DES Pneumologie IDF 7 Octobre 2016 : Pneumopathies interstitielles diffuses

Classification et épidémiologie des PIDC

Boris Duchemann, Pneumologie, HUPSSD, Paris 13

Plan

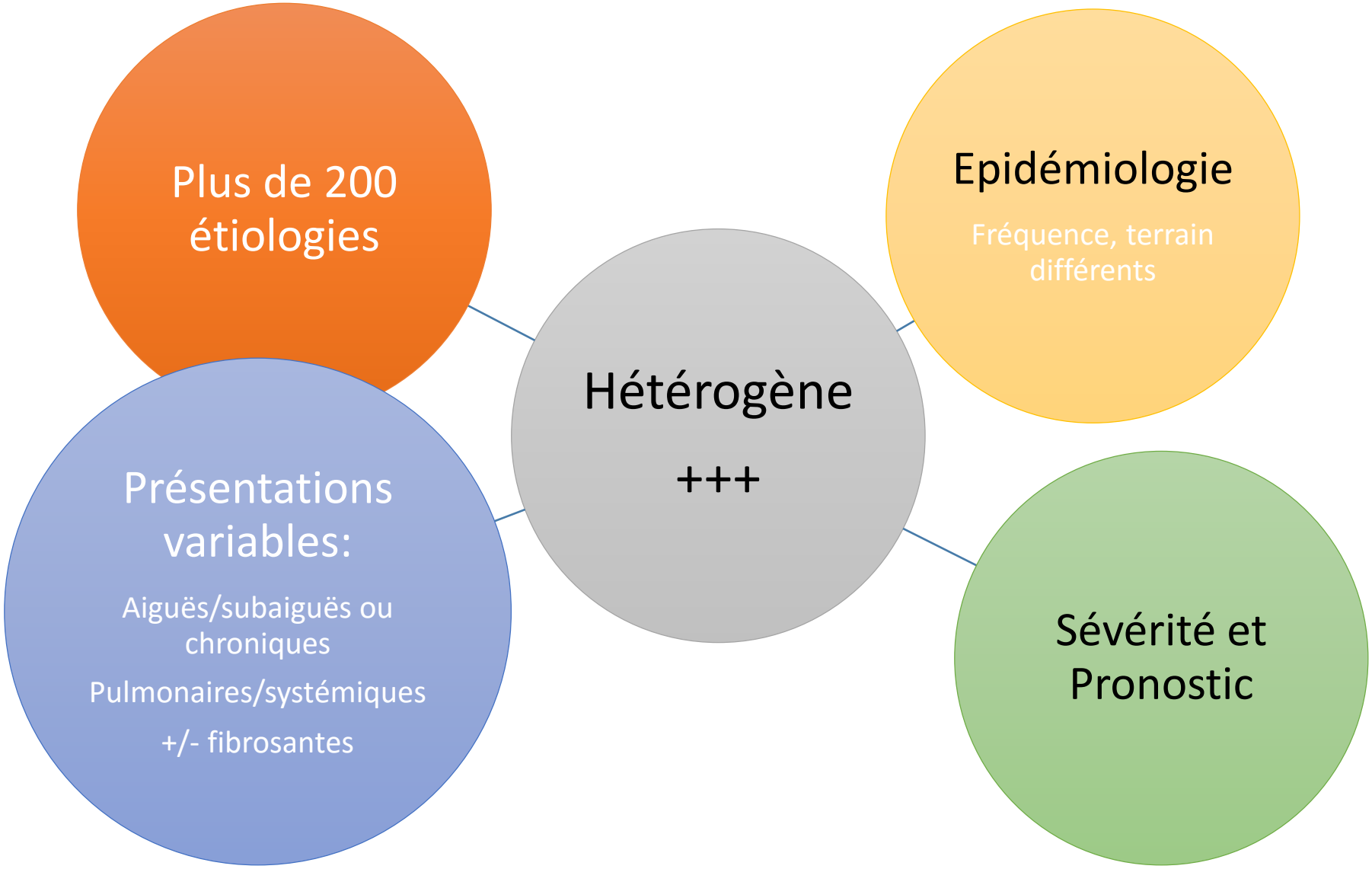
- Définition
- Classification
  - Historique et principaux groupes
  - Description clinique
- Epidémiologie
  - Données de la littérature et de l'étude PID93
  - Facteur de risque généraux

Définition :

- Définition histopathologique *versus* radiologique

Histologique	Radiologique
* Infiltration diffuse de l'interstitium pulmonaire - tissu conjonctif de soutien du poumon - espaces aériens distaux (alvéoles et bronchioles) - des petits vaisseaux et lymphatiques * Par des lésions : - Soit cellulaires: inflammatoires ou tumorales - Soit non cellulaires: fibreuses, œdémateuses ou substance anormale	* Infiltration radiologique diffuse - Distribution et pattern variés (scanner+++) (Cf PYB)

Définition :


Plus de 200 étiologies
Epidémiologie
Fréquence, terrain différents
Hétérogène
+++
Présentations variables:
Aiguës/subaiguës ou chroniques
Pulmonaires/systémiques
+/- fibrosantes
Sévérité et Pronostic

