

Fibrose pulmonaire progressive non-FPI

Démarche diagnostique et prise en charge thérapeutique

Dr Mejri Islam

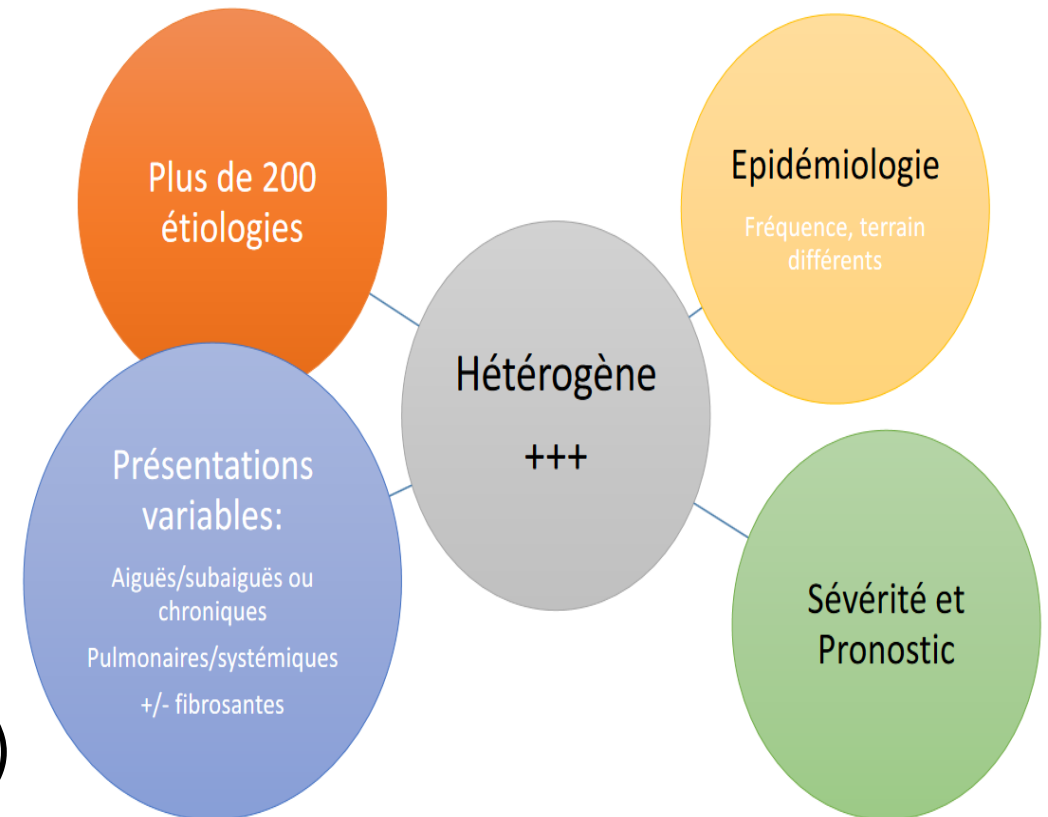
Service de pneumologie , Hôpital Militaire de Tunis , Tunisie



19 ème Rencontre de l'Association Franco-Méditerranéenne de Cardio-Pneumologie
Oran , Avril 2024

Introduction

- PID = Processus Inflammatoire +/- Lésions de fibrose
- Chevauchement :
Tableau clinique + radiologique + histologique
- PID fibrosantes non FPI = Traitement Anti-inflammatoire
- Phénotype fibrosant : formes **progressives** (1/4)



Approche Comportementale des PID

Réversibles

Stables

Progressives

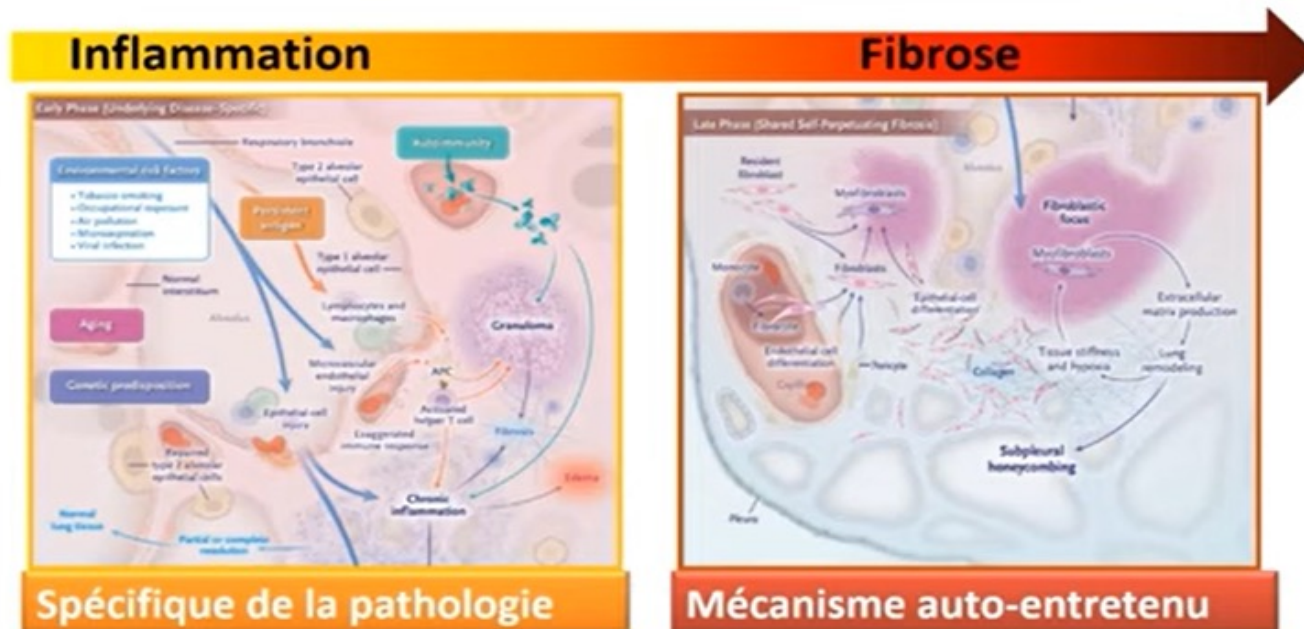
Comportement clinique de la maladie	Objectif thérapeutique	Stratégie de suivi
Réversible (ex. nombreux cas de RB-ILD, certaines atteintes iatrogéniques)	Supprimer la cause potentielle	Observation à court terme (3 à 6 mois) pour confirmer la régression de la maladie
Réversible avec risque de progression (ex. PINS cellulaires, et certaines PINS fibreuses, DIP et POC)	Induire une réponse initiale puis ajuster le traitement au long cours	Observation à court terme pour confirmer la réponse au traitement Observation à long terme pour vérifier le maintien du bénéfice clinique
Stable avec maladie résiduelle (ex. certaines PINS fibreuses)	Maintenir le statut	Observation à long terme pour évaluer l'évolution de la maladie
Progression irréversible, avec possibilité de stabilisation (ex. certaines PINS fibreuses)	Stabiliser	Observation à long terme pour évaluer l'évolution de la maladie
Progression irréversible en dépit du traitement (ex. FPI, certaines PINS fibreuses,)	Ralentir la progression	Observation à long terme pour évaluer l'évolution de la maladie, discuter une transplantation ou un traitement palliatif

DIP : pneumopathie interstitielle desquamative ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; POC : pneumopathie organisée cryptogénique ; RB-ILD : *respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease*.

