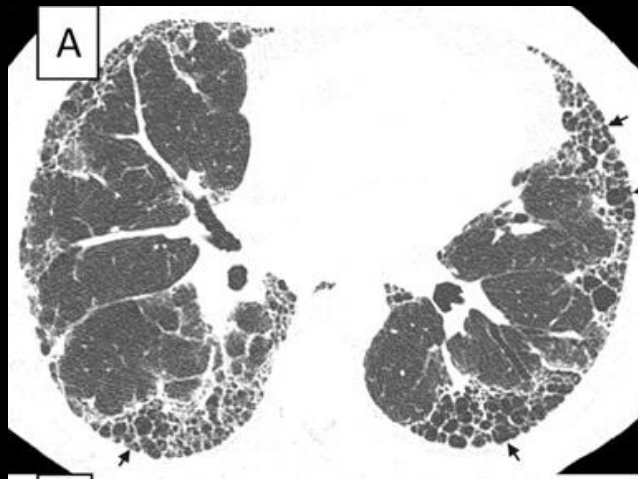




Le point sur la Fibrose Pulmonaire Idiopathique

Jean-Marc Naccache
Service de Pneumologie
Hôpital Tenon, Paris



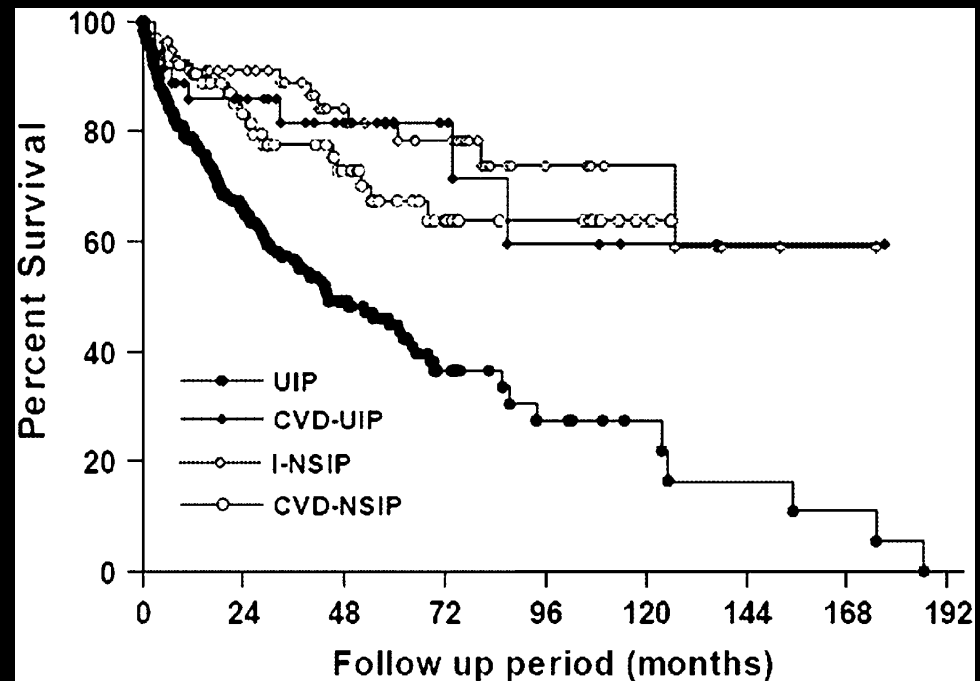
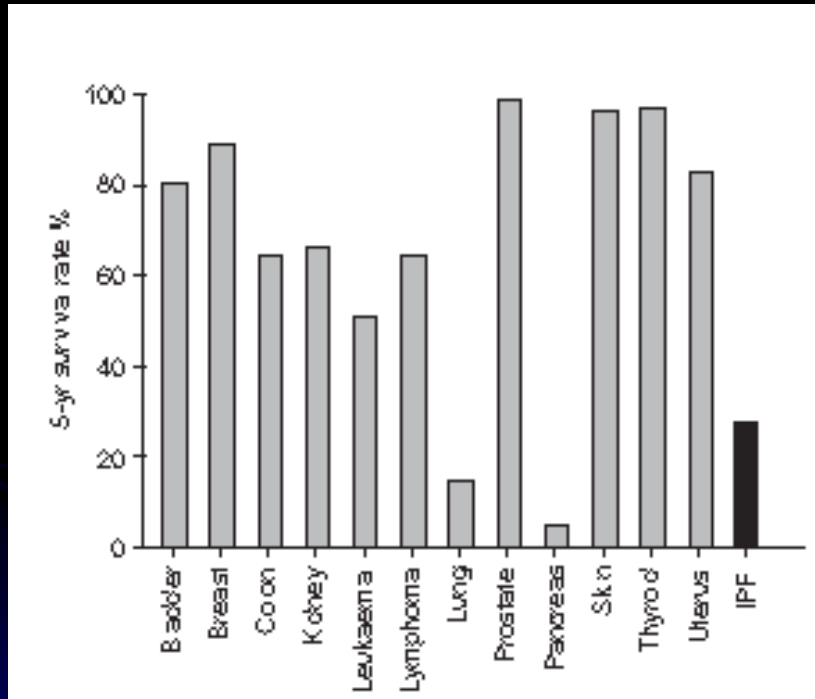
Epidémiologie et clinique de la FPI

- Homme fumeur de plus de 50 ans
- Prévalence ≈ 14 à $28/100\ 000$
- Incidence ≈ 7 à $9/100\ 000$
 - 4400 nouveaux cas/an en France
- Début insidieux > 6 mois

