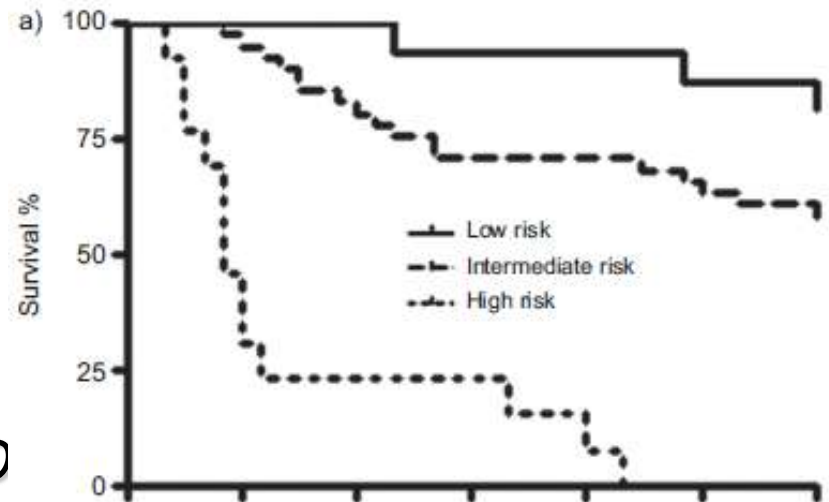
TABLE 1. PUBLISHED STUDIES OF ACUTE EXACERBATION

Publication	Study Design	No.*	Age (yr)	M/F	Incidence (%)	Mortality Rate (%)
Churg and colleagues, 2007 (27)	Retrospective review of lung biopsy cases	9	62	3/6	N/A	22
Tiitto and colleagues, 2006 (19)	Autopsy review	9	N/A	N/A	21	N/A
Okamoto and colleagues, 2006 (17)	Retrospective review of hospital admissions	28	68	20/8	12.5 (2-yr incidence)	86
Kim and colleagues, 2006 (13)	Retrospective longitudinal cohort	11	63	6/2	9.6 (2-yr incidence)	78
Kondoh and colleagues, 2006 (23)	Retrospective review of post-lung biopsy cases	3	63	3/0	N/A	67
Parambil and colleagues, 2005 (18)	Case series	7	70	5/2	N/A	86
Azuma and colleagues, 2005 (13)	Randomized controlled trial	5	N/A	N/A	5 (9-mo incidence)	20
Kubo and colleagues, 2005 (16)	Randomized controlled trial	32	N/A	N/A	57 (3-yr incidence)	53
Kondoh and colleagues, 2005 (15)	Prospective trial	6	61	3/0	22 (5-yr incidence)	N/A
Homma and colleagues, 2005 (20)	Case series	10	70	10/0	N/A	100
Al-Hameed and Sharma, 2004 (21)	Retrospective review of ICU admissions	25	69	23/2	N/A	96
Rice and colleagues, 2003 (24)	Autopsy review	12	66	10/2	N/A	100
Ambrosini and colleagues, 2003 (12)	Case series	5	70	4/1	N/A	80
Saydain and colleagues, 2002 (25)	Retrospective review of ICU admissions	15	N/A	N/A	47	N/A
Stern and colleagues, 2001 (81)	Retrospective review of ICU admissions	14	N/A	N/A	61	>90
Blivet and colleagues, 2001 (22)	Retrospective review of ICU admissions	6	N/A	N/A	40	100
Akira and colleagues, 1997 (11)	Case series	17	63	14/3	N/A	53
Kondoh and colleagues, 1993 (10)	Case series	3	61	3/0	N/A	0
Kondo and Saiki, 1989 (9)	Survey	51	N/A	N/A	33	96
Kondo and Saiki, 1989 (9)	Retrospective cohort	4	N/A	N/A	18	N/A

- 461 pts w/ FPI (269 confirmation ana-path),
- suivi médian : 22.9 mo
 - 35.4% des pts hospi pr détérioration rapide (DR),
 - Causes de DR :
 - 14.1% w/ PNO ou pneumonie (lésion focale)
 - 85.9% w/ lés bilat (EA = 55.2%; infection = 31.3%)
- EA : - incidence 1 an : 14.2%; 3 ans : 20.7%
 - mortalité hospi : 50%
 - survie 1 an : 56.2%; 5 ans : 18.4%
- EA = critère prédictif de mauvaise survie