PID fibrosantes progressives

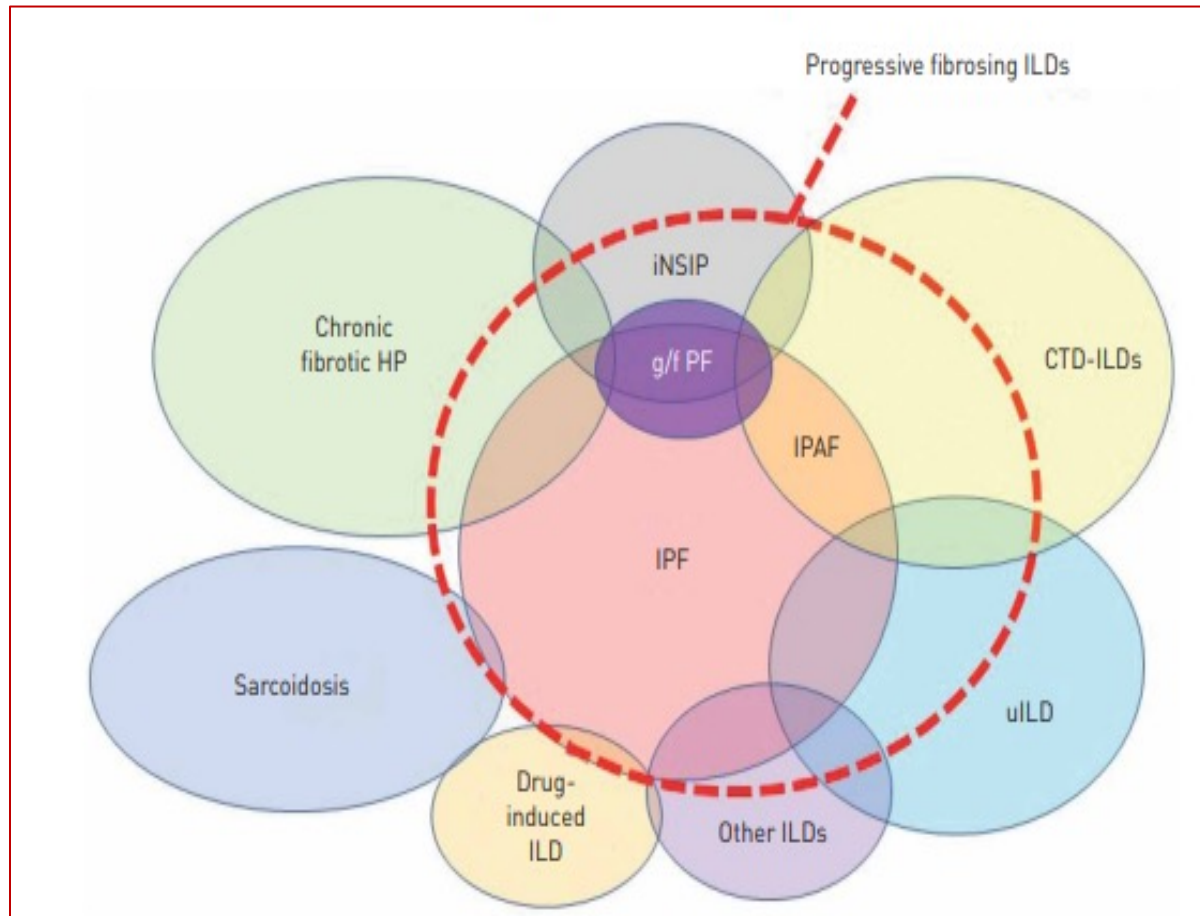
- PID : étiologies différentes
- Comportement similaire : Aggravation clinique , fonctionnelle respiratoire
- Progression du processus fibrosant au sein de la PID
- Pronostic ≈

- Eviction de l
- Traitement c



FIBROSE Pulmonaire Progressive (PPP)

Epidémiologie des FPP : Quelles PID ?



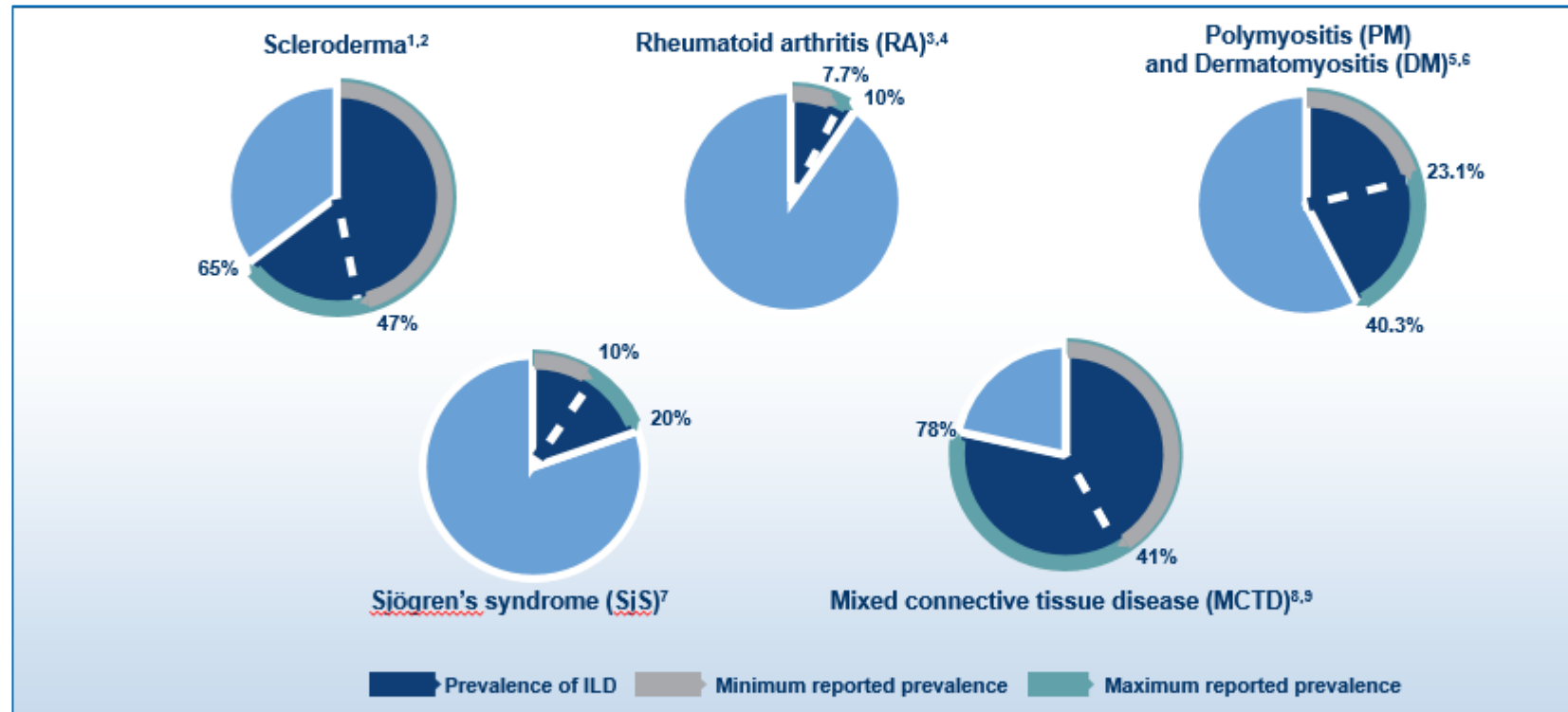
❑ 18 à 32 % des PID non FPI développent une FPP