Nalysnik, Eur Respir Rev 2012

Pronostic de la FPI

Médiane de survie: 2 à 4 ans



Vanchieri, ERJ 2010, Park, AJRCCM, 2007



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

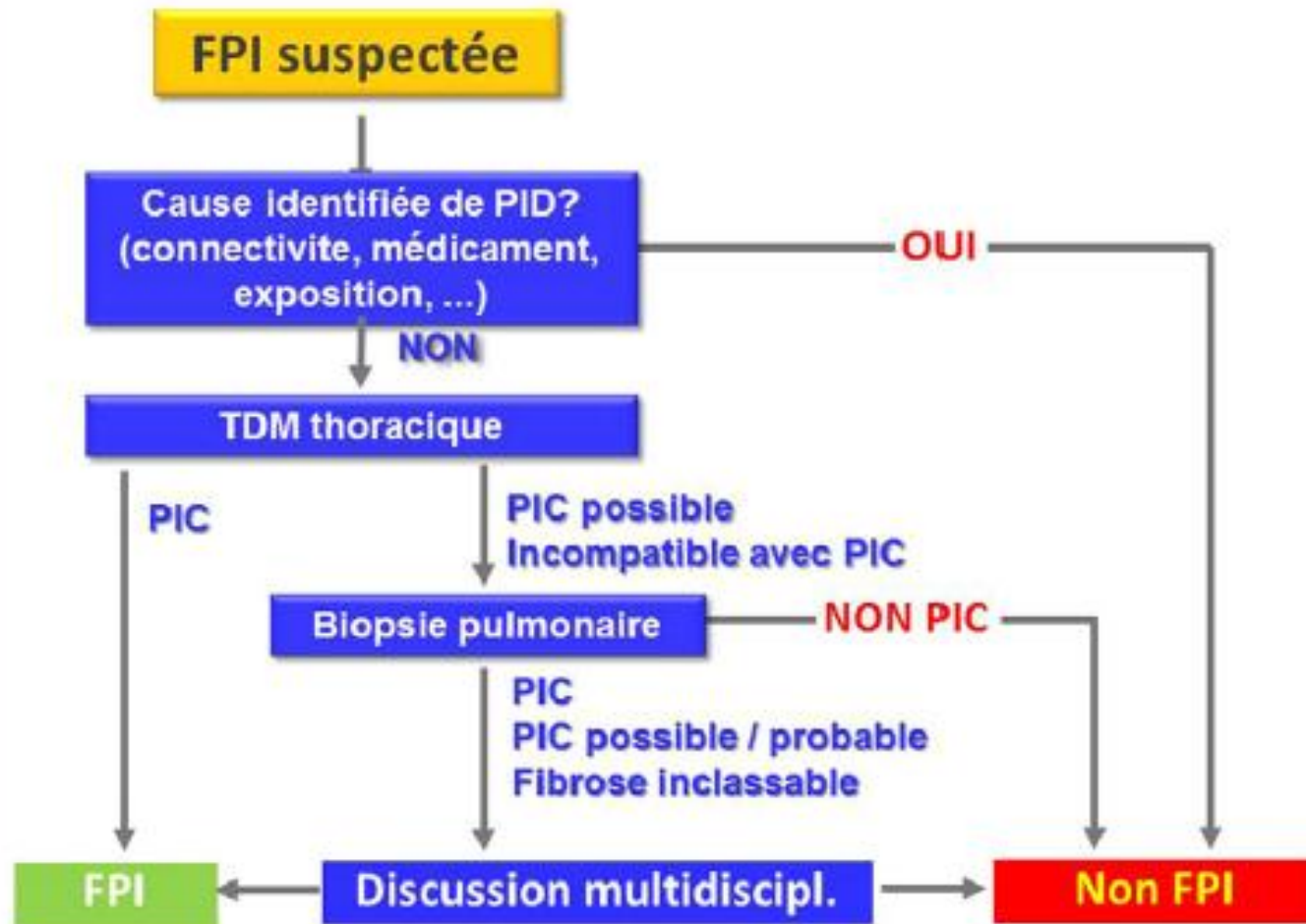


RECOMMANDATIONS

Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française



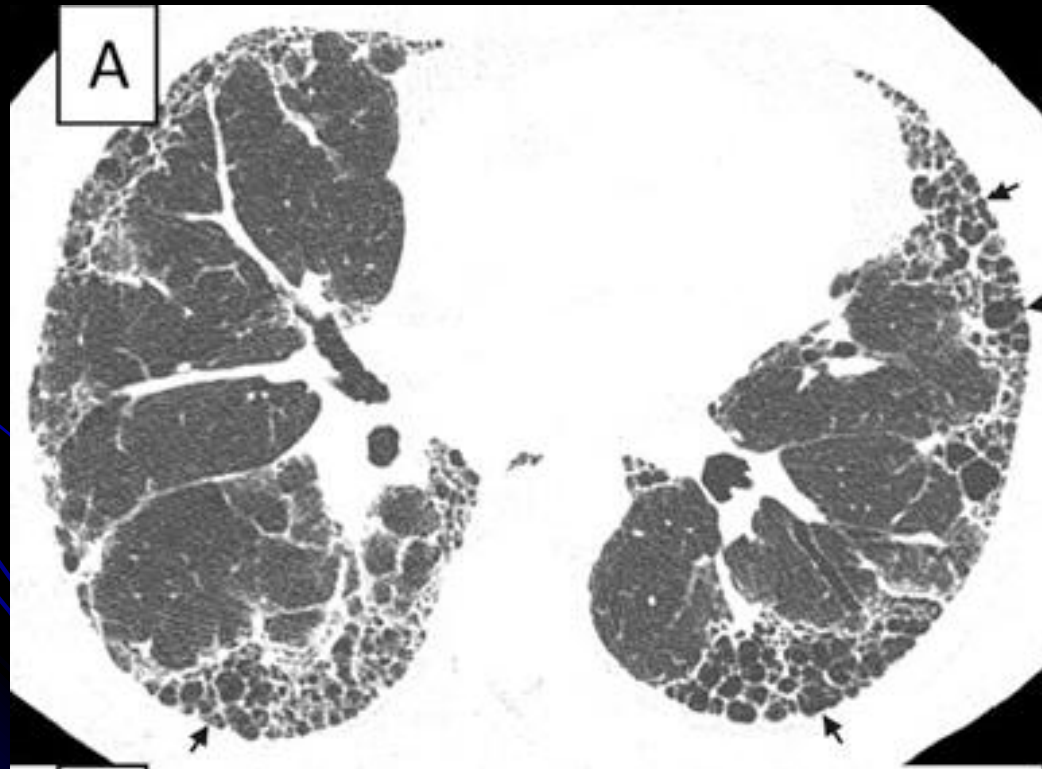
Algorithme diagnostique



PIC typique radiologique

Présence des 4 critères

- Prédominance basale et sous pleurale des anomalies
- Réticulations
- Rayon de miel avec ou sans bronchectasies de traction
- Aucun des éléments considérés comme incompatible avec une PIC



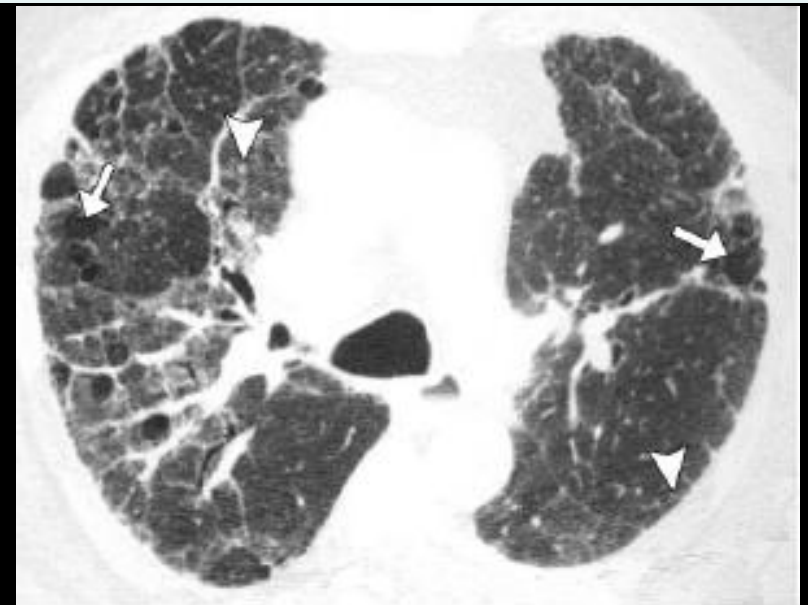
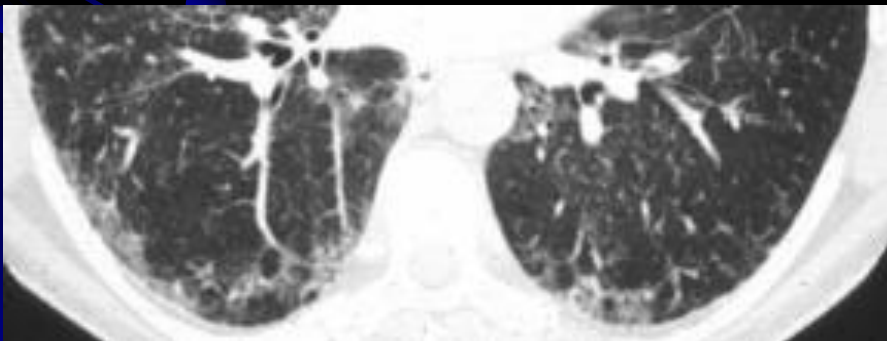
PIC possible radiologique

