

Hôpital du Valais
Spital Wallis



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Pneumopathies interstitielles. Fréquentes & Traitables

Prof. Pierre-Olivier Bridevaux

Mr F-P I, 62 ans

AP:

Ancien fumeur, physiquement actif, employé du secteur tertiaire. BSH. Un accident de la route à «haute vitesse» il y a 6 ans en France, sans conséquence.

AA:

Dyspnée d'effort depuis 1.5 ans. TTT: paracétamol occasionnel. Référé pour dyspnée inexpliquée.

Echocardiographie normale il y a 6 mois.

Status:

BMI 26 kg/m². TA 138/85, SpO₂ de repos 94%, râles velcro , SpO₂ effort 85%

Mr F-P I, 62 ans

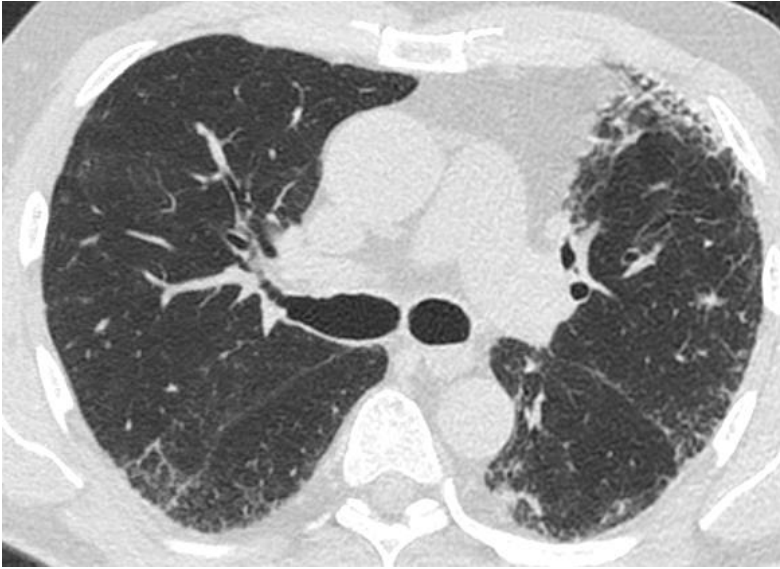
Complément d'anamnèse:

Epreuves fonctionnelles réalisées «après l'accident de 2013 et suite au CT thoracique». Les EFRs sont considérées alors comme normales.

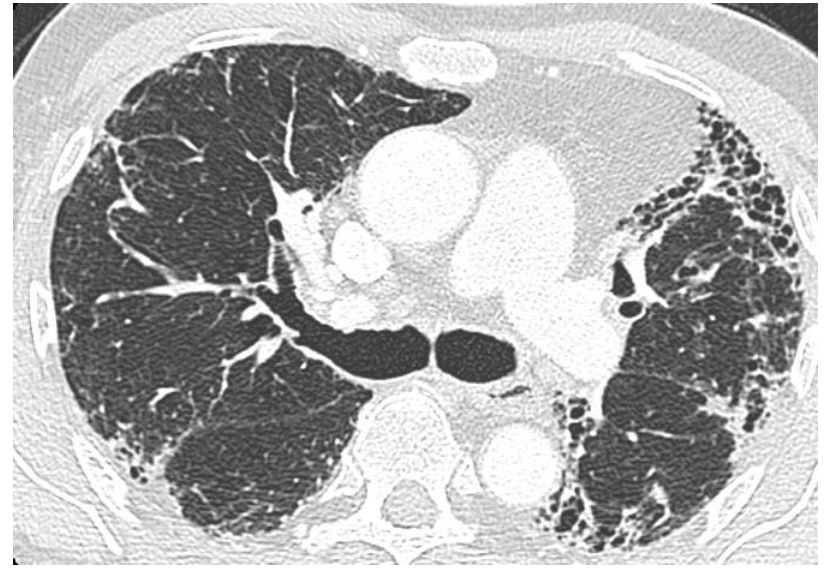
Fonctions pulmonaires :

	2013
CPT	-
VEMS	100%
CVF	87%
DLCO	70%

2013



2019



Rayons de miel, bronchiectasies de traction, absence de verre dépoli ou de nodule

Epidémiologie des pneumopathies interstitielles

L'incidence et la prévalence augmente avec l'âge¹⁻³

- Diagnostic le plus souvent entre 40–80 ans
- Pic de prévalence entre 65–80 ans

• FPI	5–9/100'000	p/année	H>F
• Autres (NSIP, LIP, PHS)	25-80/100'000	p/année	F>H