❑ Délai : 2 ans à partir du début des symptômes

❑ PID progressives fibrosantes : +++

- PINS fibrosantes
- PHS chronique fibrosantes
- Sarcôïdose
- Connectivite

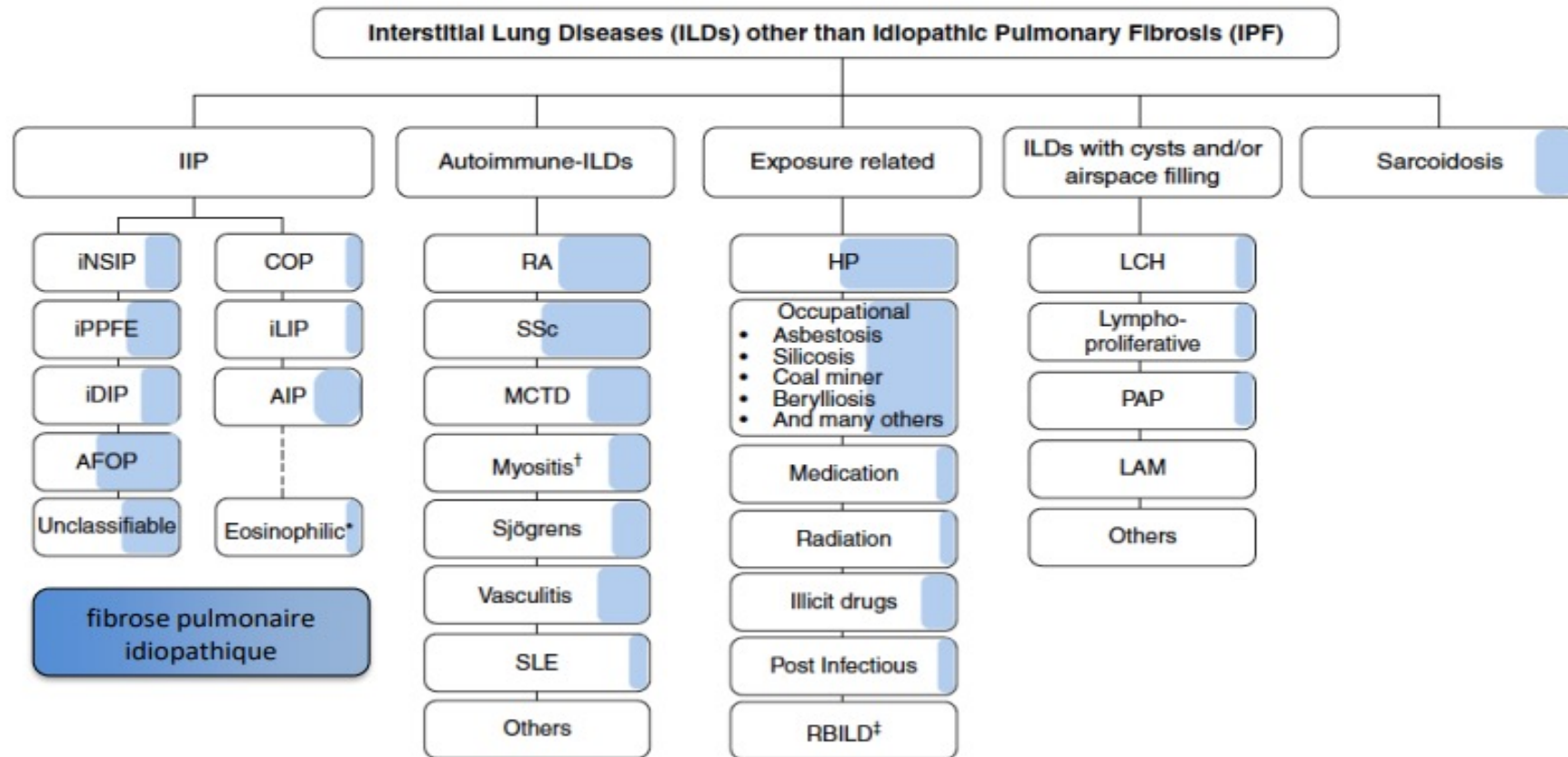
Prévalence des PID dans les maladies auto-immunes



1. Steele R et al. *Arthritis Care Res.* 2012;64:519–524. 2. Vonk MC et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:961-965.
3. Bongartz T et al. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1583-1591. 4. Mori S et al. *Respir Med.* 2012;106:1591-1599. 5. Marie I et al. *Arthritis Rheum.* 2002;47:614-622. 6. Kang EH et al. *Rheumatol.* 2005;44:1282-1286. 7. Nannini C et al. *BMJ Open.* 2013;3:e003569.
8. Reiser S et al. *Rheumatol.* 2018;57:255-262. 9. Fagundes MN et al. *Respir Med.* 2009;103:854-860.

Profil évolutif selon le type de la PID

Probabilité de progression vers la fibrose en bleu



Official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guidelines (an update) IPF and FPP in adults

Facteurs de risque de FPP

Facteurs de risque de progression	Hazard Ratio (95% IC)	p
Généraux		
BMI	0.93 (0.89–0.97)	0.002
UIP	1.53 (–0.68–3.74)	NA
Désaturation au TM6min	OR¶ 8.7 (4.42–17.3)	NA
Liés à la maladie		
PHS Fibrosante		
Baisse de CVF ≥10%	4.13 (1.96–8.70) 0.005	0.005
PR-PID		
Tabagisme >30PA	OR¶ 6.06 (2.72–13.5)	NA
Taux élevé d'anti CCP	1.05 (1.01–1.10)	0.01
Fibrose étendue au scanner	1.12 (1.08–1.17)	<0.000006
Sclérodermie systémique		
Fibrose étendue au scanner	3.46 (2.19–5.46)	<0.0005



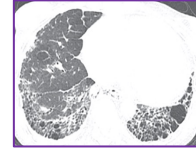
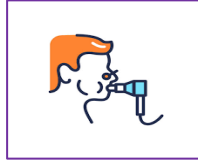
EUROPEAN RESPIRATORY *journal*
FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement

Rajan SK, Cottin V, Eur Respir J 2023

Critères diagnostiques de progression

Recommandations SPLF



Recommandations ATS/ERS/JRS/ALAT

Critères INBUILD [556]

Survenue au cours des 24 mois précédents (ou moins) :

- d'une diminution relative de la CVF en pourcentage de la théorique :
 - de 10 % ou plus (ex. : diminution d'une CVF correspondant à 70 % de la théorique à 63 % de la théorique), ou
 - de 5 à 10 %, associée à une aggravation des symptômes (dyspnée), ou
 - de 5 à 10 %, associée à une augmentation de l'extension des lésions de fibrose au scanner thoracique
- ou d'une augmentation de l'extension des lésions de fibrose au scanner thoracique, associée à une aggravation des symptômes (dyspnée)

Critères dits de ERICE [557]