Présence des 3 critères

- Prédominance basale et sous pleurale des anomalies
- Réticulations
- Rayon de miel avec ou sans bronchectasies de traction
- Aucun des éléments considérés comme incompatible avec une PIC

Incompatible avec une PIC au moins 1 signe

- Prédominance au sommet ou à la partie moyenne
- Prédominance péribroncho-vasculaire
- VD plus étendu que les réticularités
- Micronodules diffus
- Kystes non contigus
- Mosaïque/Piégeage
- Condensation segmentaire ou lobaire

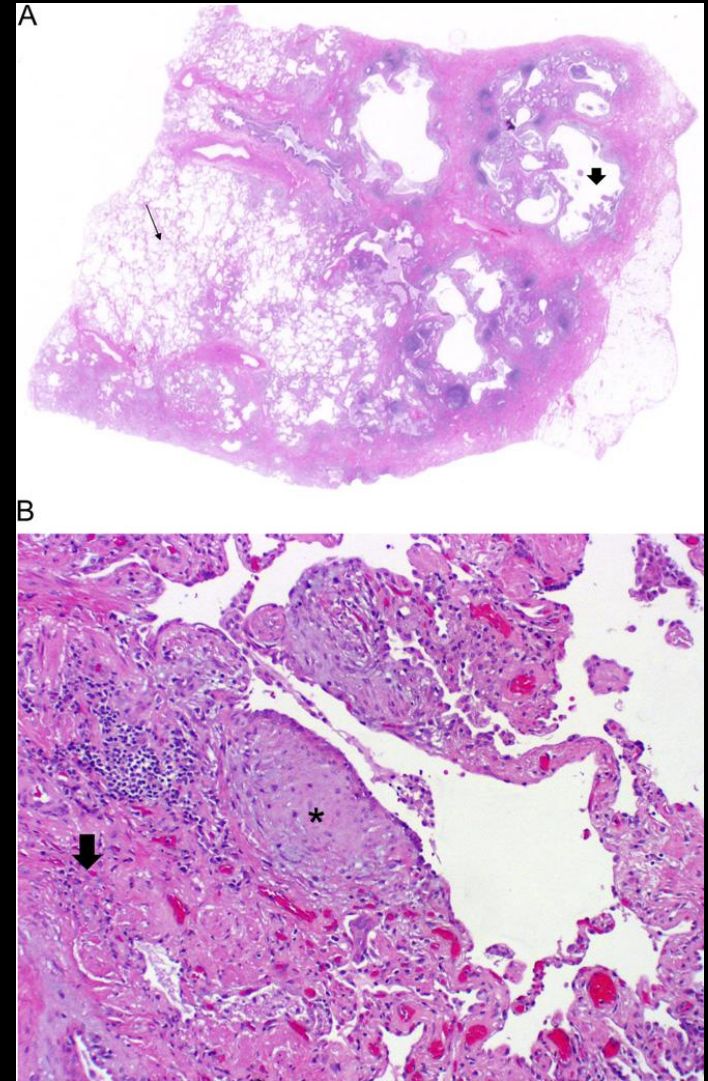


Histologie

PIC typique

Présence des 4 critères

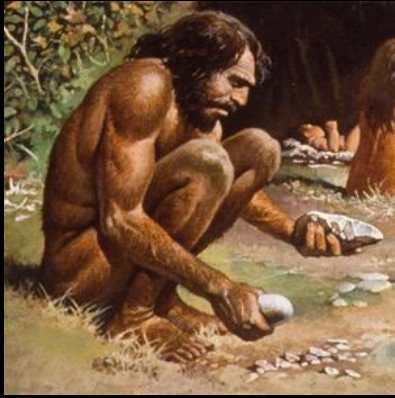
- Fibrose/distorsion architecturale + /- rayon de miel à distribution sous-pleurale et para-septale
- Atteinte hétérogène du parenchyme par la fibrose
- Foyers fibroblastiques
- Pas d'élément en faveur d'un diagnostic différentiel



<i>PIC probable</i>	PIC possible	Exclusion de la PIC
- Fibrose/distorsion architecturale + /- rayon de miel à distribution sous-pleurale et para-septale - Absence soit: • d'atteinte hétérogène du parenchyme par la fibrose • de foyers fibroblastiques - Pas d'élément en faveur d'un diagnostic différentiel	- Fibrose parenchymateuse disséminée ou diffuse avec ou sans inflammation interstitielle - Absence d'autre critère de PIC - Pas d'élément en faveur d'un diagnostic différentiel	- Membrane hyaline - PO - Granulomes - Inflammation interstitielle à distance du RM - Anomalies prédominantes centrées sur les VA - Autres signes suggérant un autre diagnostic

TABLEAU TDM		TABLEAU HISTOPATHOLOGIQUE		CLASSIFICATION FPI
☐ PIC certaine		☐ Pas de biopsie		
☐ PIC certaine		☐ PIC certaine ☐ PIC probable ☐ PIC possible ☐ Fibrose inclassable		☐ FPI CERTAINE
☐ PIC possible		☐ PIC certaine		
☐ PIC possible		☐ PIC probable		
☐ PIC possible		☐ PIC possible ☐ Fibrose inclassable		☐ FPI PROBABLE
☐ Non compatible avec PIC		☐ PIC certaine		☐ FPI POSSIBLE

Traitement de la FPI



Avant 2000

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment International Consensus Statement

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) WAS
ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JULY 1999 AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, OCTOBER 1999

Après 2000



Les recommandations de 2000

- * *Corticosteroid* therapy (prednisone or equivalent) at a dose of 0.5 mg/kg (lean body weight [LBW]) per day orally for 4 wk, 0.25 mg/kg (LBW) per day for 8 wk, and then tapered to 0.125 mg/kg (ideal body weight [IBW]) daily or 0.25 mg/kg (LBW) every other day as initial therapy for IPF. (Lean body weight is the ideal weight expected for a patient of this age, sex, and height)
- * *Azathioprine* at 2–3 mg/kg lean body weight (LBW) per day to a maximum dose of 150 mg/d orally. Dosing should begin at 25–50 mg/d and increase gradually, by 25-mg increments, every 7 to 14 d until the maximum dose is reached

or

- * *Cyclophosphamide* at 2 mg/kg LBW per day to a maximum dose of 150 mg/d orally. Dosing should begin at 25–50 mg/d and increase gradually, by 25-mg increments, every 7 to 14 d until the maximum dose is reached