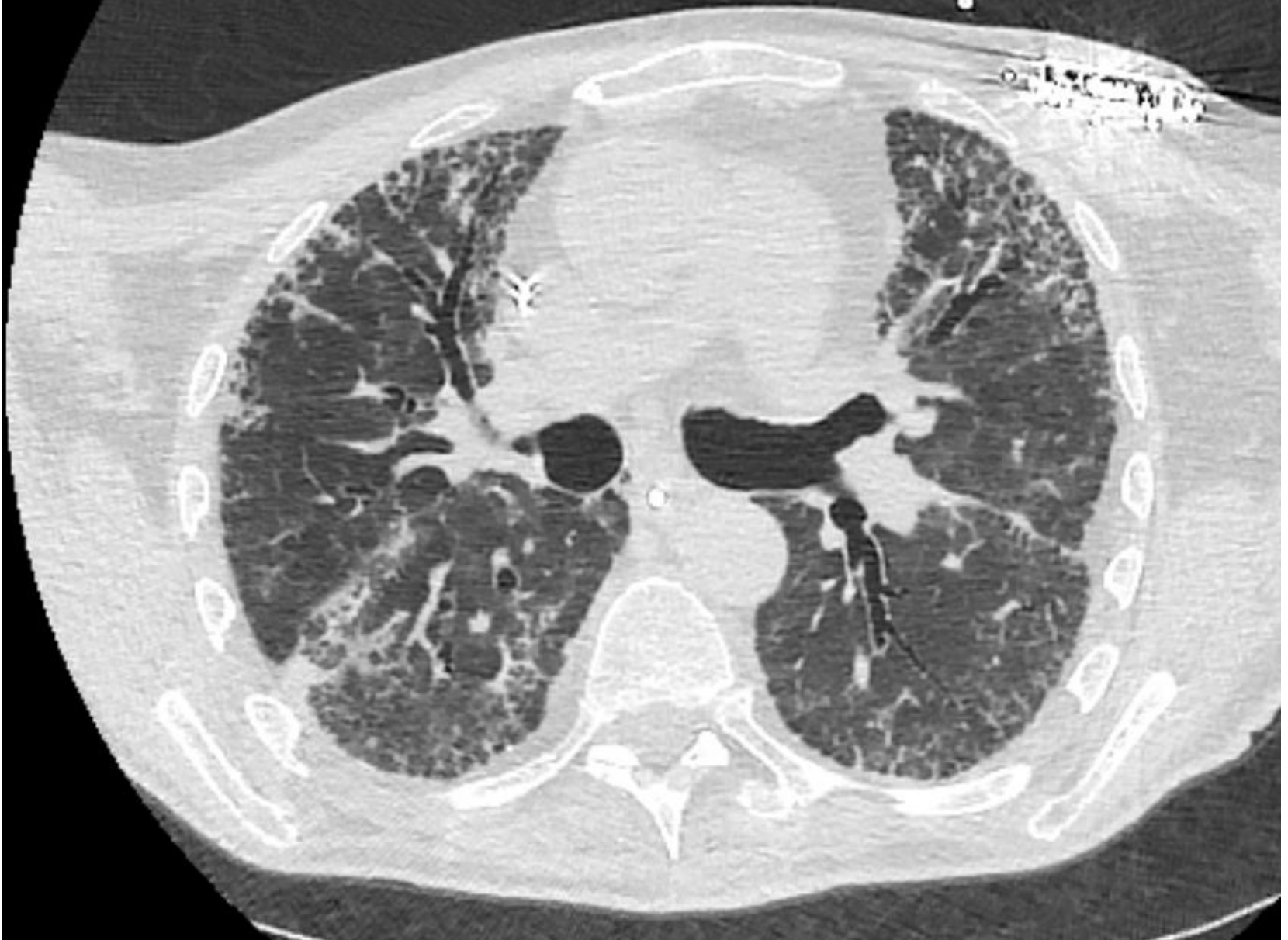
1. Meltzer EB and Noble PW. Orphanet J Rare Dis 2008;3:8–22.

2. Hodgson U et al. Thorax 2002;57:338–342.

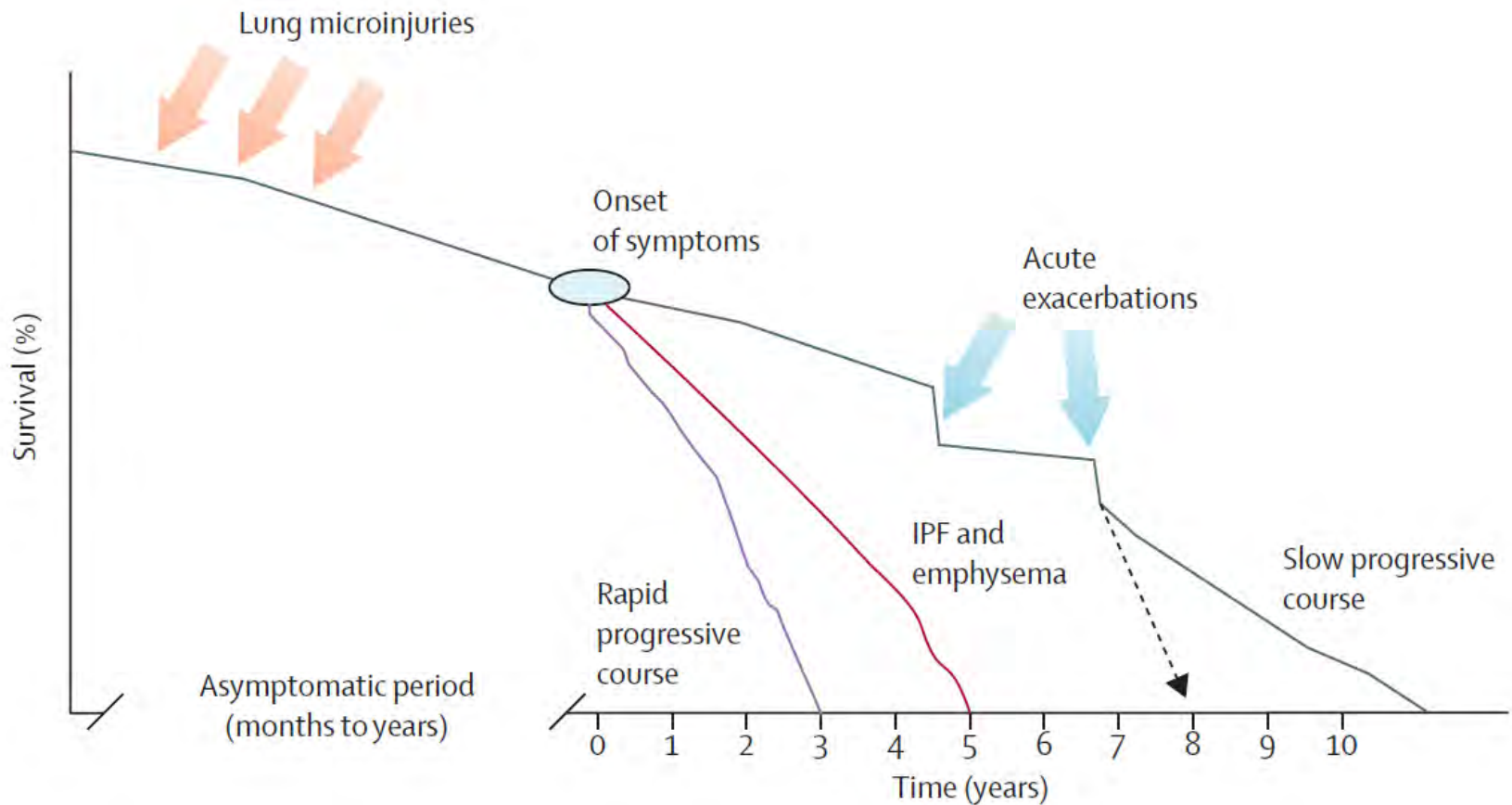
3. Coultas DB et al. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967–997.

Orphanet 2010; www.orphanet.net; Eurostat News Release. 110/2010

COVID-19 et développement de pneumopathies fibrosantes?