Survenue au cours des 24 mois précédents (ou moins) de :

- Critères INBUILD ci-dessus, ou
- Diminution relative de la DLco de 15 % ou plus, non expliquée par une HTP ou une autre cause

Critères de l'essai sur les PID inclassables (UILD) [558]

Survenue au cours des 6 mois précédents (ou moins) de :

- Diminution absolue de la CVF en % de la théorique de 5 % ou plus
- Aggravation symptomatique significative non due à une cause cardiaque, pulmonaire (sauf aggravation de la PID sous-jacente), vasculaire, ou autre, déterminée par l'investigateur

Critères de l'essai RELIEF [559]

Diminution annuelle de CVF de 5 % au moins de la valeur théorique, basée sur au moins trois mesures en 6–24 mois

Definition of PPF

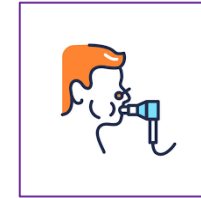
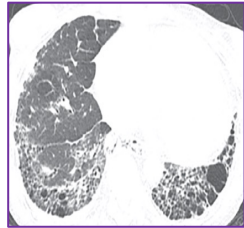
In a patient with ILD of known or unknown etiology other than IPF who has radiological evidence of pulmonary fibrosis, PPF is defined as at least two of the following three criteria occurring within the past year with no alternative explanation*:

- 1 Worsening respiratory symptoms
- 2 Physiological evidence of disease progression (either of the following):
 - a. Absolute decline in FVC $\geq 5\%$ predicted within 1 yr of follow-up
 - b. Absolute decline in DL_{CO} (corrected for Hb) $\geq 10\%$ predicted within 1 yr of follow-up
- 3 Radiological evidence of disease progression (one or more of the following):
 - a. Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis
 - b. New ground-glass opacity with traction bronchiectasis
 - c. New fine reticulation
 - d. Increased extent or increased coarseness of reticular abnormality
 - e. New or increased honeycombing
 - f. Increased lobar volume loss

En pratique clinique : Critères INBUILD

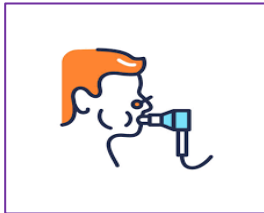


+



Déclin CVF $\geq 10\%$

Délai de 24 mois

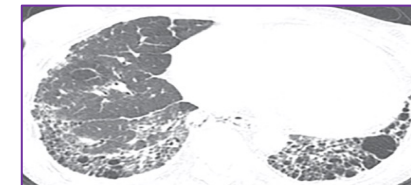


Déclin CVF entre 5 et 10%

+



OU



En pratique clinique : **ATS/ERS/JRS/ALAT 2022**

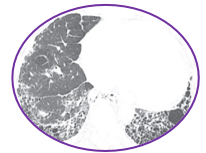
- Sur les derniers 12 mois : Deux des 3 critères



Aggravation des symptômes



Déclin de la fonction respiratoire :
- Déclin absolu de la CVF $\geq 5\%$
- Déclin absolu de la DLCO $\geq 10\%$



Extension de la fibrose à la TDM

Exacerbation $\neq$ Progression

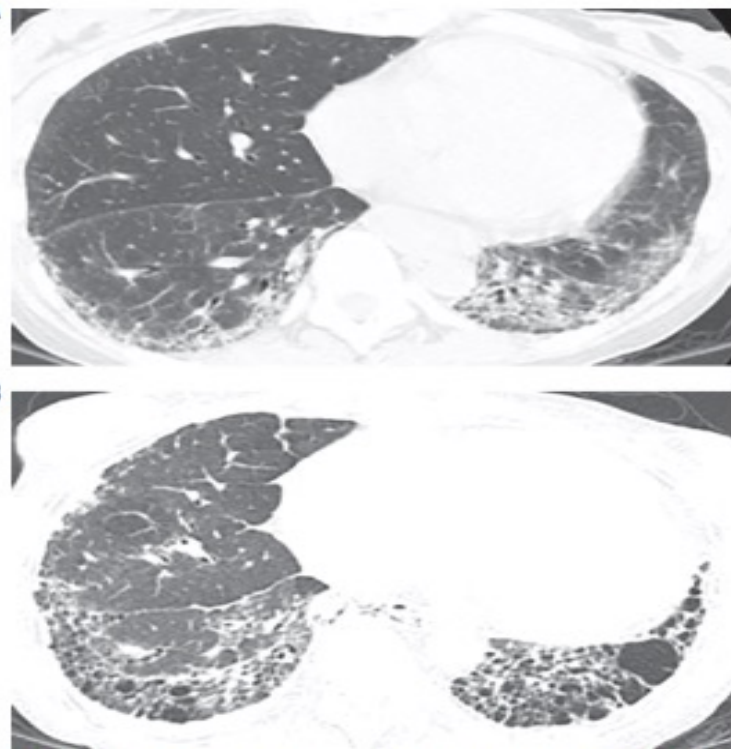
Evaluation après exacerbation

Progression clinique

- Evaluation subjective : faible spécificité
- Qualité de vie : SGRQ , QPF scale
- Symptômes respiratoires : Toux (Analog scale cough) , Dyspnée mMRC
- Attention : Causes cardiaques , Causes médicamenteuses , RGO
- Syndrome de chevauchement : Connectivites ++

Evaluation clinique : 3 à 6 mois

Progression de la fibrose à la TDM



Femme, 45 ans , Sclérodermie ,
PINS fibrosante progressive

Rythme de surveillance : tous les ans (cancer bronchique +++)

- Critères de progression à la TDM : Apparition ou extension
 - Lésions en verre dépoli ,
 - Epaississement des septas, Réticulations
 - Lésions de fibrose :

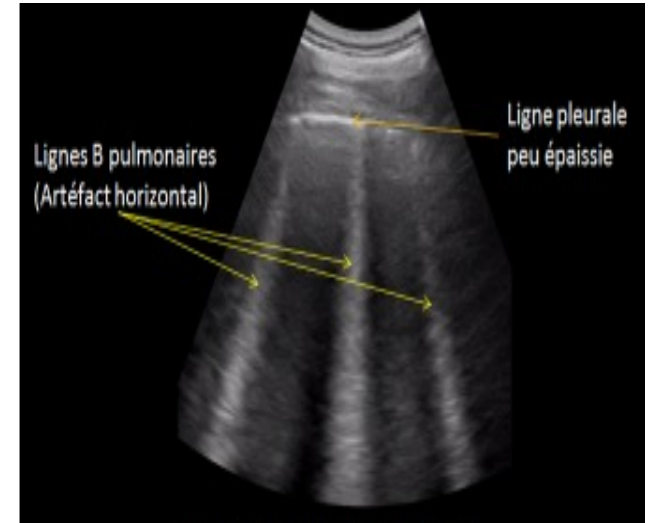
Bronchectasies ou bronchiolectasies par traction
Lésions en rayon de miel

- Evaluation visuelle :
% du volume pulmonaire contenant des lésions de fibrose
- Evaluation numérique : (Computer based Quantitative CT)
mesure objective, reproductible , non standardisée



Intelligence artificielle / Lung Ultrasound

- Dépistage du syndrome interstitiel : Sensibilité ++ ,Spécificité +/-
- Plus que 3 Lignes B par champs pulmonaire
- LUS score : 0 à 3 selon le Nombre de ligne B / zone pulmonaire
- PID associée eux connectivites , FPP : monitoring de la progression