Argumentaire: 10 à 30% des patients s'améliorent

Les facteurs de bon pronostic

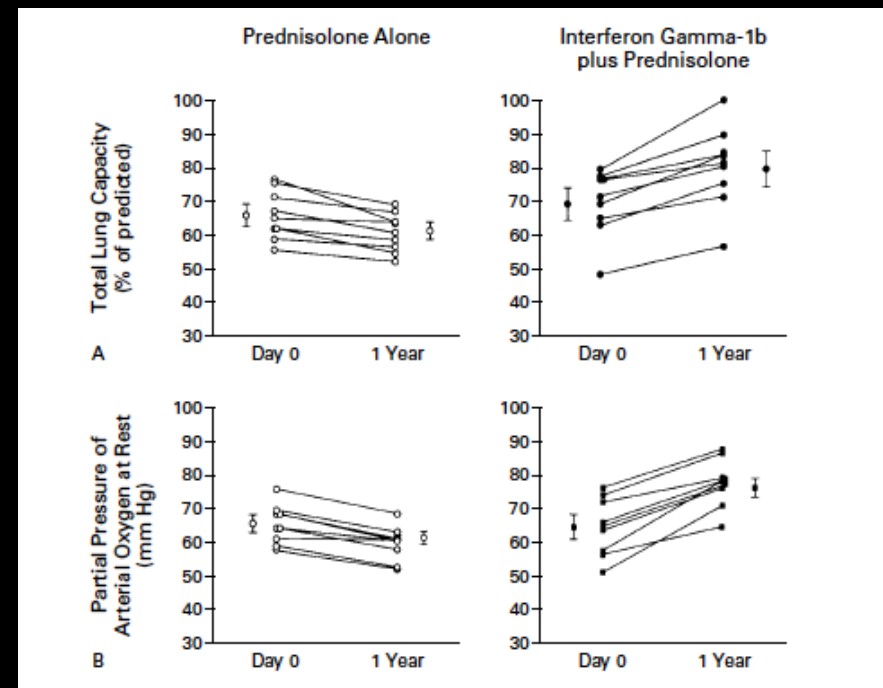
- Younger age (< 50 yr)
- Female sex,
- Shorter symptomatic period (≤ 1 yr) with less dyspnea, relatively preserved lung function
- Presence of ground glass and reticular opacities on HRCT
- Increased proportion of lymphocytes (20 to 25%) in BAL fluid
- A beneficial response or stable disease 3 to 6 mo after initial corticosteroid therapy
- A history of “current” cigarette smoking at the time of diagnosis has been associated with improved survival—This finding remains unexplained

A PRELIMINARY STUDY OF LONG-TERM TREATMENT WITH INTERFERON GAMMA-1b AND LOW-DOSE PREDNISOLONE IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

ROLF ZIESCHE, M.D., ELISABETH HOFBAUER, B.S., KARIN WITTMANN, M.D., VENTZISLAV PETKOV, M.D.,
AND LUTZ-HENNING BLOCK, M.D.

1999

- Inhibition de la prolifération des fibroblastes
- Inhibition de la production de collagène I et III
- Diminution de la synthèse de TGF β



Top départ des essais thérapeutiques

Avant 2000

Après 2000



**3 essais
114 patients**

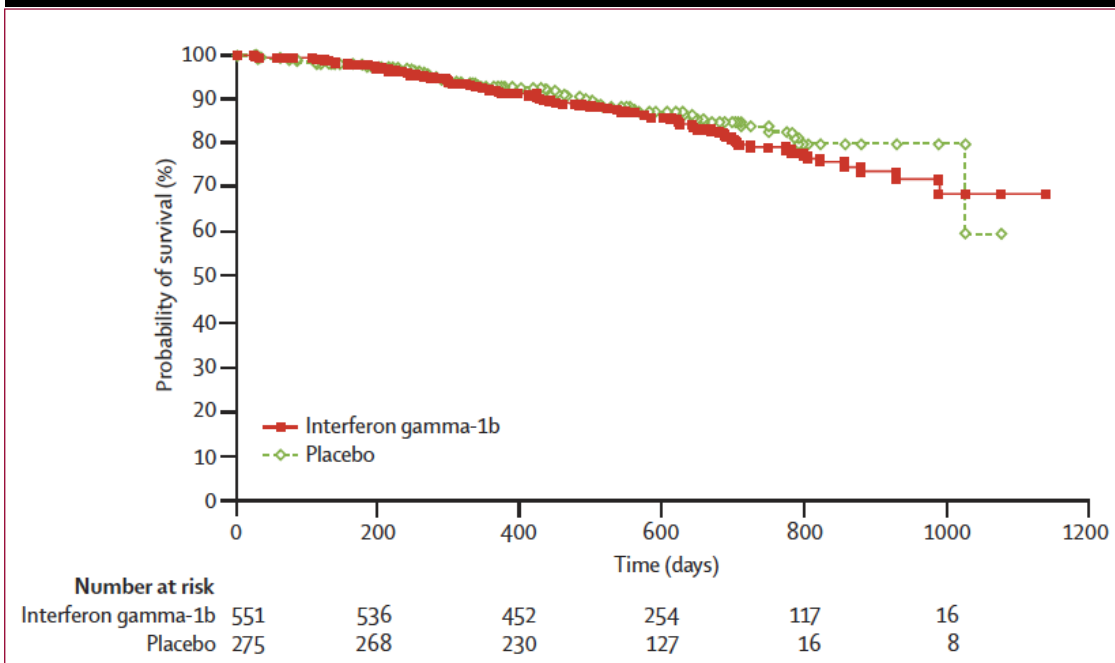
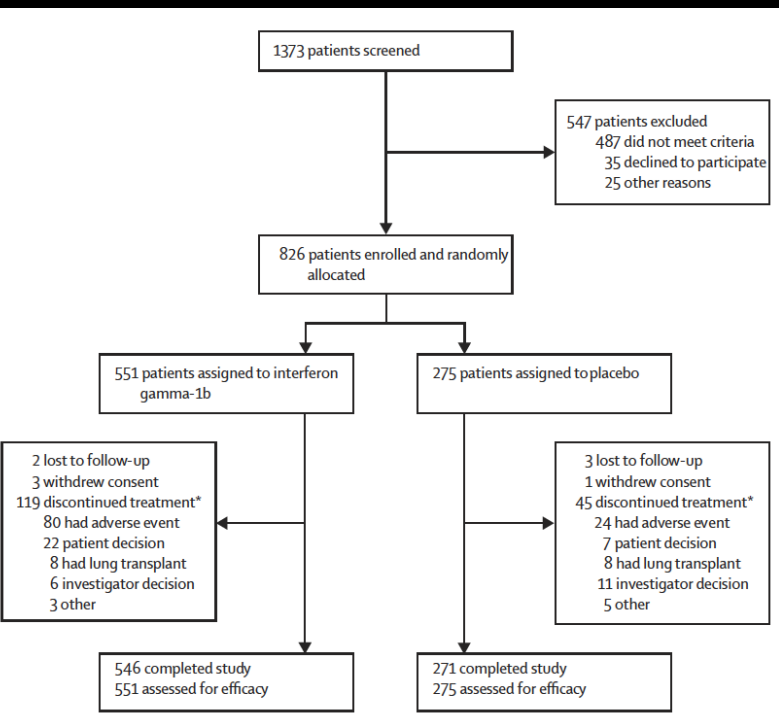
**11 essais
2861 patients**



Recommandations françaises

- Il est recommandé de:
 - à appliquer chez la majorité des patients
- Il est proposé de:
 - à appliquer chez une partie des patients
- Il est possible de:
 - à appliquer chez certains patients
- Il n'est pas recommandé de:
 - à ne pas appliquer chez la majorité des patients
- Il est recommandé de ne pas:
 - à ne pas appliquer

IFN γ , suite et... fin



King, Lancet 2009



Trithérapie et N-acétylcystéine (*PANTHER*)

- Trithérapie: Corticoïdes+Azathioprine+NAC

- Trithérapie vs NAC vs Placebo

- Arrêt prématuré du bras trithérapie (n=77)

- vs placebo (n=78)

décès → 10% vs 1%

hospitalisations → 30% vs 9%

El sévères → 31% vs 10%

Raghu, NEJM 2012

- NAC monothérapie: résultats en attente



Les essais négatifs



- Les anticoagulants
 - Warfarin vs placebo
- Inhibiteur des récepteurs de l'endothéline
 - Bosentan (*BUILD 1 et 3*)
 - Macitentan (*MUSIC*)
 - Ambrisentan (*ARTEMIS*)
- Etanercept (Enbrel)
- Imatinib (Gleevec)