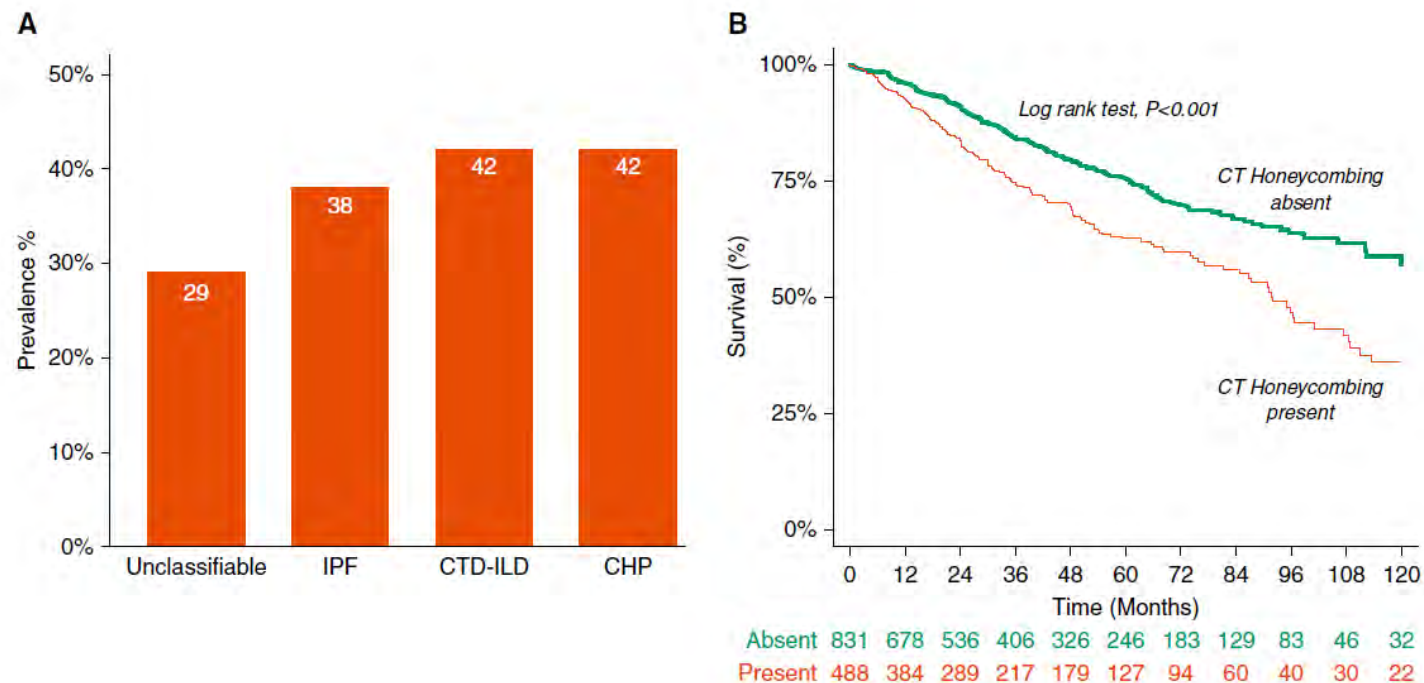
Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI): histoire naturelle



Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases

Ayodeji Adegunsoye¹, Justin M. Oldham², Shashi K. Bellam³, Steven Montner⁴, Matthew M. Churpek^{1,5}, Imre Noth⁶, Rekha Vij¹, Mary E. Streck^{1*} and Jonathan H. Chung^{4*†}

AnnalsATS Volume 16 Number 5 | May 2019



Présentation clinique des pneumopathies interstitielles

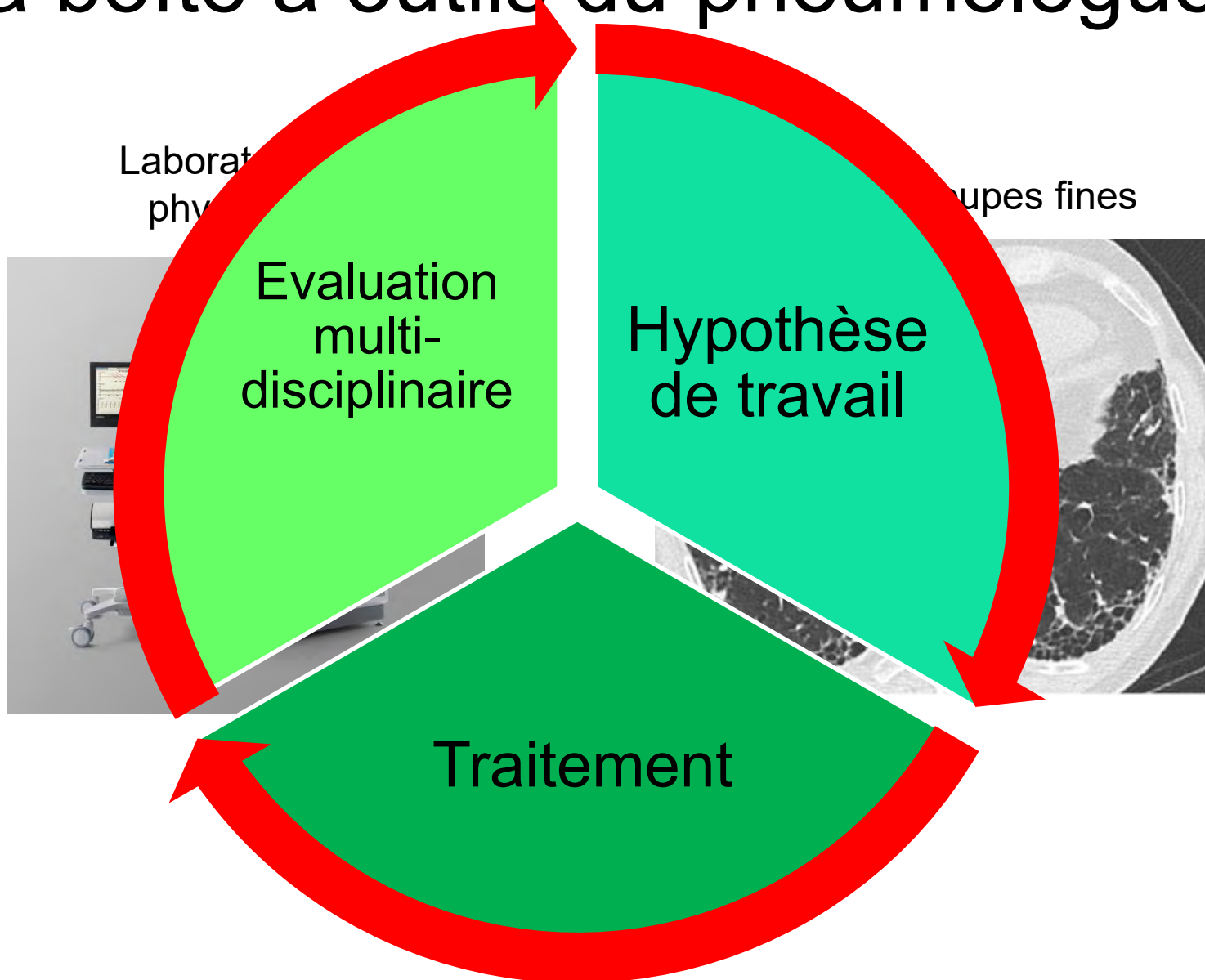
Signes et symptômes souvent insidieux et progressifs