Song et al. ERJ 2011; 37

- Etude prospective (n=70). Dg FPI très récent selon reco 2011.
- Survie médiane : 30 mo.
- Mortalité à 3 ans : 46%
- EA :
 - Incidence à 3 ans = 18.6%;
 - Facteurs de risque = emphysème associé et DLCO < 47% pred.
- Stratification risque selon dyspnée (MRC), TM6 < 72% pred et CPI

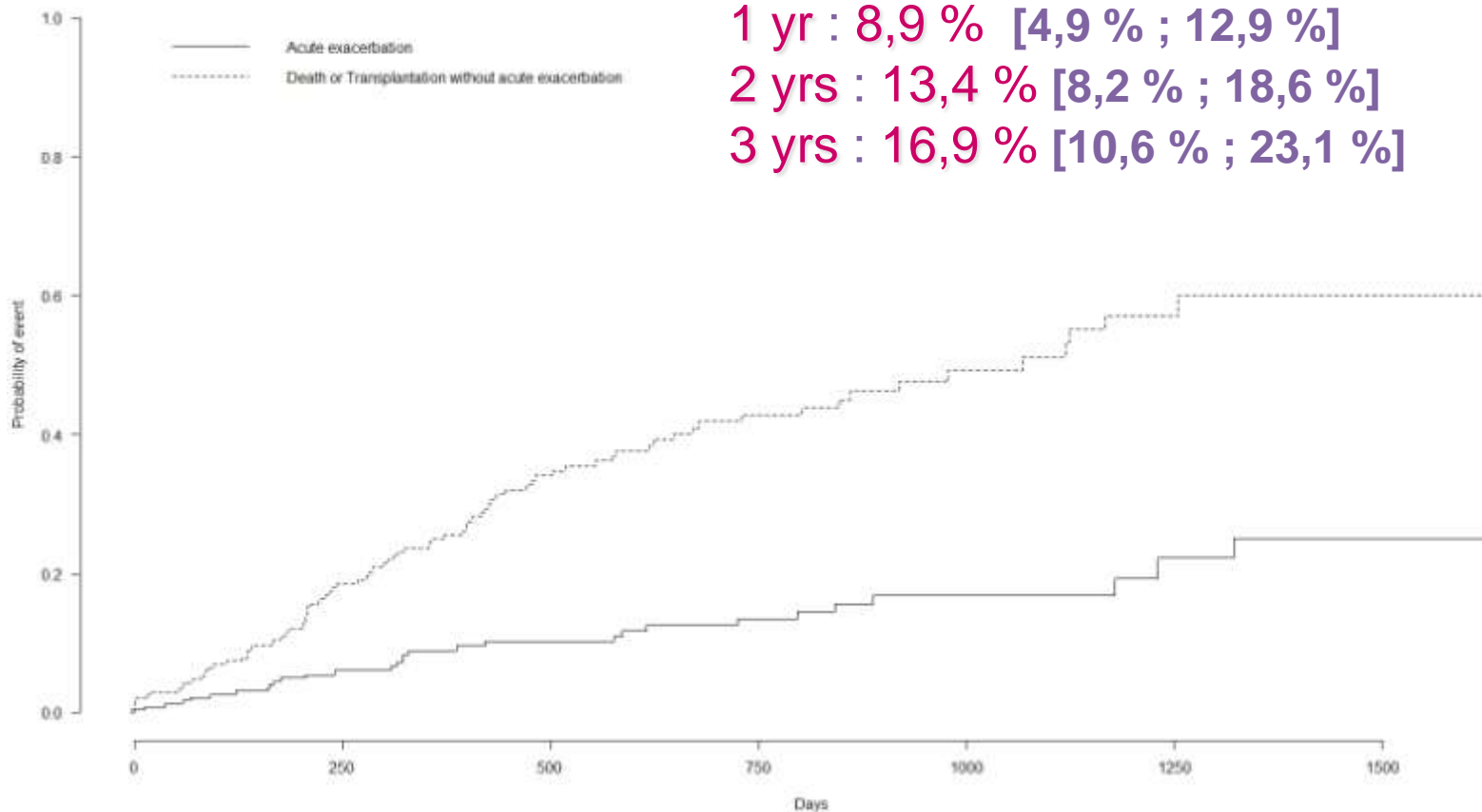


Mura et al. ERJ 2012

COFI : Follow-up

	N=246
Duration of follow-up, months: mean \pm SD	16.7 \pm 12.9
Outcome: n (%)	
Dead	99 (40.2)
Transplanted	16 (6.5)
Hospitalisation during follow-up	
Yes: %	41.9
Number of hospitalisations: range	0 - 8
Delay after inclusion, months: mean \pm SD	15.5 \pm 11.8
Respiratory cause / non-respiratory cause: %	81.6 / 18.4