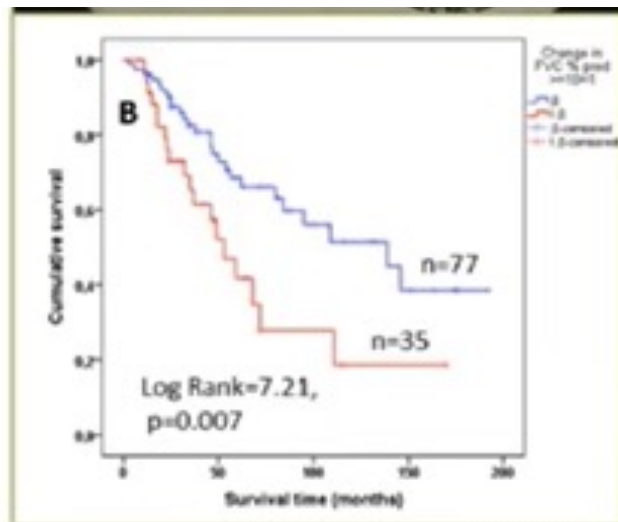


	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
LUS Score	97.8 ^a	86.7	0.957	0.929
Warrick score	97.8 ^a	93.3	0.978	0.933

Etude prospective , comparative, double aveugle
En Chine , 2019 ,N=60 , connectivite confirmée

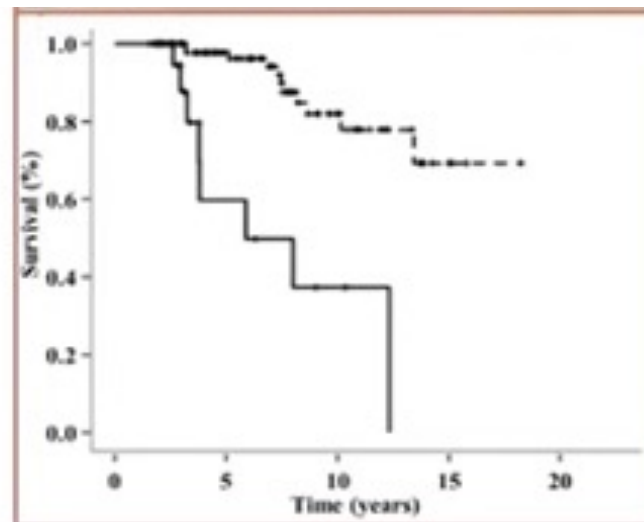
Pronostic des FPP

PHS fibrosante



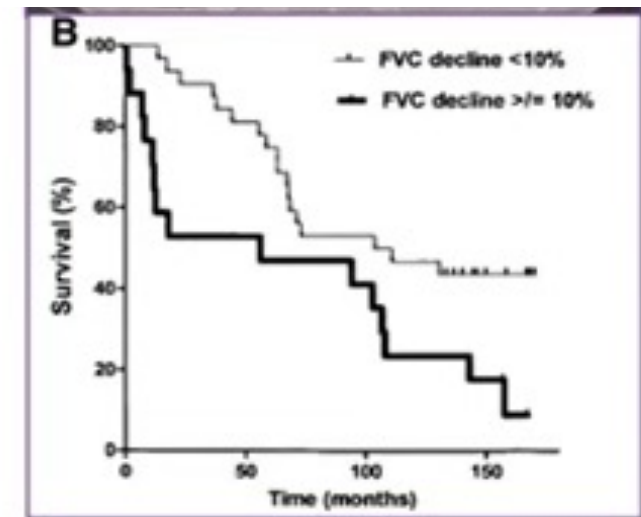
Thorax 2018;73:391–392

PINS fibrosante



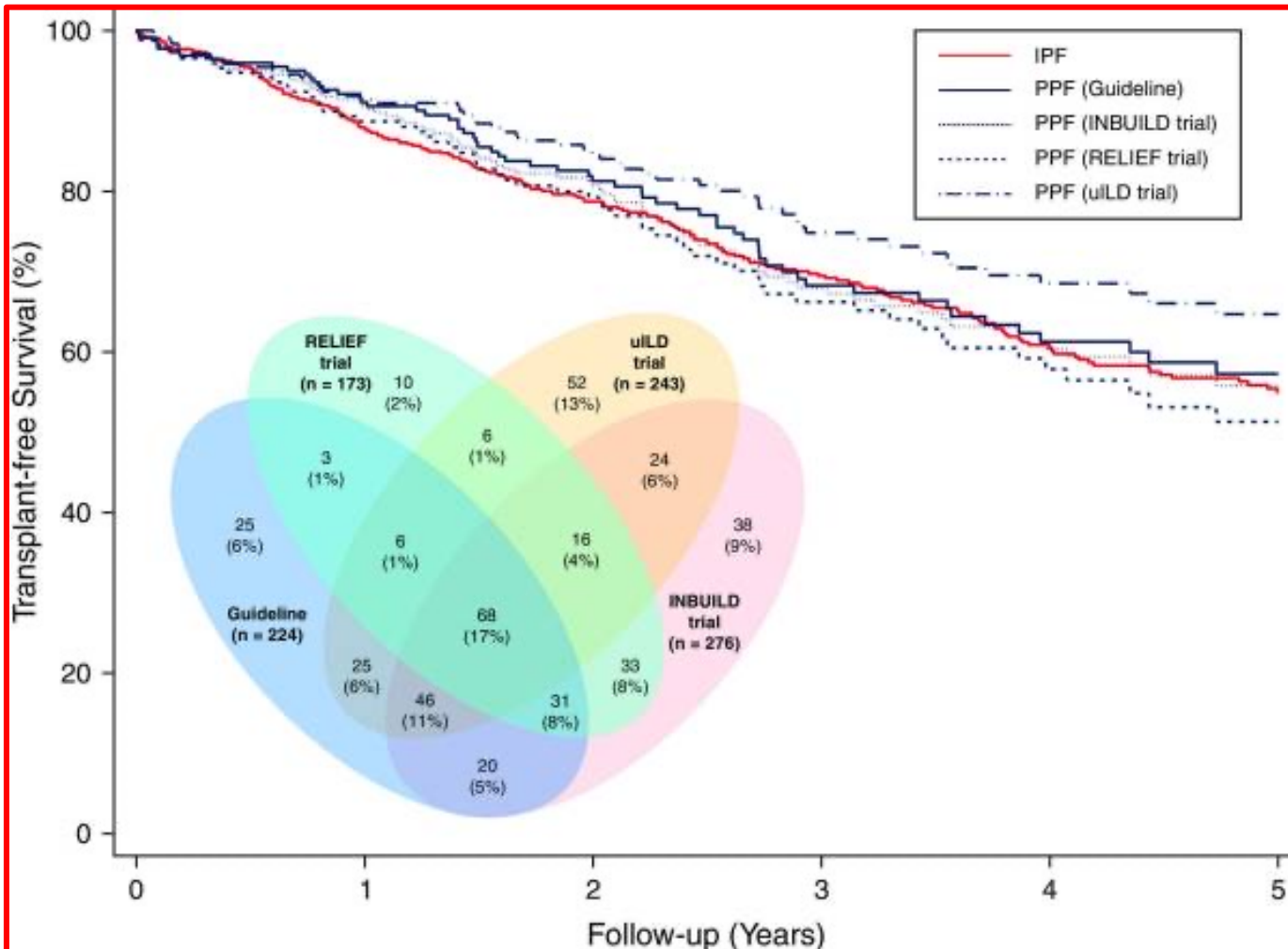
Respirology (2018)
doi: 10.1111/resp.1331