Note, AJRCCM 2012

Raghu, AJRCCM 2008

Daniels, AJRCCM 2010

Jackson, Lung 2010

King, AJRCCM 2011



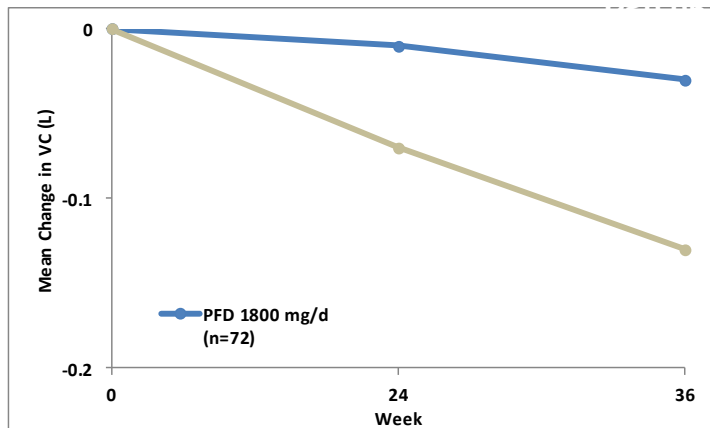
Pirfénidone

- Molécule de synthèse
- 5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone
- In vitro: régulation de l'activité du TGF β , et du TNF α
- In vivo (modèle animal): inhibition de la prolifération des fibroblastes et de la synthèse du collagène
- anti-fibrosant, anti-oxydant, anti-inflammatoire

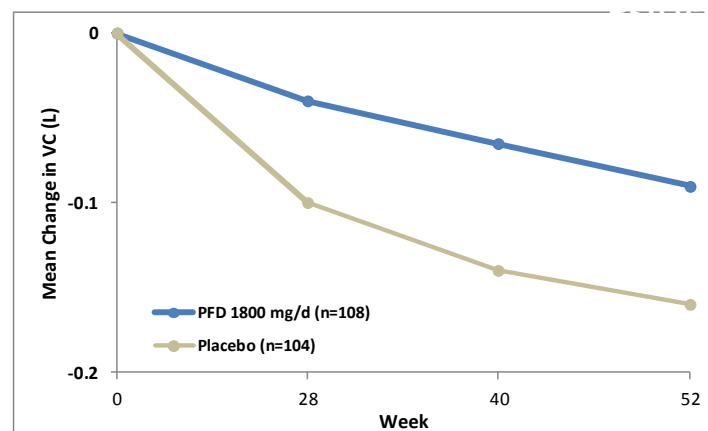


CV (F)