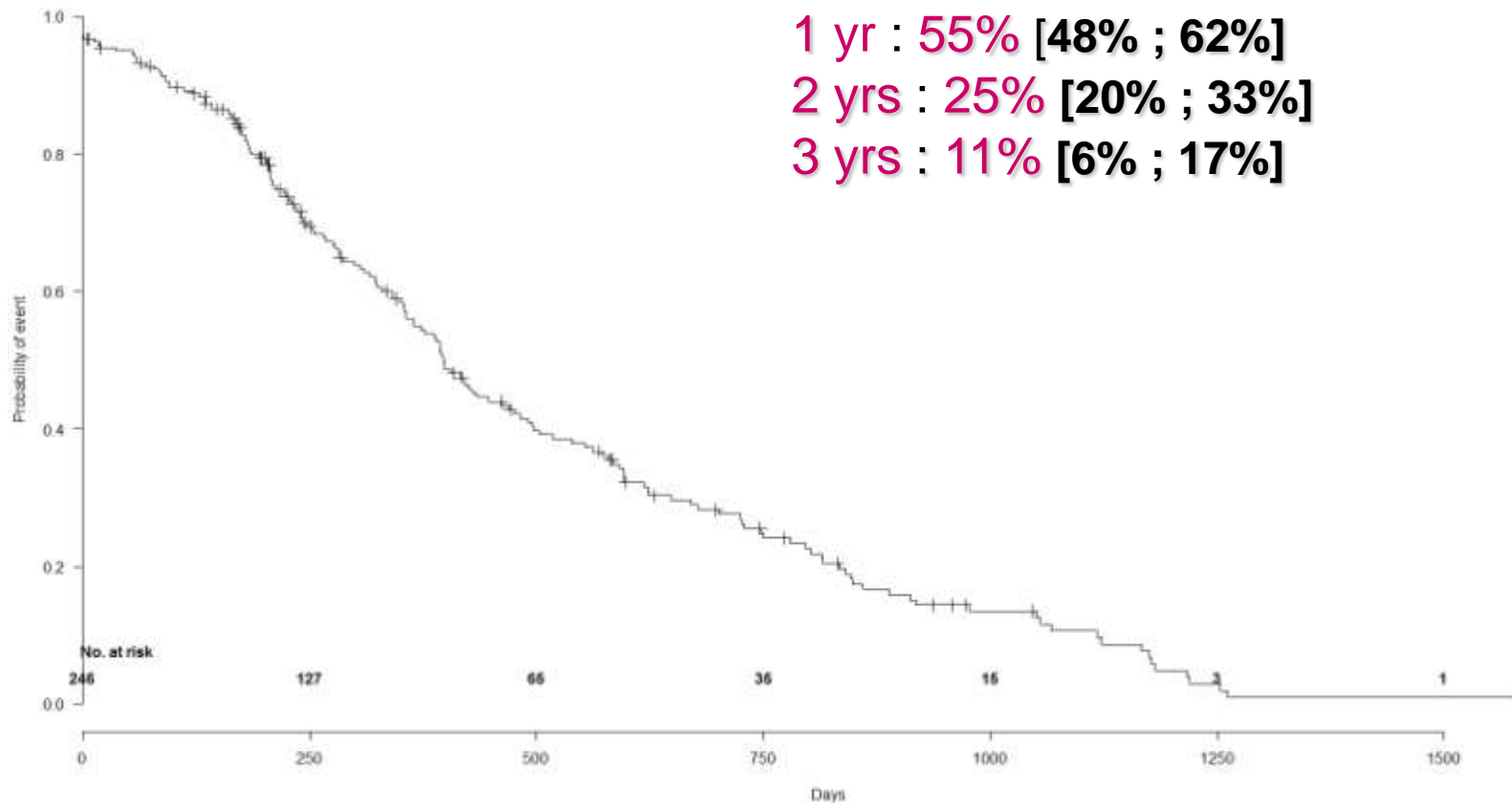
COFI : Incidence of acute exacerbation



COFI : Incidence of events

Event	Cumulative incidence % [CI95%]		
	At 1 year	At 2 years	At 3 years
Slow progression	22 [16.1 ; 28]	41 [33.7 ; 48.3]	51.5 [43.7 ; 59.4]
Acute exacerbation	8.9 [4.9 ; 12.9]	13.4 [8.2 ; 18.6]	16.9 [10.6 ; 23.1]
Subacute exacerbation	4.4 [1.5 ; 7.2]	9.5 [4.9 ; 14.2]	10.9 [5.6 ; 16.1]
Pulmonary hypertension	5.6 [2.5 ; 8.8]	8.6 [4.4 ; 12.8]	9.8 [5 ; 14.6]