- Dyspnée
- Toux +/- productive
- Symptômes/signes extrapulmonaires inconstants
 - Lésions cutanées, clubbing, arthropathies, Raynaud, etc
- Râles inspiratoires, bibasal “velcro”, piaulements inspiratoires



Processus diagnostic

La boîte à outils du pneumologue



Anamnèse d'exposition

- Expositions médicamenteuses
- Expositions professionnelles / loisirs
- Questionnaire d'évaluation des pneumopathies d'hypersensibilité «Poumon de fermier /Alvéolite allergiques»



The image shows a questionnaire titled "Pneumopathie d'hypersensibilité Questionnaire pour l'évaluation de l'environnement du domicile" from the "Service de pneumologie" at "Hôpital du Valais Spital Wallis". The questionnaire is designed to assess environmental factors that may contribute to hypersensitivity pneumopathy. It includes a header with the hospital's logo and name, and a section titled "Vos bonnes réponses(s)" which lists various environmental factors and their potential impact on the patient's health. The questionnaire is divided into several sections, each with a set of questions and corresponding checkboxes for "Oui" (Yes) or "Non" (No).

Pneumopathie d'hypersensibilité
Questionnaire pour l'évaluation de l'environnement du domicile
Service de pneumologie

Vos bonnes réponses(s)

1. Avez-vous habité récemment dans une maison neuve ? ☐ Oui ☐ Non

2. Avez-vous habité récemment dans une maison ancienne ? ☐ Oui ☐ Non

3. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage central ? ☐ Oui ☐ Non

4. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à eau froide ? ☐ Oui ☐ Non

5. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à eau chaude ? ☐ Oui ☐ Non

6. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à gaz ? ☐ Oui ☐ Non

7. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à bois ? ☐ Oui ☐ Non

8. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à pétrole ? ☐ Oui ☐ Non

9. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à charbon ? ☐ Oui ☐ Non

10. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à électricité ? ☐ Oui ☐ Non

11. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à radiateurs ? ☐ Oui ☐ Non

12. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à poêle ? ☐ Oui ☐ Non

13. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à cheminée ? ☐ Oui ☐ Non

14. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à pompe à chaleur ? ☐ Oui ☐ Non

15. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à géothermie ? ☐ Oui ☐ Non

16. Avez-vous habité récemment dans une maison avec un système de chauffage à énergie solaire ? ☐ Oui ☐ Non

Recherche de signes et symptômes en faveur d'une connectivite

Syndrome sec

Dysphagie

Arthralgies inflammatoires

Douleurs musculaires

Mono/polynévrites

Sinusite chronique sévère

Troubles visuels

...

Bilan immunologique

Test	Interpretation
ANA	Non-specific, but at high titer associated with subsequent diagnosis of autoimmune disease
Rheumatoid factor	Occurs in rheumatoid arthritis but also non-specific in context of other autoimmune diseases
Scl-70	Associated with scleroderma
RNP	Associated with mixed connective tissue disease
Jo-1	Myositis specific antibody
Extended myositis panel:	Includes other myositis specific and myositis associated antibodies
Antisynthetase	Includes PL-7, PL-12, EJ, OJ antibodies—all associated with presence of ILD
MDA-5	Associated with erosive Gottron's papules and aggressive ILD
PMScl	Overlapping features of polymyositis and scleroderma
Ro-52	Associated with more aggressive ILD
CPK	Raised in myositis but can be normal in CADM
Aldolase	May be raised at low level in CADM
SSA/SSB	Sjögren's syndrome associated antibodies
CCP	Associated with rheumatoid arthritis
ANCA	Less commonly associated with pure ILD, but ILD can occur
ANA=anti-nuclear antibody; ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; CADM=clinically amyopathic dermatomyositis; CCP=anti-cyclic citrullinated peptide; CPK=creatine phosphokinase; ILD=interstitial lung disease; Jo-1=anti-Jo-1 antibody; MDA-5=anti-MDA5 antibody; PMScl=anti-PMScl antibody; RNP=anti-ribonucleoprotein antibody; Ro-52=anti-Ro-52 antibody; Scl-70=anti-Scl-70 antibody; SSA/B=Sjögren's associated antibody A/B.	

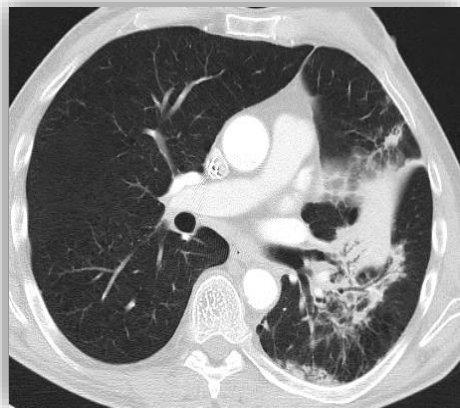
L'atteinte respiratoire est fréquente dans les maladies de système

Table 1 | Features of lung involvement in connective tissue diseases

	Type of connective tissue disease					
Lung involvement	SSc	RA	SS	MCTD	PM/DM	SLE
ILD						
Occurrence	Likely	Common	Possible	Common	Likely	Unusual
Type of ILD	NSIP (80-90%) UIP (10-20%)	UIP (50-60%) NSIP, OP, DIP	NSIP (28-60%) LIP (20%)	NSIP	NSIP, OP, UIP, DAD	
PH						
Occurrence	Likely	Unusual	Unusual	Likely	Unusual	Unusual
Type	PAH, PH-ILD			PAH, PH-ILD		
Airways disease						
Occurrence	Unusual	Common	Common	Possible	Unusual	Possible
Type		FB, BO, BE	FB, BO, BE	BO		BO
Other PVD						
Occurrence	Unusual	Unusual	Possible	Likely	Possible	Likely
Type			PE	PE	PE	PE, CTEPH
Pleural						
Occurrence	Unusual	Common	Possible	Possible	Unusual	Likely
Type		Pleuritis	Pleuritis	Pleural effusion		Pleural effusion Pleural thickening
DAH						
Occurrence	Unusual	Unusual	Unusual	Unusual	Unusual	Common