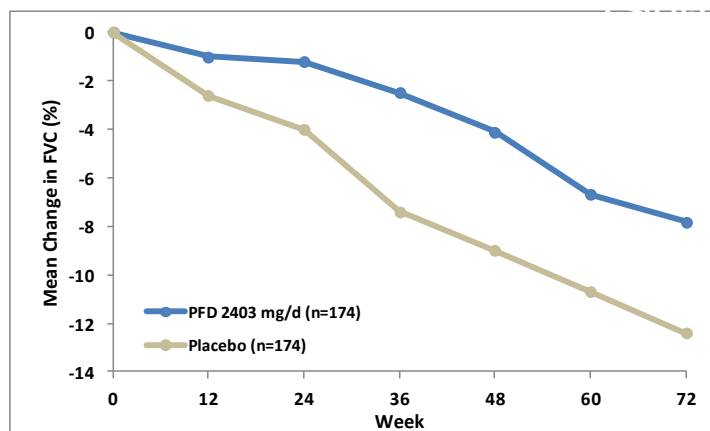
SP2



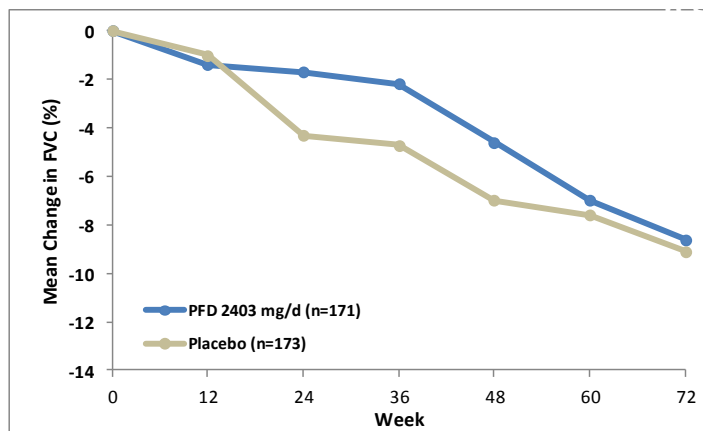
SP3



Study 004

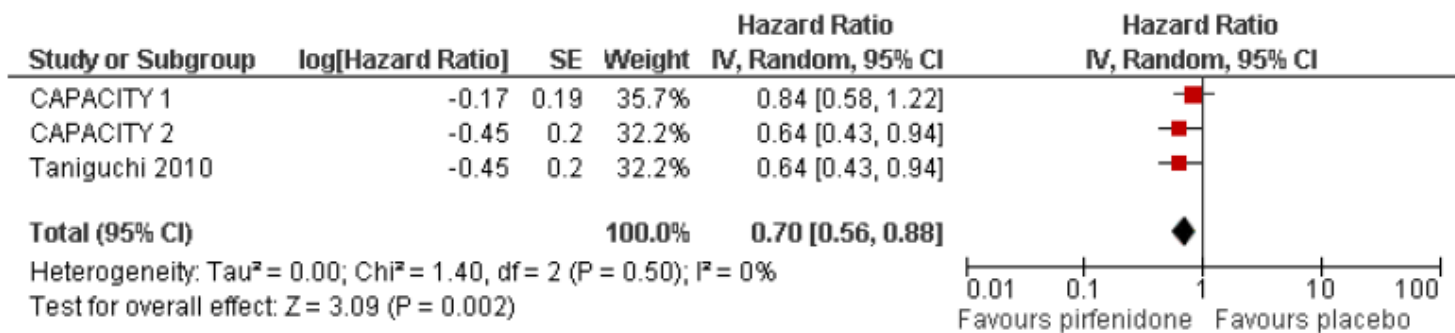


Study 006



1. Azuma, AJRCCM 2005 2. Taniguchi, ERJ 2010 3. Noble, Lancet 2011

Survie sans progression



Spagnola, Cochrane Library 2011

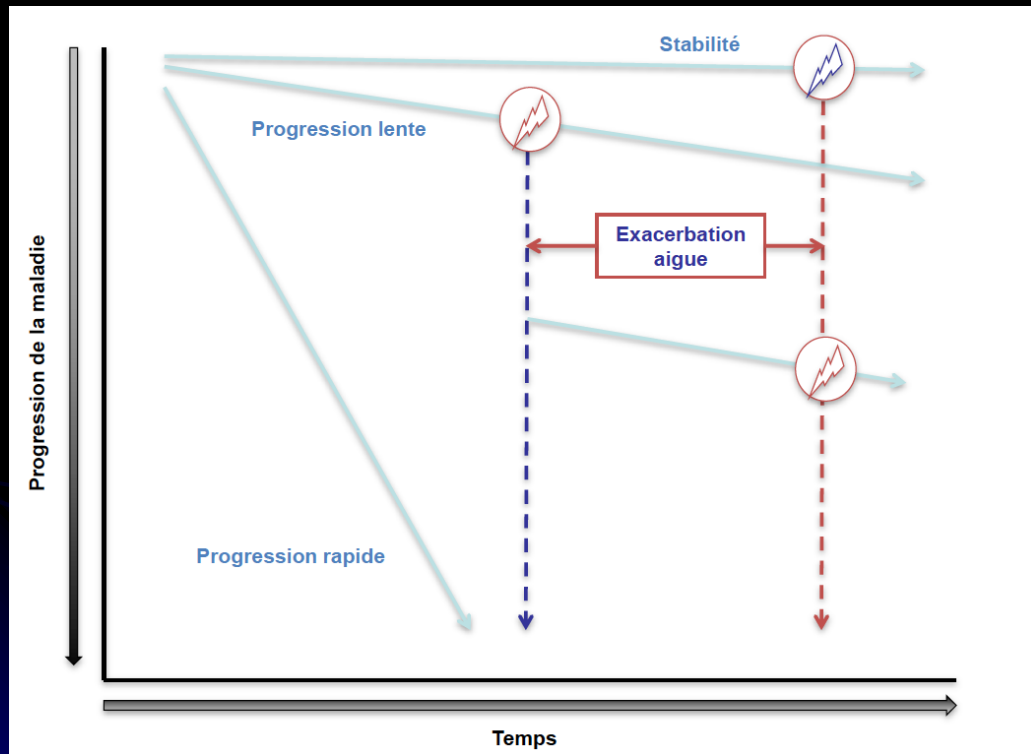
Pirfénidone



1. Prendre la pirfénidone au cours des repas, éviter les repas gras
2. Protection solaire
3. Surveillance du BH



Exacerbations aiguës de FPI



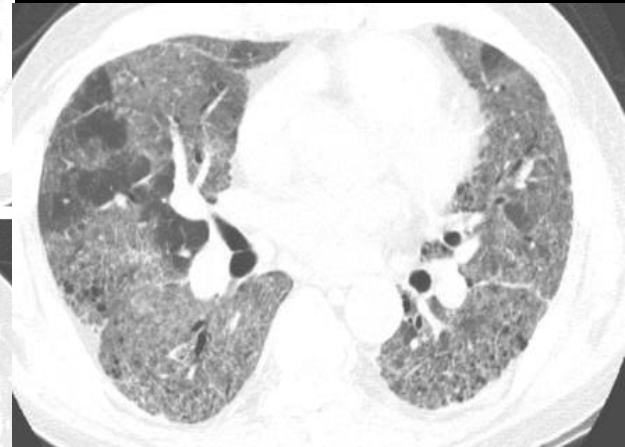
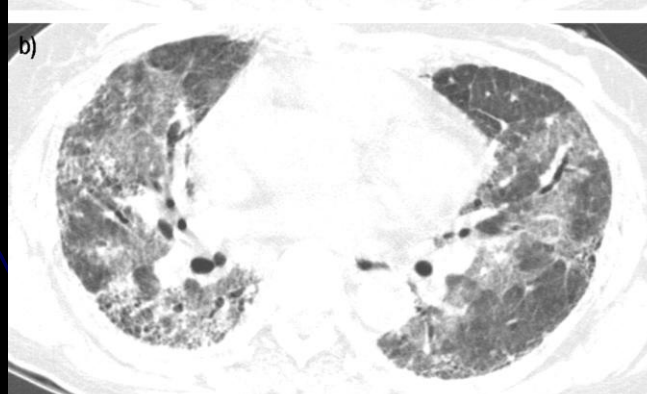
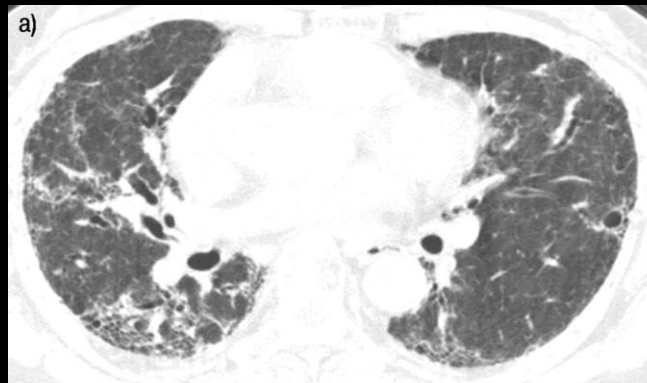
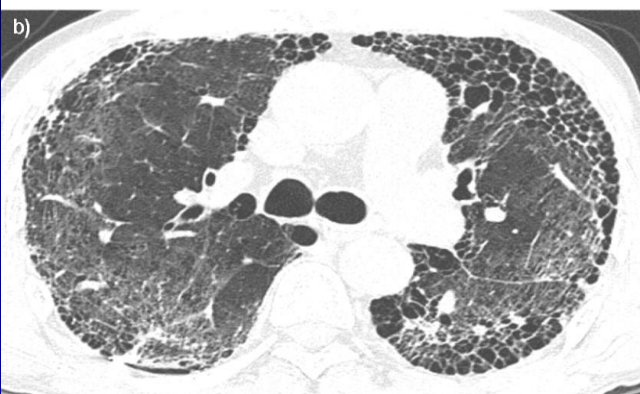
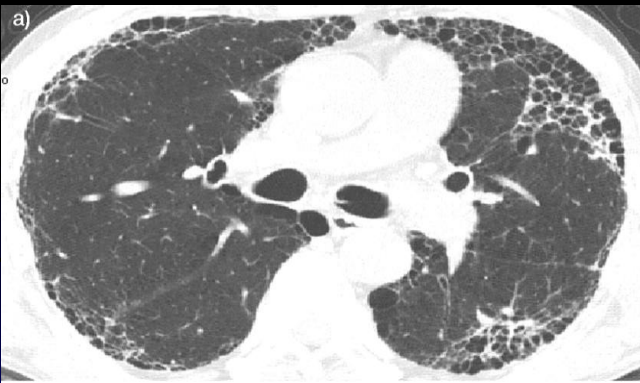
- Aggravation clinique aiguë et significative sans cause identifiée chez un patient souffrant d'une FPI

Critères Diagnostiques

- *Diagnostic de FPI, antérieur ou contemporain de l'épisode aigu*
- Aggravation ou apparition de la dyspnée dans les 30 derniers jours
- HRCT: nouvelles opacités *bilatérales* en VD et/ou condensations surajoutées aux lésions de FPI
- *Absence d'infection objectivée par l'aspiration trachéale ou le LBA*
- Exclusion d'une autre cause d'aggravation: OAP, EP, SDRA (sepsis, traumatisme, médicaments, transfusion,)
- *En cas de donnée manquante: « suspicion d'EA de FPI »*

Imagerie

- lésions de FPI
- VD et condensations surajoutés



Pronostic

- Mortalité par EA au cours de la FPI: 17 à 34%
- Mortalité à 1 mois: 59,5% (IC95 48,5-69,6)
- Facteurs pronostiques: imagerie, hématoxose, LDH, délai de mise en route du traitement

Traitement des EA

● Littérature

- Bolus de corticostéroïdes ≥ 500 mg/j, 3 jours de suite
- Corticothérapie plus faible dose
- Cyclophosphamide toujours associé à la corticothérapie
- Autres: immunosuppresseur n=5; Ciclosporine n=11...
- Aucune évidence

- Diagnostic rapide
- Corticothérapie à posologie élevée
- Cyclophosphamide



Traitements non pharmacologiques

- **Réhabilitation**



- Amélioration de la dyspnée et de la QdV et de la capacité physique (d-TM6)