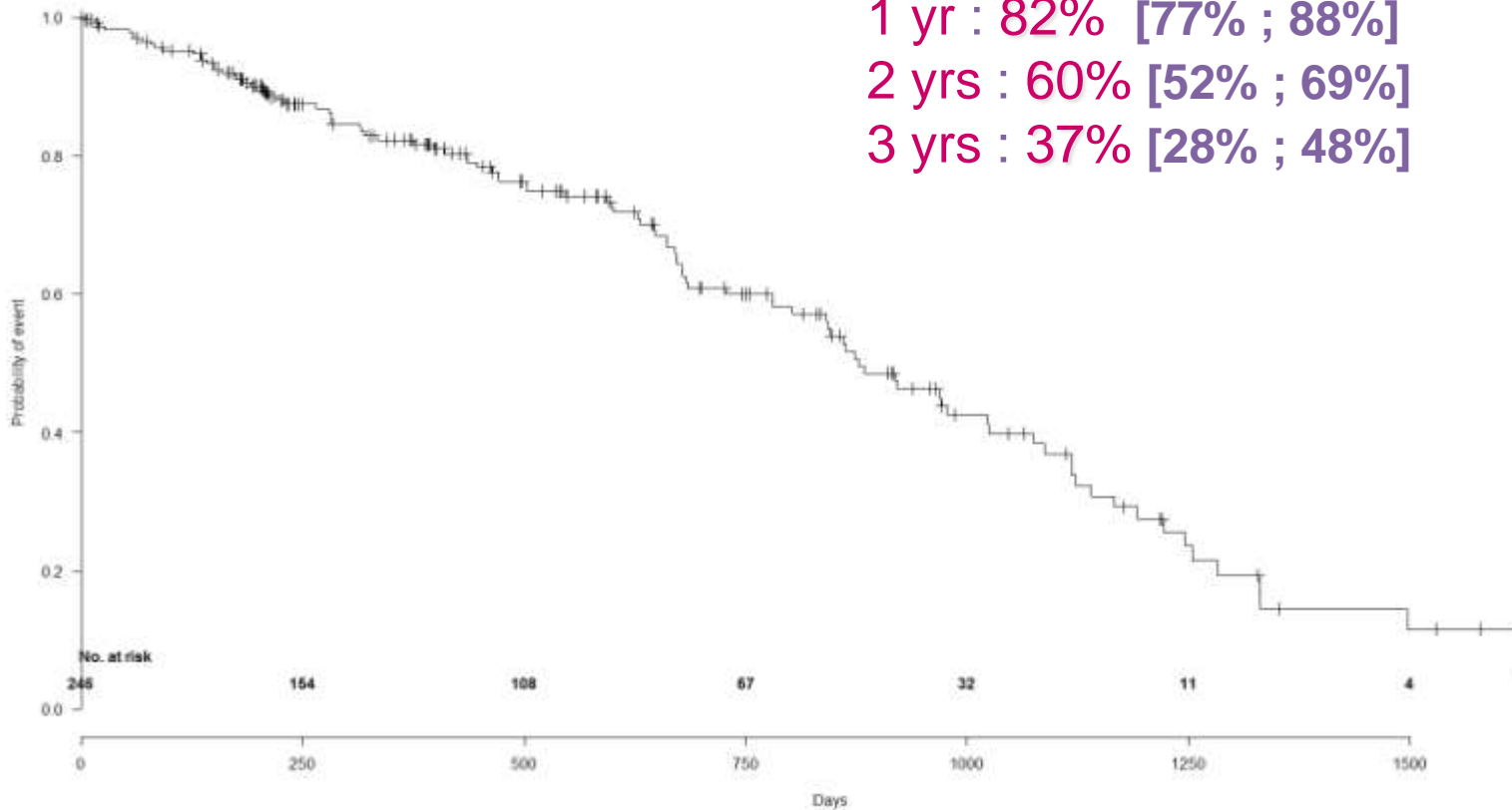
COFI : Progression-free survival



H. Nunes, WASOG 2013

COFI : Overall survival

1 yr : 82% [77% ; 88%]
2 yrs : 60% [52% ; 69%]
3 yrs : 37% [28% ; 48%]



Predictors of overall survival

Clinical characteristics at inclusion

Univariate analysis	HR (CI95%)	p
Age, years		
≤ 60	1.00	
60-65	4 (1.83 ; 8.76)	0.0005
> 65	2.41 (1.24 ; 4.68)	0.0095
Females	0.89 (0.55 ; 1.44)	0.63
Ex + current smokers	0.94 (0.61 ; 1.46)	0.79
Combined pulmonary fibrosis and emphysema	0.94 (0.54 ; 1.64)	0.83
Asymmetrical disease	0.68 (0.27 ; 1.71)	0.41
BMI, Kg.m ⁻²		
<25	1.00	
25-30	0.77 (0.48 ; 1.22)	0.26
≥ 30	1.02 (0.61 ; 1.71)	0.93
Alveolar lymphocytosis ≥ 20%	0.74 (0.37 ; 1.47)	0.38
History of reflux	0.85 (0.53 ; 1.36)	0.49
Proton inhibitor treatment	1.28 (0.83 ; 1.96)	0.26

Predictors of overall survival PFTs, 6MWT and TTE at inclusion

Univariate analysis	HR (CI95%)	p
FVC, % of predicted value		
> 75%	1.00	