Abbreviations: BE=bronchiectasis; BO=bronchiolitis obliterans; CTEPH=chronic thromboembolic pulmonary hypertension; DAD=diffuse alveolar damage; DAH=diffuse alveolar hemorrhage; DIP=desquamative interstitial pneumonia; FB=follicular bronchiolitis; ILD=interstitial lung disease; LIP=lymphocytic interstitial pneumonia; MCTD=mixed connective tissue disease; NSIP=non-specific interstitial pneumonia; OP=organizing pneumonia; PAH=pulmonary arterial hypertension; PE=pulmonary embolism; PH-ILD=pulmonary hypertension related to ILD; PM/DM=polymyositis/dermatomyositis; PVD=pulmonary vascular disease; RA=rheumatoid arthritis; SLE=systemic lupus erythematosus; SSc=scleroderma; SS=Sjögren's syndrome; UIP=usual interstitial pneumonia.

Le scanner est indispensable*



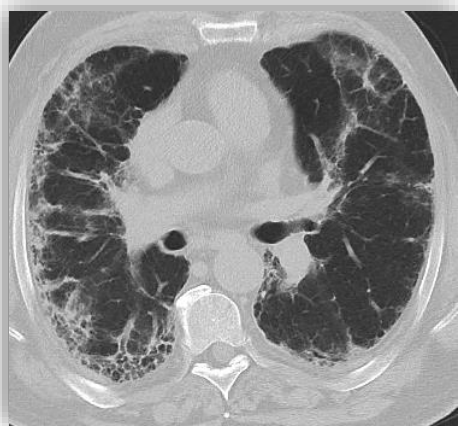
OP



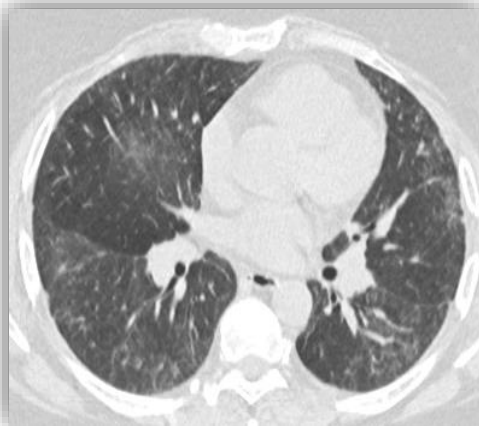
LIP-CTD



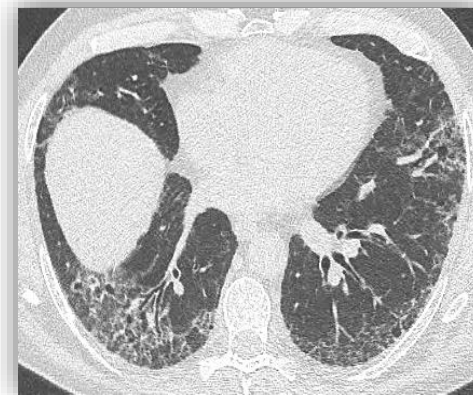
PH



RA-UIP



SSc-ILD



Antisynthetase
syndrome

*CT recherche EP ne permet pas un diagnostic d'ILD!

Bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire +/- biopsie transbronchiques

Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

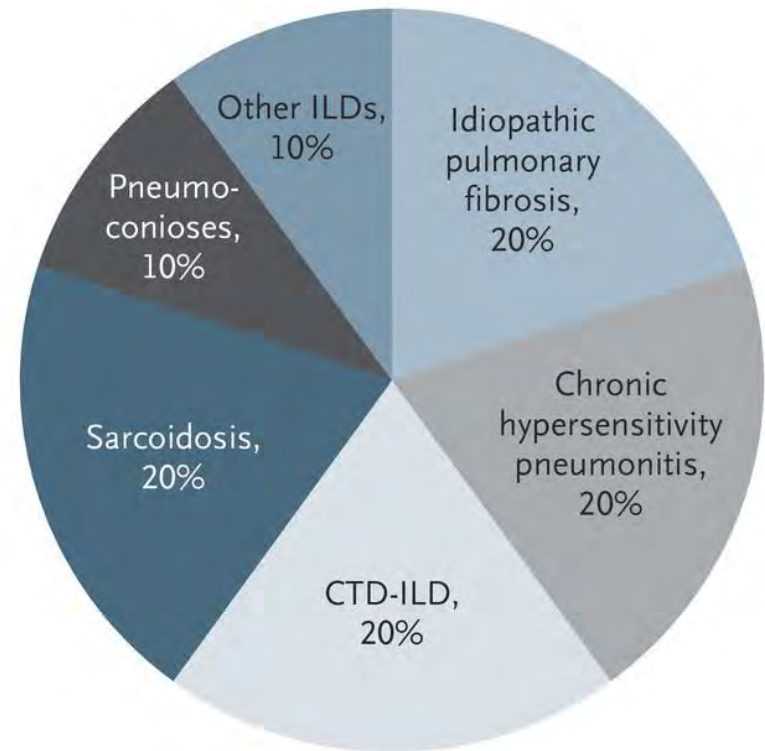
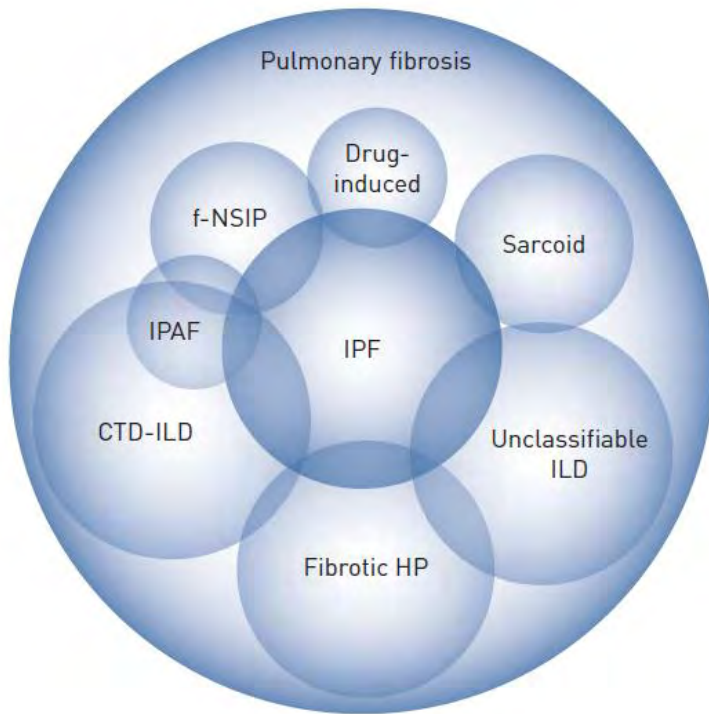
Le LBA est souvent pratiqué en Europe:
aide à la classification des ILDs

Biopsie trans-bronchiques / cryobiopsie



Evaluation au cas par cas du risque bénéfice de la bronchoscopie

Activité d'une consultation de «fibroses pulmonaires»



Une détection précoce des ILD est-elle possible?