- **Oxygénothérapie**



- Critères classiques
- Smin-TM6 < 88%

Kenn, Respiration 2013; Nishiyama, Resp Med 2013



Comorbidités ou complications

- **Reflux Gastro-Oesophagien (RGO)**
- **Hypertension Pulmonaire**
- **Syndrome d'apnée du sommeil**

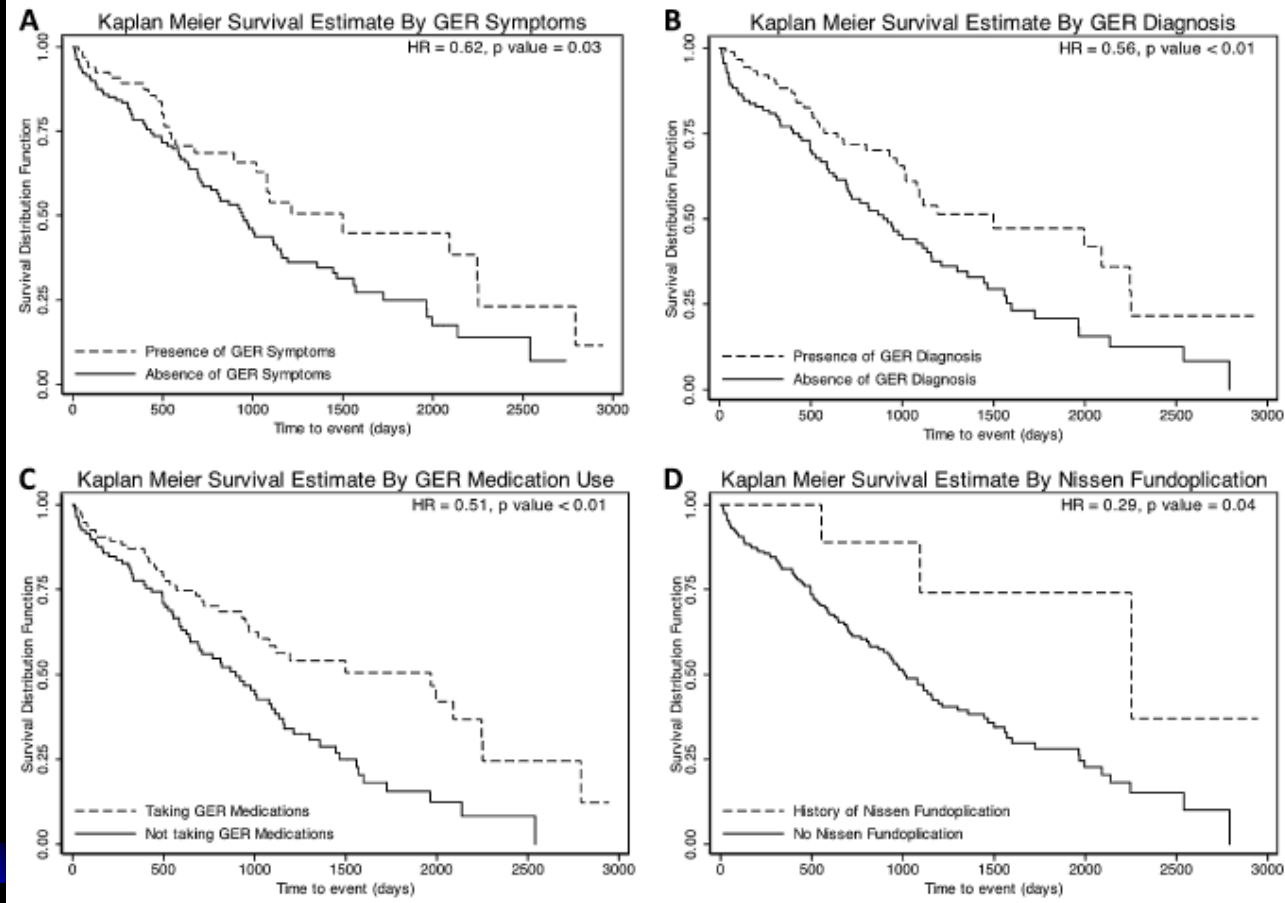
RGO

- Responsable de l'agression épithéliale?
- Prévalence:
 - pHmétrie: RGO distal 67 à 88%; RGO proximal 30 à 71% (sujet sain: 10 à 15% SF fréquent)
- Etudes rétrospectives
 - Fundoplicature 14 FPI en attente de transplantation vs 31 sans: diminution débit d'O₂ 3→2,5L/min vs 2→3L/min
 - *Linden, J Thorac Cardiovasc Surg 2006*
 - Traitement de 4 patients: stabilité à long terme (2 à 6 ans) *Raghu, Chest 2005*

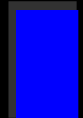
RGO

- **Rétrospective, 2 cohortes**
- **204 patients ayant une FPI**
- **Objectif: association entre les signes fonctionnels, le diagnostic ou le tt du RGO et la survie.**
 - **Signe fonctionnels de RGO: 34%**
 - **Diagnostic de RGO: 45%**
 - **Tt du RGO $\approx$ 50% (IPP: 86, antiH2: 12, Chir.: 11)**

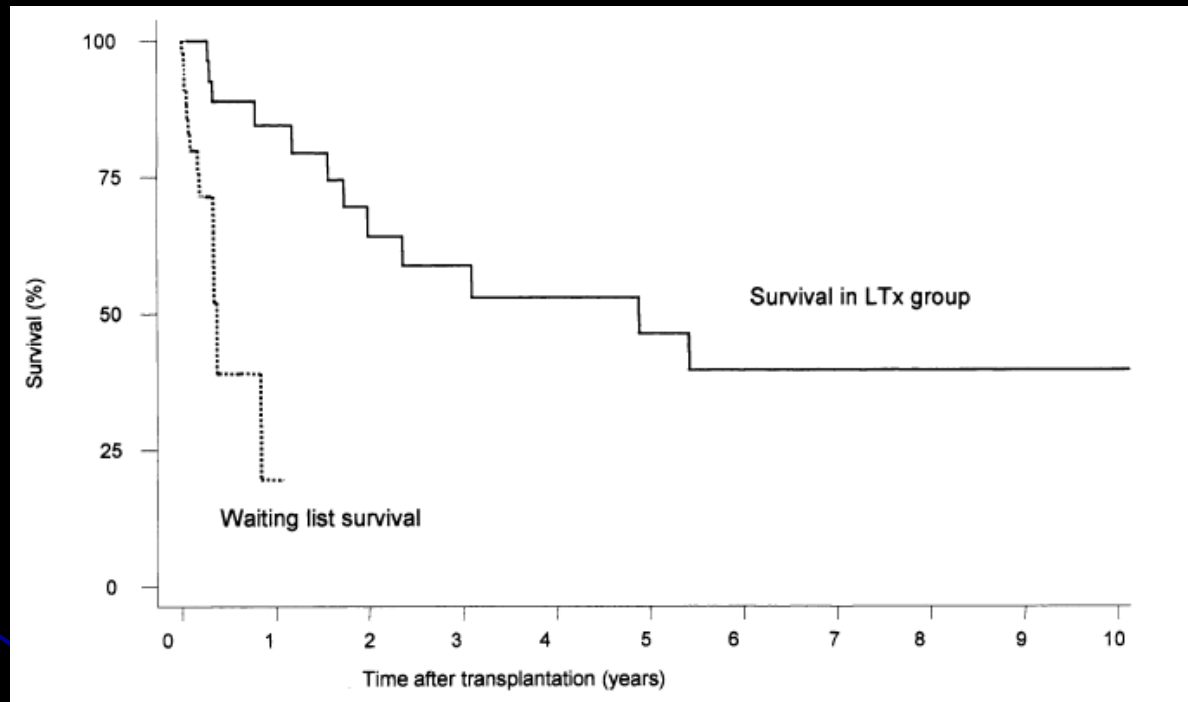
Lee, AJRCCM 2011



- **Multivariée: traitement du RGO, facteur indépendant**
- **Tt du RGO associé à un score TDM moindre**