50-75%	2.5 (1.26 ; 5)	0.008
< 50%	2.86 (1.47 ; 5.55)	0.002
DLCO, % of predicted value		
> 55%	1.00	
35-55%	1.72 (1.03 ; 2.94)	0.039
≤ 35% + impossible	2.72 (1.43 ; 3.57)	0.0004
Walking distance ≤ 250 m	1.41 (0.80 ; 2.44)	0.23
Walking distance ≤ 72 % of predicted value	1.1 (0.72 ; 1.69)	0.64
Desaturation ≤ 88%	1.85 (1.19 ; 2.86)	0.007
Pulmonary hypertension (TTE)	2.44 (1.54 ; 3.85)	0.0001
Composit Physiologic Score > 41	1.51 (0.91 ; 2.49)	0.11

Predictors of overall survival

Multivariate analysis	HR (CI95%)	p
Age, years		
60-65	6.09 (2.49 ; 14.9)	< 0.0001
> 65	2.88 (1.26 ; 6.6)	0.012
GAP scoring system		
Stage II	0.69 (0.39 ; 1.2)	0.21
Stage III	1.67 (0.72 ; 3.9)	0.23
6-months change in FVC	0.98 (0.96 ; 1.0)	0.11
6-months change in DLCO	0.98 (0.97 ; 1.0)	0.067
Hospitalization for respiratory cause	5.81 (3.59 ; 9.5)	<0.0001
Acute exacerbation	2.32 (1.35 ; 4.0)	0.002
Pulmonary hypertension (TTE)	2.19 (1.35 ; 3.6)	0.002