- Délai moyen entre les premiers symptômes et une prise en charge spécialisée: 2.2 ans

→ Recherche de râles “velcro” à l’auscultation

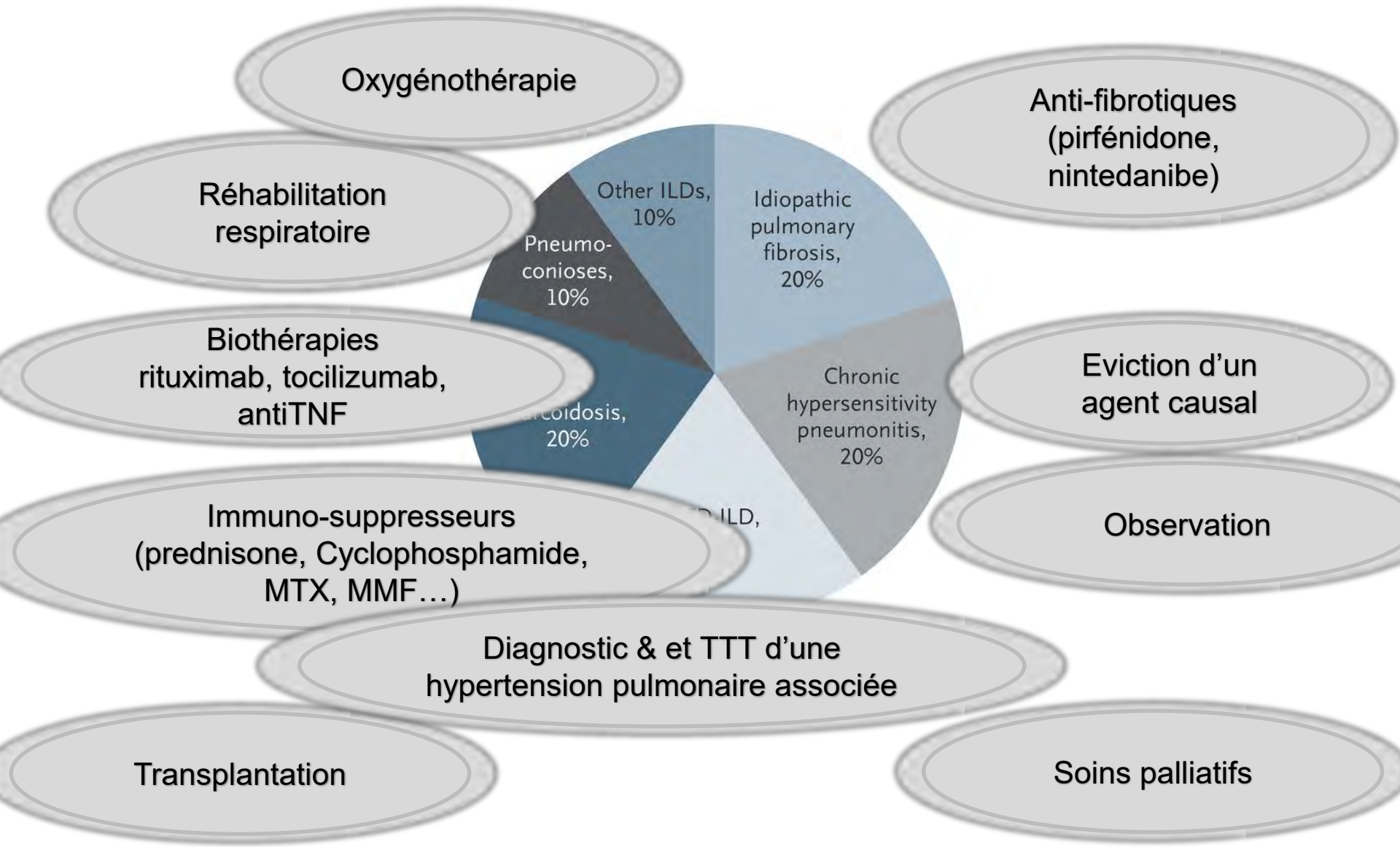
Velcro crackles in ILD

Results: OR of fibrosing interstitial lung disease type:

Table 2 Relationships between presence of unilateral or bilateral “Velcro-type” crackles and radiologic pattern on HRCT. Data expressed as Odds ratio (OR) with 95% Confidence Intervals (95% CI) and *p* value

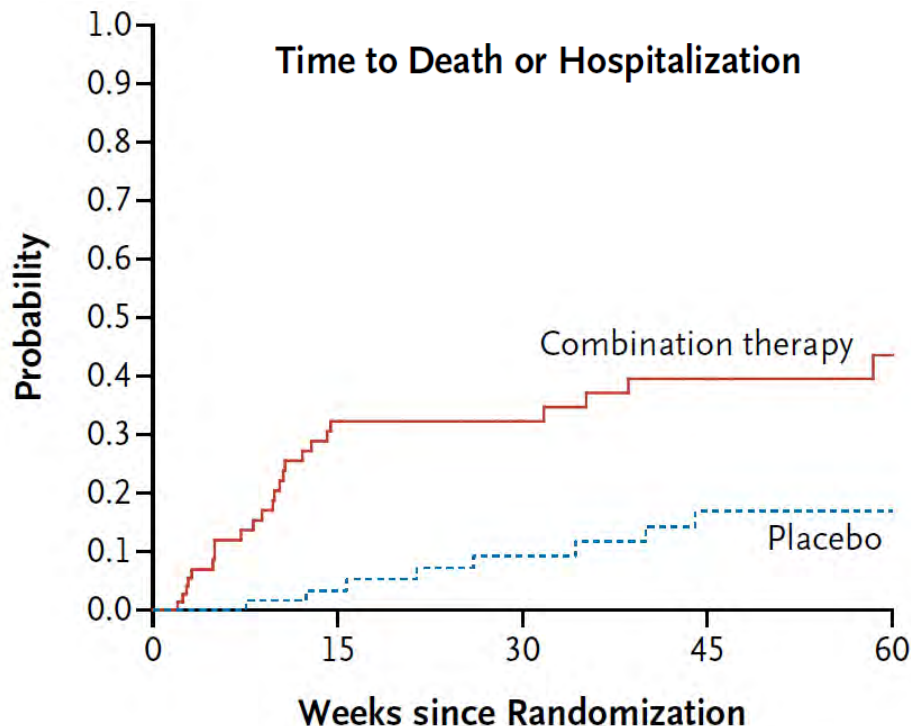
HRCT pattern	Bilateral “Velcro-type” crackles		Unilateral “Velcro-type” crackles	
	OR (CI 95%)	<i>p</i>	OR (CI 95%)	<i>p</i>
FILD	13.46 (5.71–29.182)	< 0.001	0.58 (0.29–1.16)	0.12
Definite UIP	19.8 (5.28–74.25)	< 0.001	0.49 (0.14–1.66)	0.25
Possible UIP	13.09 (4.87–35.2)	< 0.001	0.55 (0.23–1.34)	0.19
Inconsistent with UIP	10.8 (3.85–32.85)	< 0.001	0.75 (0.26–2)	0.53