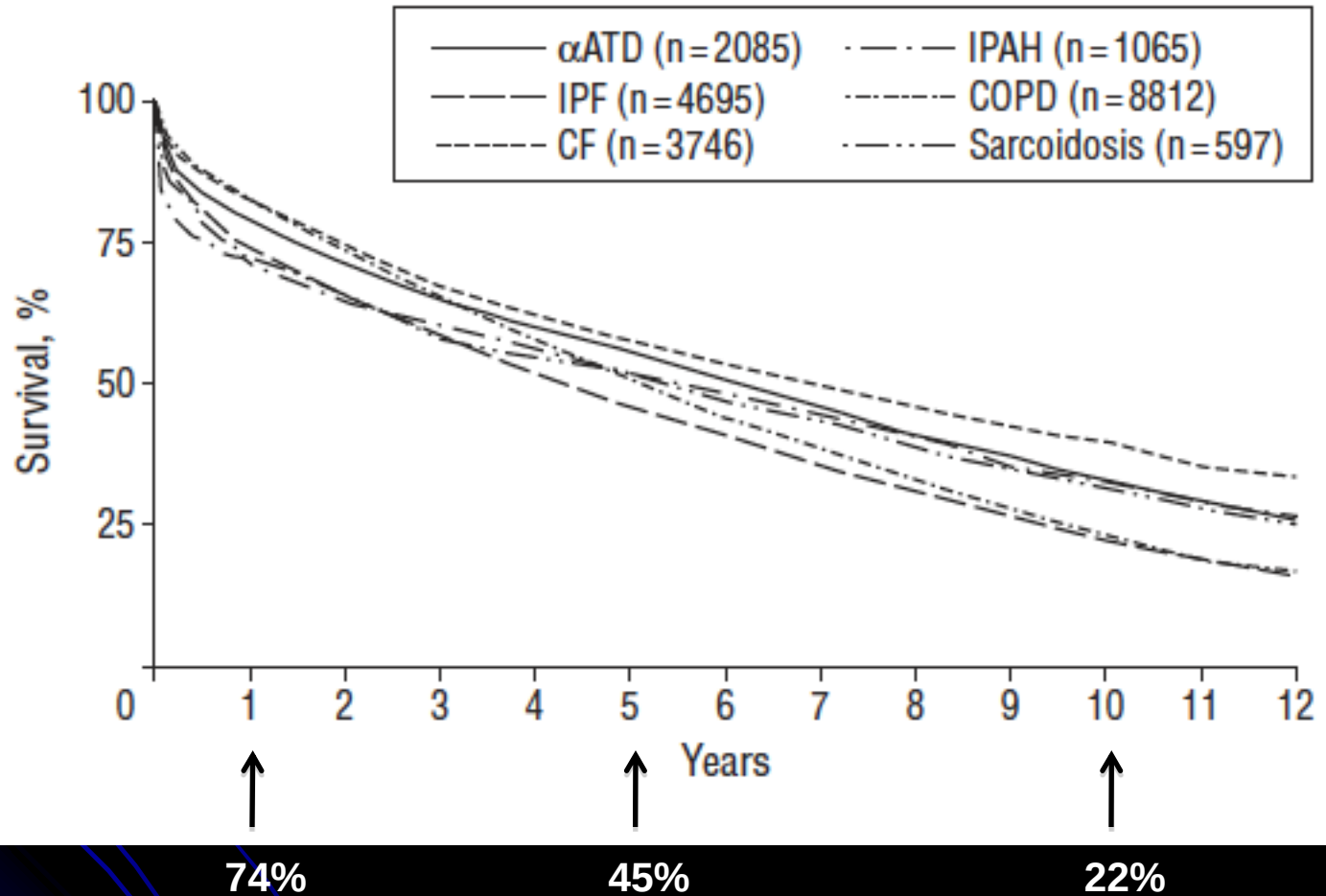
Transplantation et FPI



- Diminution de 75% du risque de décès

Thabut, J Thorac Cardiovasc Surg, 2003

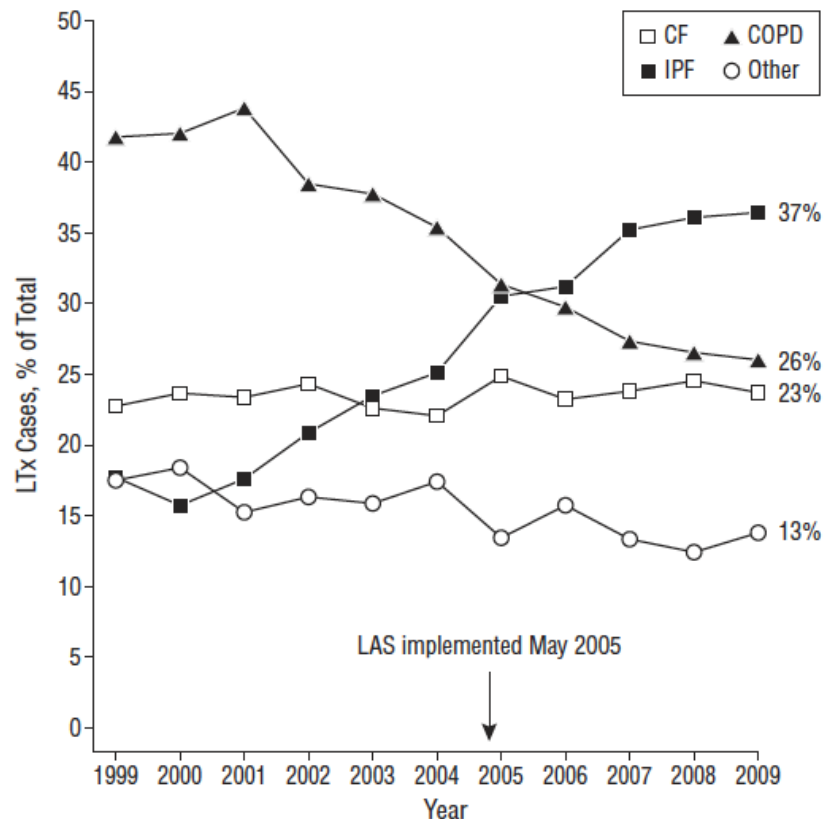
Pronostic de la transplantation



George, Arch Surg 2011

- **Indications**

- **Avantage de survie/traitement médical**
- **Survie < 2ans**
- **QdV très médiocre**



LAS = Lung Allocation

Score: prise en compte de la sévérité de la maladie et du bénéfice attendu de la transplantation

- **Quand réaliser le bilan**

- **Dés que le diagnostic est posé si < 65 ans**



En résumé...

- Pirfénidone
 - Bilan pré-transplantation si < 65 ans
 - O₂
 - Réhabilitation
 - Traitement du RGO
 - Tt des EA par corticoïdes à posologie élevée
 - Tt des EA par cyclophosphamide
 - NAC en monothérapie
- 