- Critères diagnostiques mis à jour (*AJRCCM 2011; 183*).
- Principales modifications vs ATS/ERS 2000
 - enlèvement du TVR et du LBA
 - définition des critères TMD, qui doivent suffire au Dg de PIC, et des critères ana-path le cas échéant
- Dg de FPI : rôle majeur des Centres de compétence Maladies pulmonaires rares. DMD devenues le gold standard de la PEC de la FPI.

Diagnostic de FPI

Consensus ATS/ERS/JRS/ALAT 2011

- PIC sur le TDM chez les patients sans BPC
- Combinaisons spécifiques de probabilités diagnostiques (TDM + histo) en cas de BPC
- Exclusion des autres causes de PID: toxicité médicamenteuse, exposition environnementale et connectivité

Discussion MultiDisciplinaire dans le cadre du diagnostic de la Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI)

Document élaboré par le Centre de Référence et les Centres de Compétences des maladies pulmonaires rares

1^{ère} partie :

2^{ème} partie

3^{ème} partie

Demande d'avis (à remplir par le médecin demandeur)

MÉDECIN DEMANDEUR

Pneumologue (NOM) :

Établissement Hospitalier ou Cabinet:

Email :@.....

Téléphone :

Fax :

PATIENT

Nom, prénom :

Date de naissance : (jj/mm/aa)

..... / /

Âge :

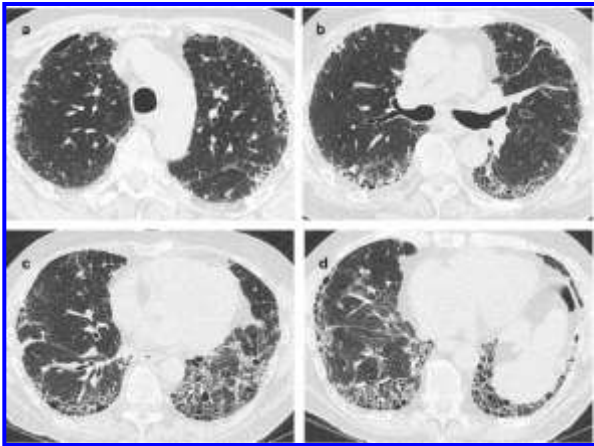
Sexe: Homme Femme

CLINIQUE

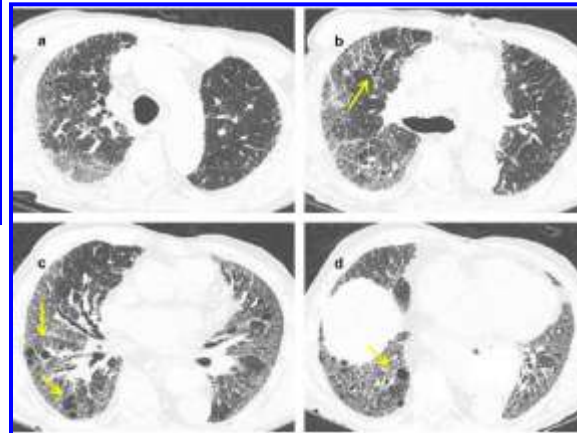
Antécédents	Fumeur: Jamais <input type="checkbox"/> Sévère <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/> Nombre de paquets/années : <input type="text"/> Antécédents familiaux de fibrose ou PID : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Autre :
Diagnostic différentiel / causes possibles	Connectivite : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Prise médicamenteuse : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Exposition antigènes inhalés : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si oui pour une des cases, préciser :
Signes cliniques	Dyspnée : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NYHA : <input type="checkbox"/> Toux : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Hippocratisme digital : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Râles crépitants velcro : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Autre :
Comorbidités principales	RGD : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Emphysème : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Autre :
Complications	Exacerbation aiguë : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Hypertension pulmonaire : Oui échographie <input type="checkbox"/> Oui KT <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non recherchée <input type="checkbox"/> PAPs échographique <input type="checkbox"/> Autre :
Traitements pour la fibrose jusqu'à présent	Médicaments :
	Réhabilitation respiratoire : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oxygénothérapie : Débit repos <input type="text"/> Débit exercice <input type="text"/> Non <input type="checkbox"/>
Lister les traitements en cours	