Prise en charge des pneumopathies interstitielles en 2020



Prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique avant/après 2012

Jusqu'en 2012: prednisone + azathioprine + N-acétylcystéine



→ Ttt corticoïde + immunosuppresseur : contre-indiqué dans FPI!

Mortalité augmentée sous prednisone!

FPI : traitement

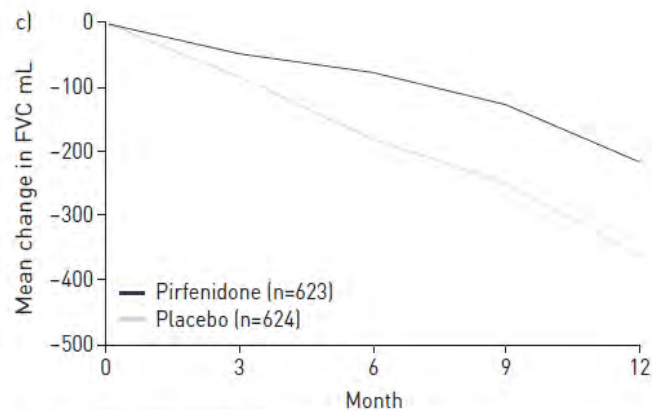
A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

King TE Jr, et al. N Engl J Med 2014; 370: 2083-92

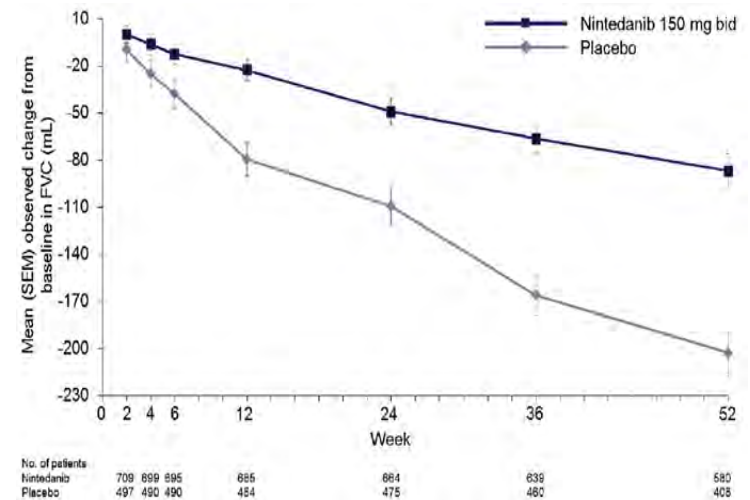
Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Richeldi L, et al. N Engl J Med 2014; 370: 2071-82

FPI: effet favorable des traitement anti-fibrosants sur fonction pulmonaire



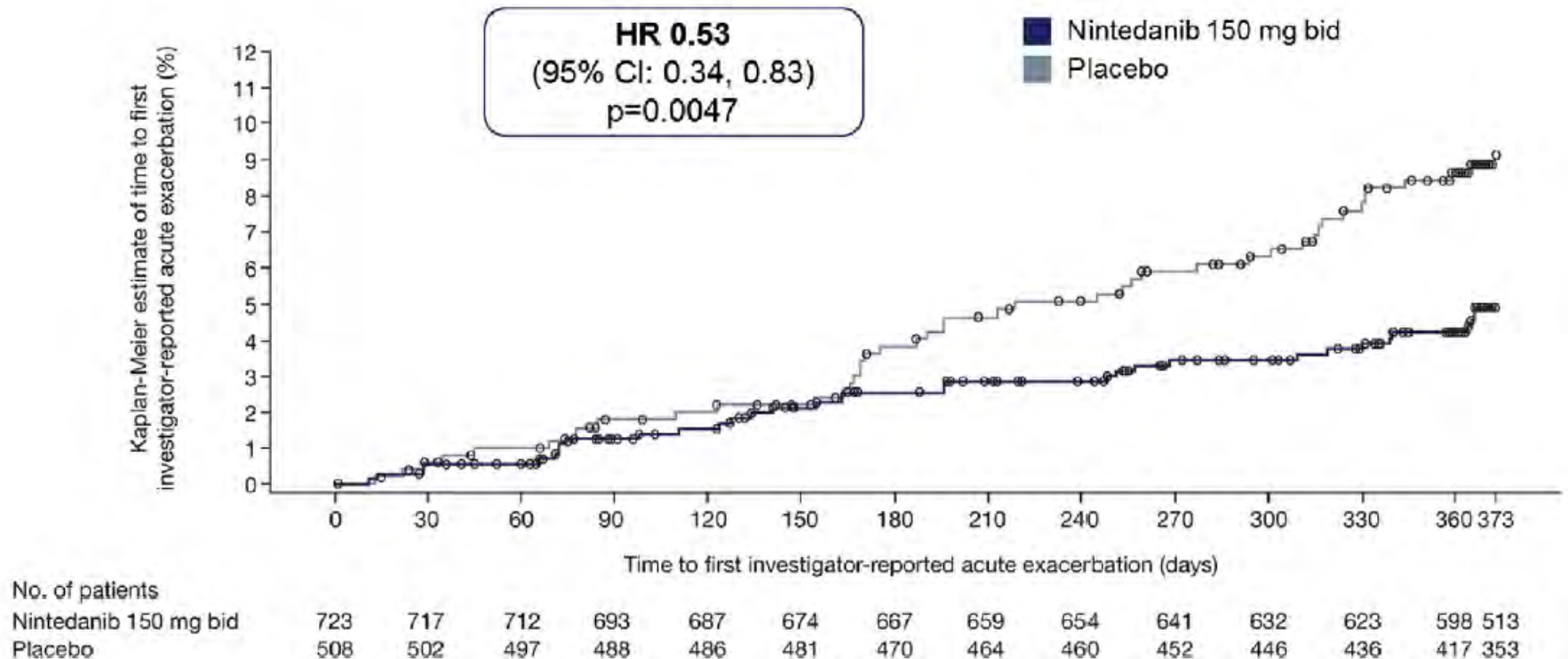
Absolute difference mL	36	104	123	148
Relative difference %	43.5	57.3	49.1	40.7
Rank ANCOVA p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