PID-sclérodémie



Arthritis & Rheumat 2017;
Vol 69:1670-8

Pronostic des FPP



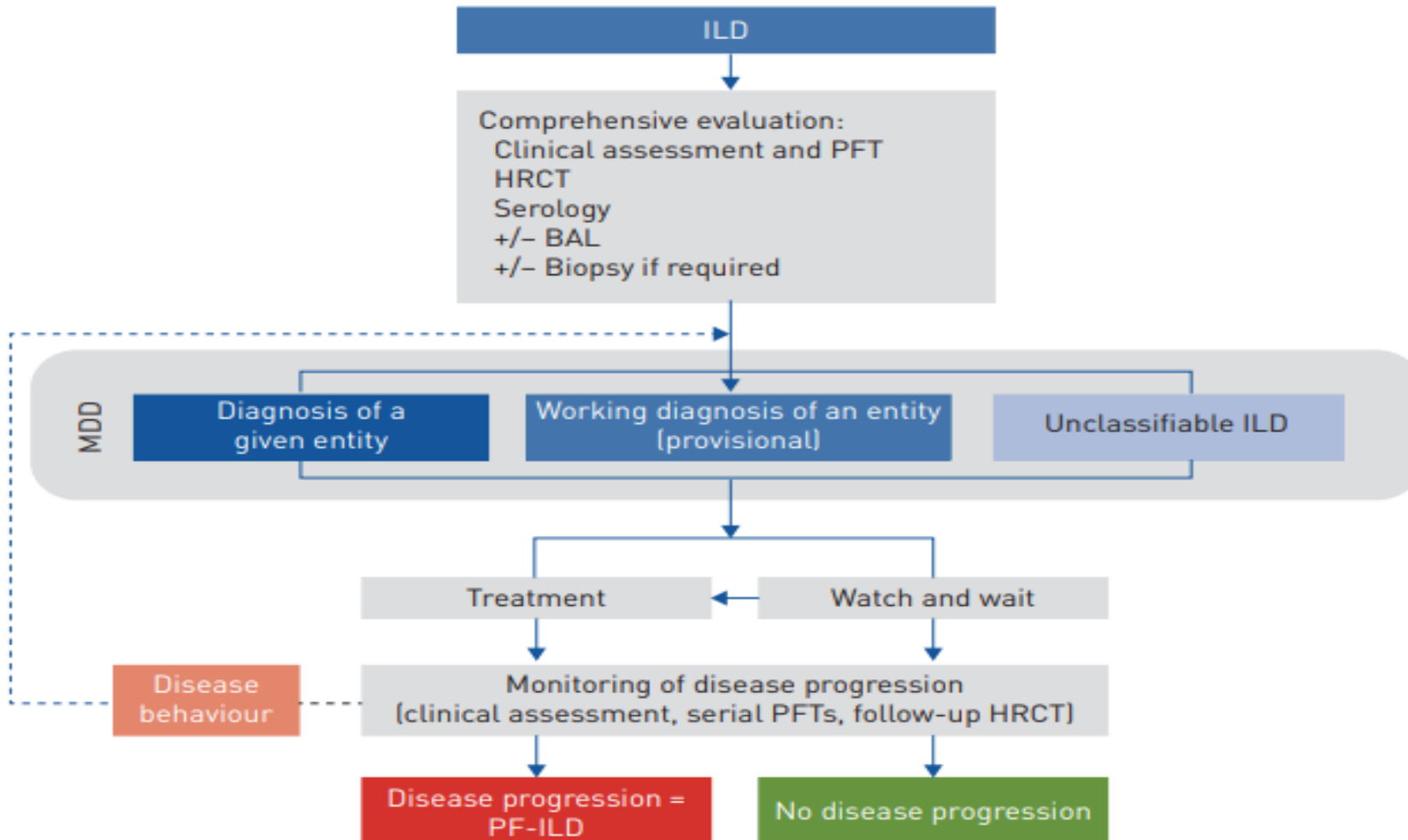
- FPP augmente :
 - Le risque de mortalité
 - Le recours à la transplantation pulmonaire