Critères TDM de PIC

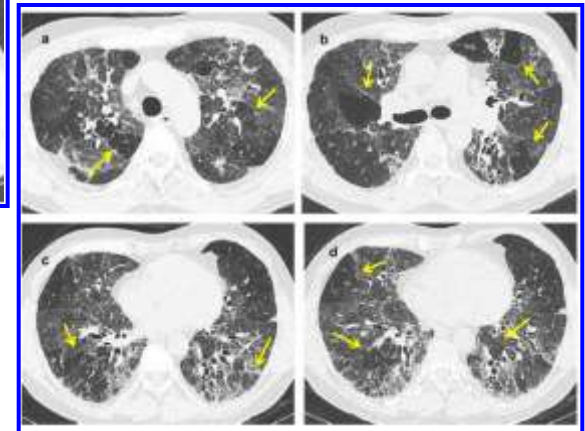
PIC certaine (4 critères)	PIC possible (3 critères)	Incompatible avec PIC (au moins 1 critère)
Prédominance sous-pleurale, et basale	Prédominance sous-pleurale, et basale	Prédominance supérieure ou moyenne
Réticulations	Réticulations	Prédominance PBV
RM avec ou sans bronchiectasies par traction	Absence de signes incompatibles avec un pattern de PIC	VD extensif (extension > réticulations)
Absence de signes incompatibles avec un pattern de PIC		Micronodules diffus (bilatéraux, prédominant aux lobes sup)
		Kystes isolés (multiples, bilatéraux, à distance du RM)
		Perfusion en mosaïque diffuse/air trapping (bilateral, dans > 3 lobes)
		Consolidations



PIC



PIC possible



Incompatible avec PIC

Hodnett, AJRCCM 2013

Critères histopathologiques de PIC

CRITÈRES HISTOPATHOLOGIQUES *(cocher les éléments présents)*

CRITÈRES DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE COMMUNE (PIC CERTAINE)

(présence des 4 critères)

- Fibrose marquée/distorsion architecturale, ± rayon de miel de distribution sous-pleurale/ paraseptale prédominante
- Atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose
- Présence de foyers fibroblastiques
- Absence de signes suggérant un autre diagnostic *(cf ci-contre)*

ANOMALIES HISTOPATHOLOGIQUES SUGGÉRANT UN AUTRE DIAGNOSTIC

(un au moins des 6 critères)

- Membranes hyalines
- Pneumopathie organisée (bourgeons fibro-inflammatoires alvéolaires)
- Granulomes
- Infiltration cellulaire inflammatoire interstitielle marquée à distance du rayon de miel
- Anomalies prédominantes centrées sur les voies aériennes
- Autres signes suggérant un autre diagnostic

PIC PROBABLE

- Fibrose marquée/distorsion architecturale, ± rayons de miel
- Absence soit d'atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose, soit de foyers fibroblastiques (mais pas absence des 2 critères)
- Absence de signes suggérant un autre diagnostic *(cf ci-dessus)*