Noble PW, et al. *Lancet* 2011; 377: 1760-9
 King TE Jr, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92
 Noble PW, et al. *Eur Respir J* 2016; 47:243-253

Richeldi L, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-1087
 Richeldi L, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82
 Richeldi L, et al. *Respir Med* 2016; 113: 74-9

FPI: nintedanib - effet sur les exacerbations aiguës



Richeldi L, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-1087

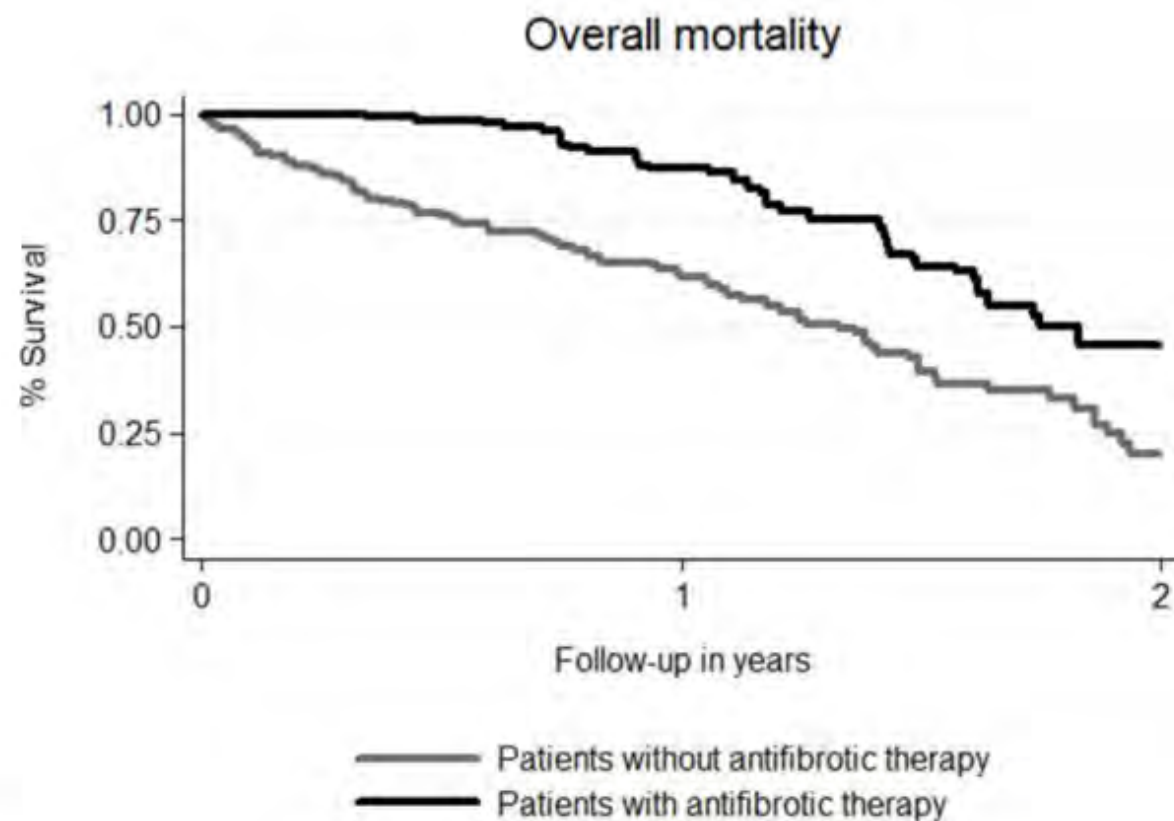
Richeldi L, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82

Richeldi L, et al. *Respir Med* 2016; 113: 74-9

Effets sur la mortalité

Analysis of Forced Vital Capacity and All-Cause Mortality.*						
Study	Forced Vital Capacity			All-Cause Mortality		
	Change from Baseline (ml)		Treatment Difference (95% CI)	No. of Deaths (%)		Hazard Ratio for Time to Death (95% CI)
	<i>study drug</i>	<i>placebo</i>		<i>study drug</i>	<i>placebo</i>	
Pirfenidone study 2 (November 2008)	-318	-475	157 (3 to 311)	14 (8.0)	20 (11.5)	0.65 (0.33 to 1.29)
Pirfenidone study 3 (November 2008)	-379	-373	-6 (-178 to 167)	18 (10.5)	17 (9.8)	1.07 (0.55 to 2.08)
Pirfenidone study 1 (re-submitted; February 2014)	-235	-428	193 (96 to 289)	12 (4.3)	21 (7.6)	0.57 (0.28 to 1.16)
Nintedanib study 1 (June 2010)	-60	-191	131 (27 to 235)	7 (8.1)	9 (10.3)	0.73 (0.27 to 1.98)
Nintedanib study 2 (October 2013)	-115	-240	125 (78 to 173)	13 (4.2)	13 (6.4)	0.63 (0.29 to 1.36)
Nintedanib study 3 (October 2013)	-114	-207	94 (45 to 143)	22 (6.7)	20 (9.1)	0.74 (0.40 to 1.35)

Figure 2: Risk of mortality within 2 years by antifibrotic treatment (by propensity score weighted Kaplan-Meier survival curves).



Number of patients at risk

With antifibrotic therapy	281	129	57
No antifibrotic therapy	252	139	93

Message pour la pratique

- L'incidence de la FPI est en augmentation.
- Les complications pulmonaires des connectivites sont fréquentes
- Les maladies interstitielles sont reconnues trop tardivement
- Les traitements anti-fibrotiques améliorent la survie