Survie	1 an	2 ans
Guidelines	91%	68%
INBUILD	91%	68%
RELEIF	89%	66%

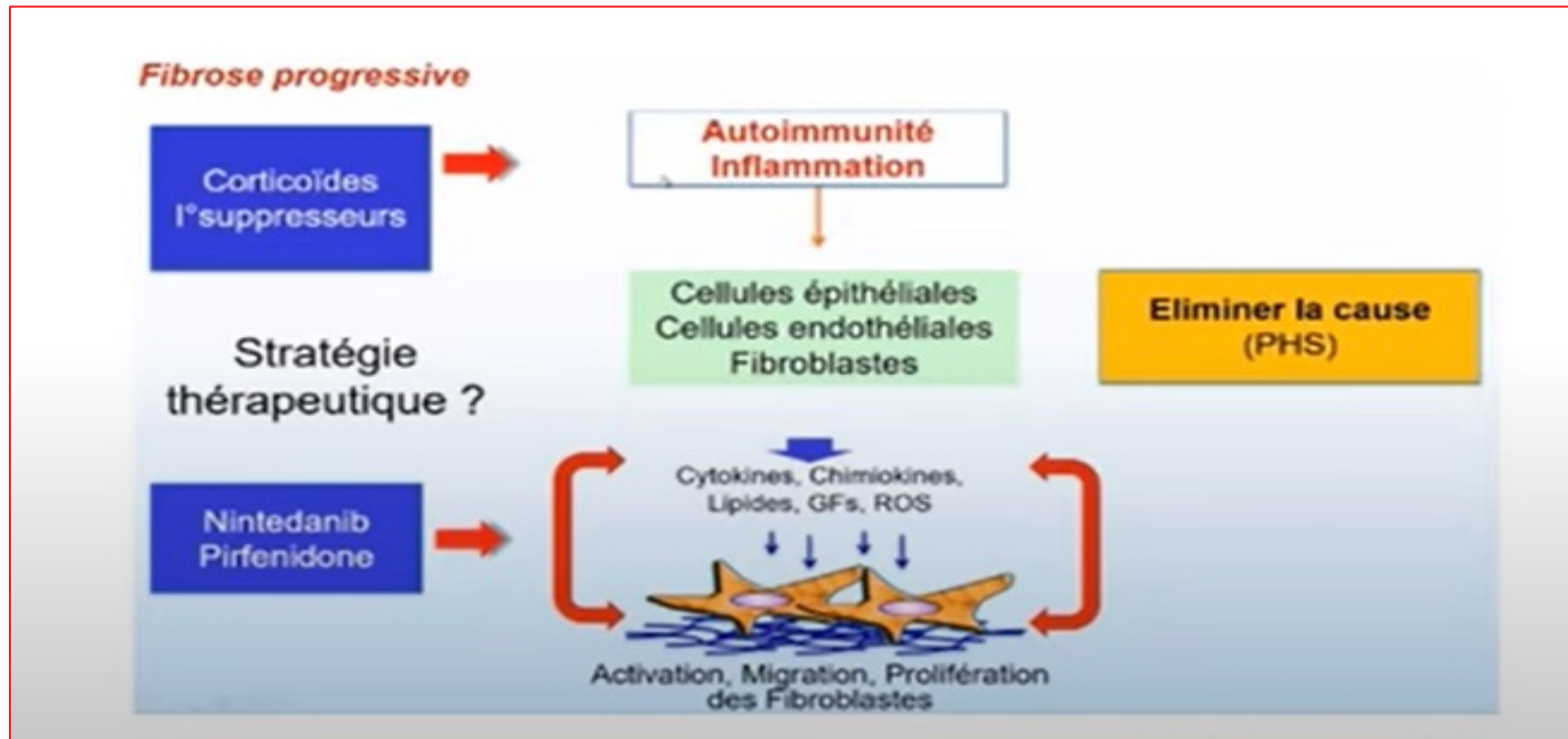
Diagnostic des PID progressives

Attitude pratique

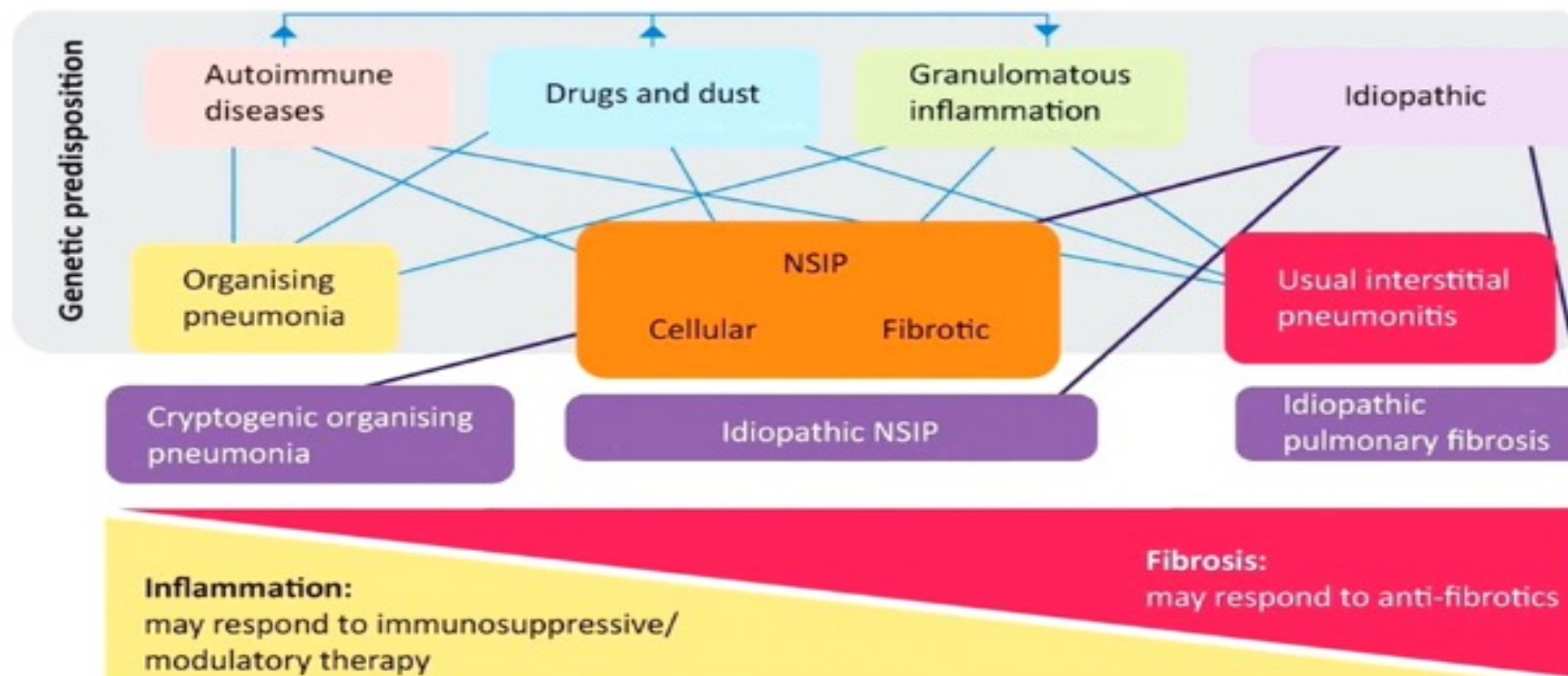
DMD



Les voix thérapeutiques



Les voies thérapeutiques



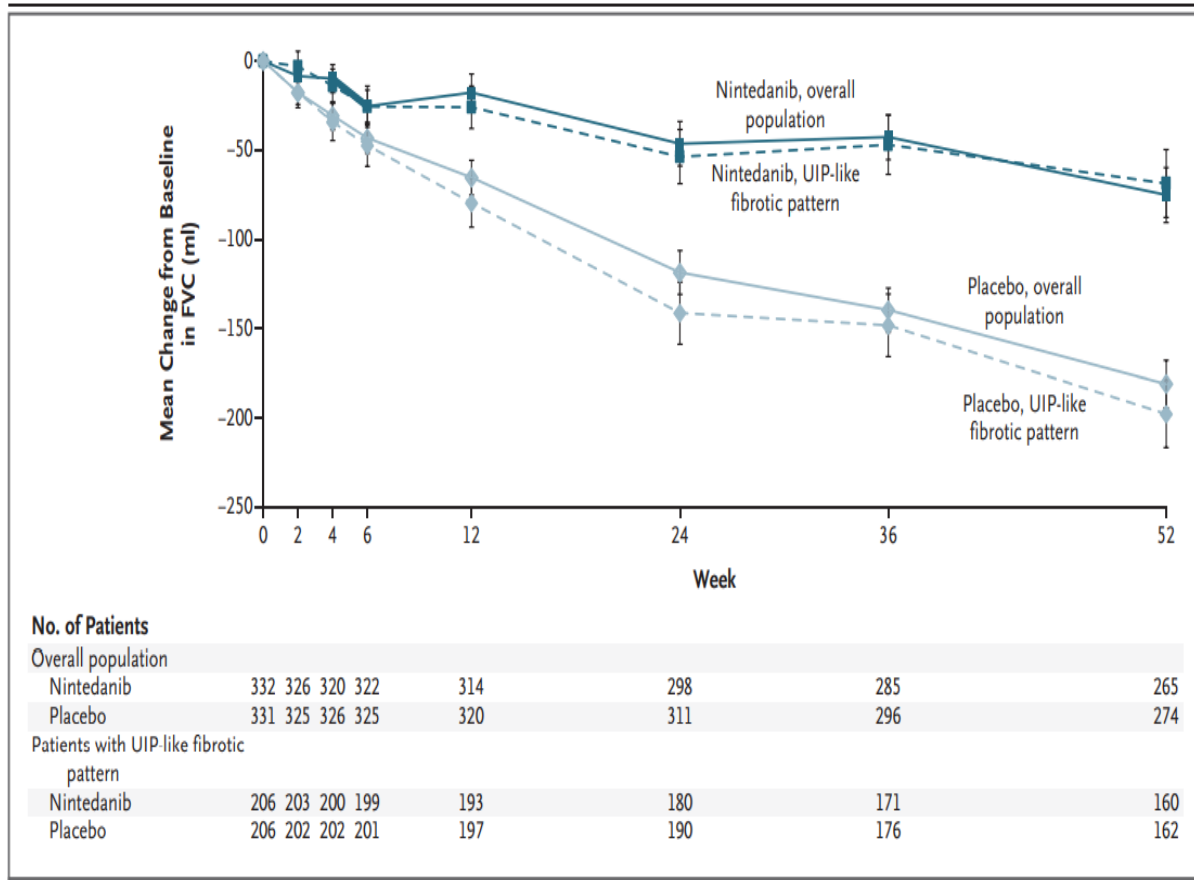
Essais cliniques dans les FPP: Anti-fibrosants VS Placebo