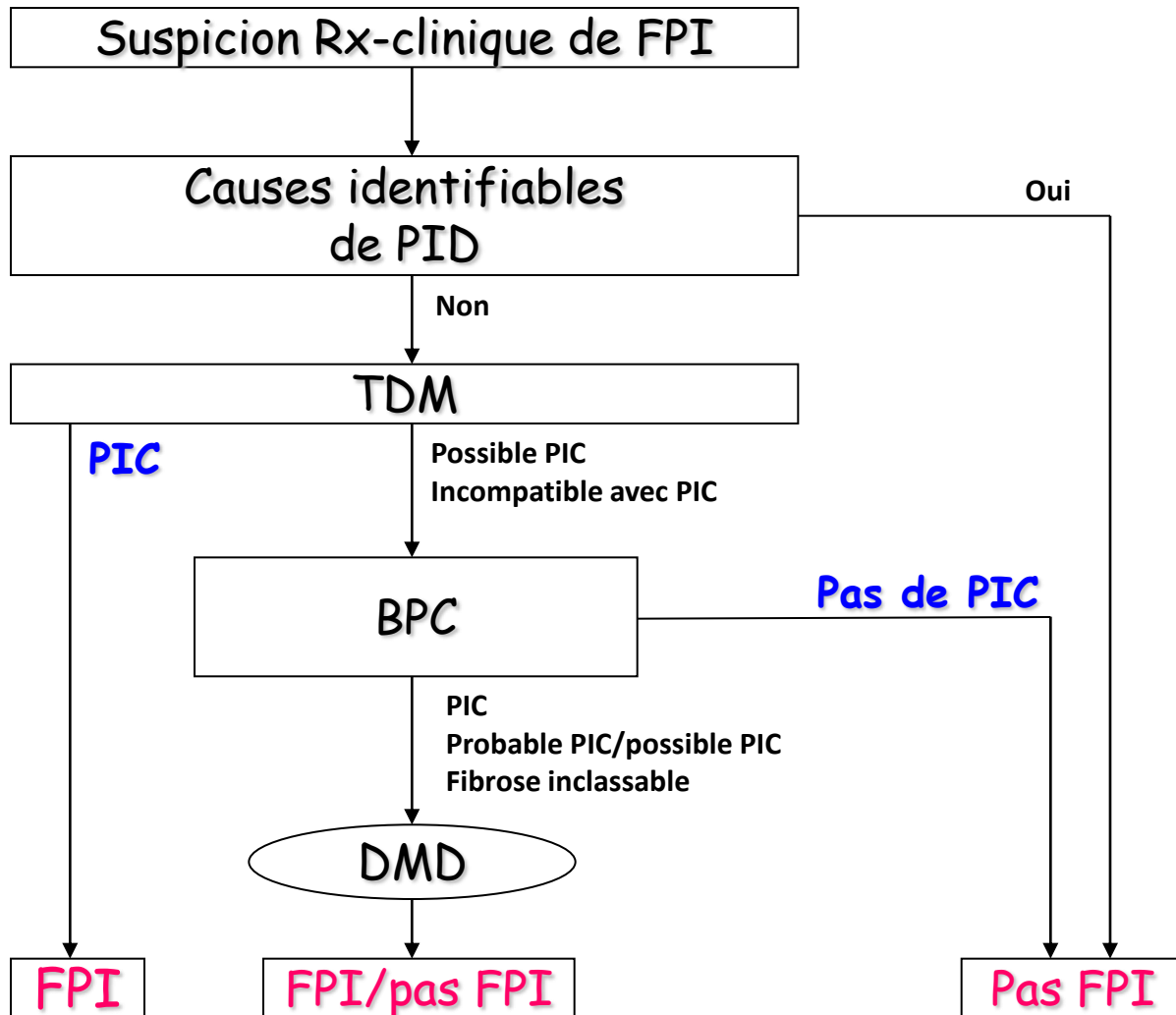
PIC POSSIBLE

- Fibrose parenchymateuse disséminée ou diffuse, avec ou sans inflammation interstitielle
- Absence d'autres critères de PIC
- Absence de signes suggérant un autre diagnostic *(cf ci-dessus)*

Synthèse TDM + BPC

TDM	BPC	FPI
PIC	PIC Probable PIC Possible PIC Fibrose inclassable Pas PIC	OUI Non
PIC possible	PIC Probable PIC Possible PIC Fibrose inclassable Pas PIC	OUI Probable Non
Incompatible avec PIC	PIC Probable PIC Possible PIC Fibrose inclassable Pas PIC	Possible Non

Diagnostic de FPI



En conclusion

- Le diagnostic de FPI repose sur des critères actualisés (ATS/ERS 2011): TDM+++ et combinaison TDM + histo
- Nécessité de DMD
- Rôle majeur des Centres de Ref et Comp
- 4 en Ile de France avec RCP dédiées et accès rapide à des avis.