	INBUILD : Nintedanib vs Placebo	RELEIF : Pirfenidone vs Placebo
N	663 , Phase III	127 ,Phase IIb
Délai de progression	Dans les 24 mois	Dans les 6 à 24 mois
Type PID	Non FPI	PINS, PID-CT, PHS, asbestose
Critères de progression	1.déclin CVF > 10% de la valeur prédite 2. déclin CVF de 5 à 10% de la valeur prédite ET (a) ou (b): (a) majoration des symptômes (b) majoration fibrose sur TDM 3.majoration des symptômes ET augmentation de la fibrose sur TDM	Diminu (sur 3 r progres conven  ment
Critère de jugement principal	déclin de la CVF exprimée en ml entre inclusion et après 52 semaines de traitement	déclin de le CVF % de la valeur prédite
Délai d'évaluation	52 semaines	48 semaines

Résultats des essais cliniques

Nintedanib

Pirfenidone



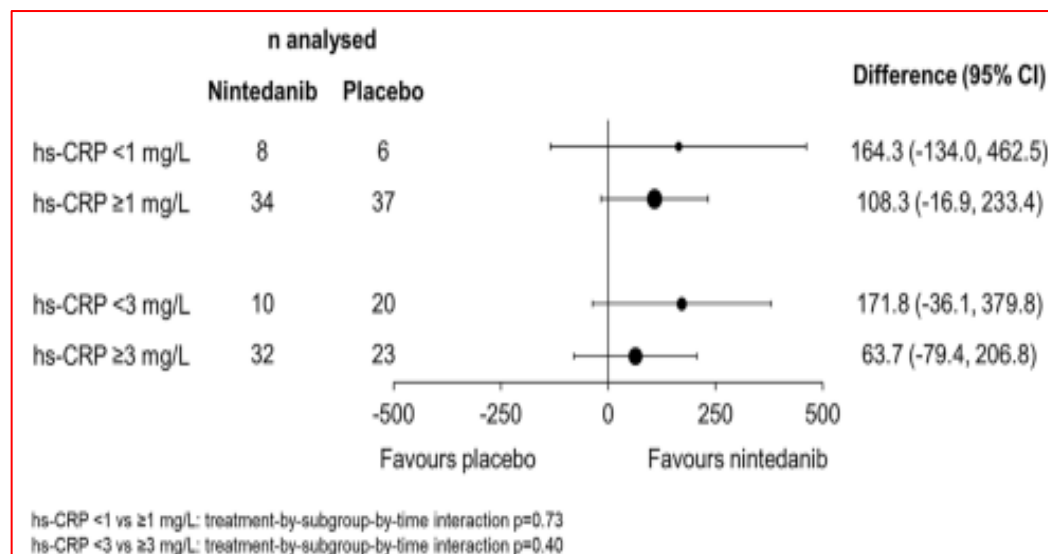
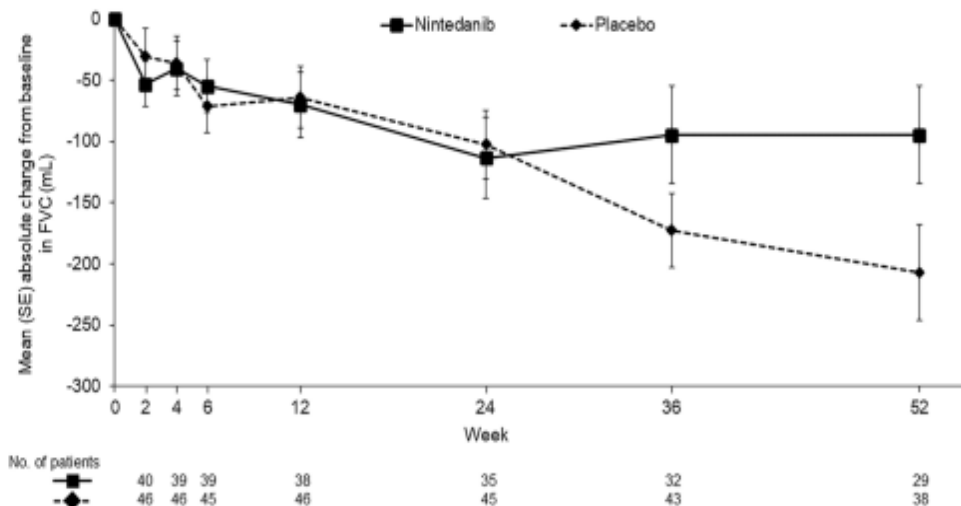
Flaherty NEJM 2019;

	Pirfenidone (n=127)	Placebo (n=126)
Change in FVC from baseline measured by site spirometry		
Mean, mL	20.0* (7.6)	-80.0† (7.6)
Median, mL	0.0 (-160.0 to 120.0)	-90.0 (-210.0 to 30.0)
Mean, % predicted	-0.4%* (6.9)	-2.5%† (9.2)
Median, % predicted	0.0% (-4.8 to 4.0)	-2.0% (-7.0 to 1.5)
Change in percent predicted DLco from baseline		
Mean	-0.7%‡ (7.1)	-2.5%§ (8.8)
Median	-1.0% (-4.1 to 3.2)	-2.0% (-6.0 to 1.7)
Change in 6MWD from baseline		
Mean, m	-2.0¶ (68.1)	-26.7 (79.3)
Median, m	0.0 (-39.0 to 40.0)	-12.0 (-53.5 to 10.5)

Maier Lancet Respir Med 2019

Effet du Nintedanib sur le déclin de la CVF dans les PID-PR

Ralentit le déclin de la CVF : -89ml versus -199 ml



Dose recommandée : 150mg*2/jour , 100mg*2/jour si mauvaise tolérance
Diarrhée+++ , Nausée
Surveillance des transaminases
Attention : risque hémorragique , traitement anticoagulants

Evidence-based recommendations

- We suggest nintedanib for the treatment of PPF in patients who have failed standard management for fibrotic ILD, other than IPF (conditional recommendation, low-quality evidence). Remarks: Standard

Standard management

Pirfenidone. We recommend further research into the efficacy, effectiveness, and safety of pirfenidone in both 1) non-IPF ILD manifesting PPF in general and 2) specific types of non-IPF ILD manifesting PPF.

DMD

+++

Conclusions

- Phénotype progressif : 20 – 30% des PID Fibrosantes
- Evaluation régulière
- Traitement conventionnel + Antifibrosants : à valider au sein de la DMD
- Autres mesures
- Marqueurs précoces prédictifs de la progression et de la réponse au traitement

Merci de votre attention