Plan

- Définition
- Classification
  - Historique et principaux groupes
  - Description clinique

- Epidémiologie
  - Données de la littérature et de l’étude PID93
  - Facteur de risque généraux

Pneumopathies Interstitielles Diffuses

- PID de cause connue
- Pneumopathies Interstitielles Idiopathiques
- Granulomatoses: sarcoïdose
- PID particulières: HPCL, LAM, LPA, PCE…

ATS/ERS consensus Am J Respir Crit Care Med 2002

Pneumopathies Interstitielles Diffuses

- PID de cause connue
- Pneumopathies Interstitielles Idiopathiques
- **Granulomatoses: sarcoïdose**
  - Diagnostic : Pr Israel Biet
  - Traitement : Dr Bouvry
- **PID particulières: HPCL, LAM, LPA, PCE**
  - Pr Tazi

ATS/ERS consensus Am J Respir Crit Care Med 2002

Pneumopathies Interstitielles Diffuses

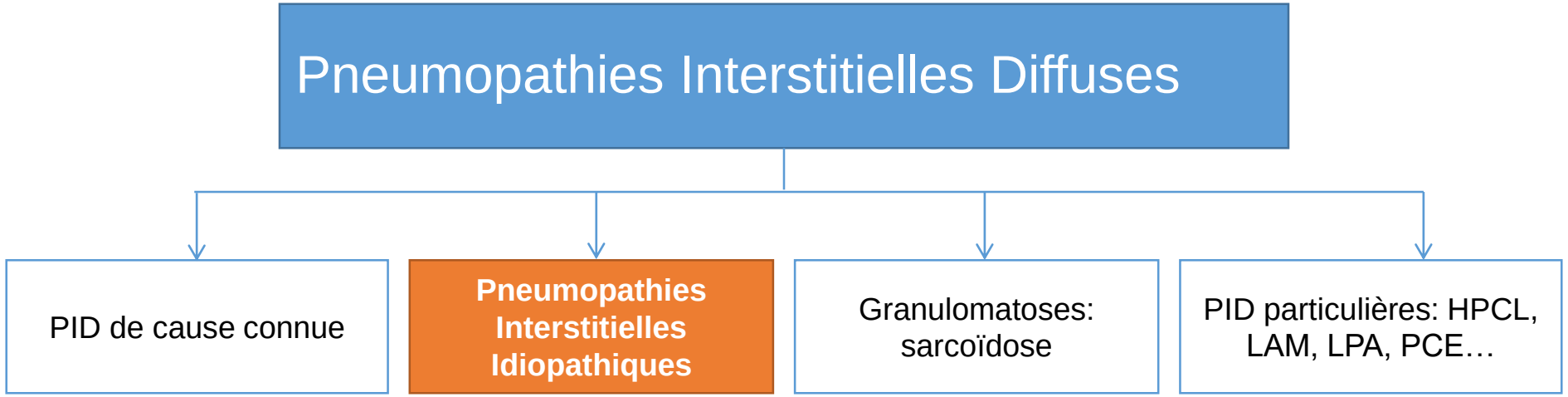
- **PID de cause connue**
- Pneumopathies Interstitielles Idiopathiques
- Granulomatoses: sarcoïdose
- PID particulières: HPCL, LAM, LPA, PCE…

ATS/ERS consensus Am J Respir Crit Care Med 2002

Pneumopathies Interstitielles Diffuses

- **PID de cause connue**
  - Connectivites vascularites
  - Pneumoconioses
  - Médicaments
  - Pneumopathie d'hypersensibilité
  - Radiation
  - Autres
- Pneumopathies Interstitielles Idiopathiques
- Granulomatoses: sarcoïdose
- PID particulières: HPCL, LAM, LPA, PCE…

ATS/ERS consensus Am J Respir Crit Care Med 2002



ATS/ERS consensus Am J Respir Crit Care Med 2002

Historique classification PII

Avant 2002

2002 PII

Update PII
2013

American Thoracic Society

American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JUNE 2001 AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, JUNE 2001

Pneumopathies Interstitielles Diffuses

- PID de cause connue: médicament, exposition, connectivite/vascularite
- **PII**
- Granulomatoses: sarcoïdose
- PID particulières: HPCL, LAM, LPA, PCE…

Tableau histologique	Diagnostic clinico-radio-histologique
Pneumopathie Interstitielle Commune	**Fibrose Pulmonaire Idiopathique**
Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique	Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (provisoire)
Pneumopathie Organisée	Pneumopathie Organisée Cryptogénique
Dommage Alvéolaire Diffus	Pneumopathie Interstitielle Aiguë
Bronchiolite Respiratoire	Bronchiolite Respiratoire avec Pneumopathie Interstitielle Diffuse
Pneumopathie Interstitielle Desquamative	Pneumopathie Interstitielle Desquamative
Pneumopathie Interstitielle Lymphoïde	Pneumopathie Interstitielle Lymphoïde

ATS/ERS consensus *Am J Respir Crit Care Med* 2002

Historique classification PII

Avant 2002

2002 PII

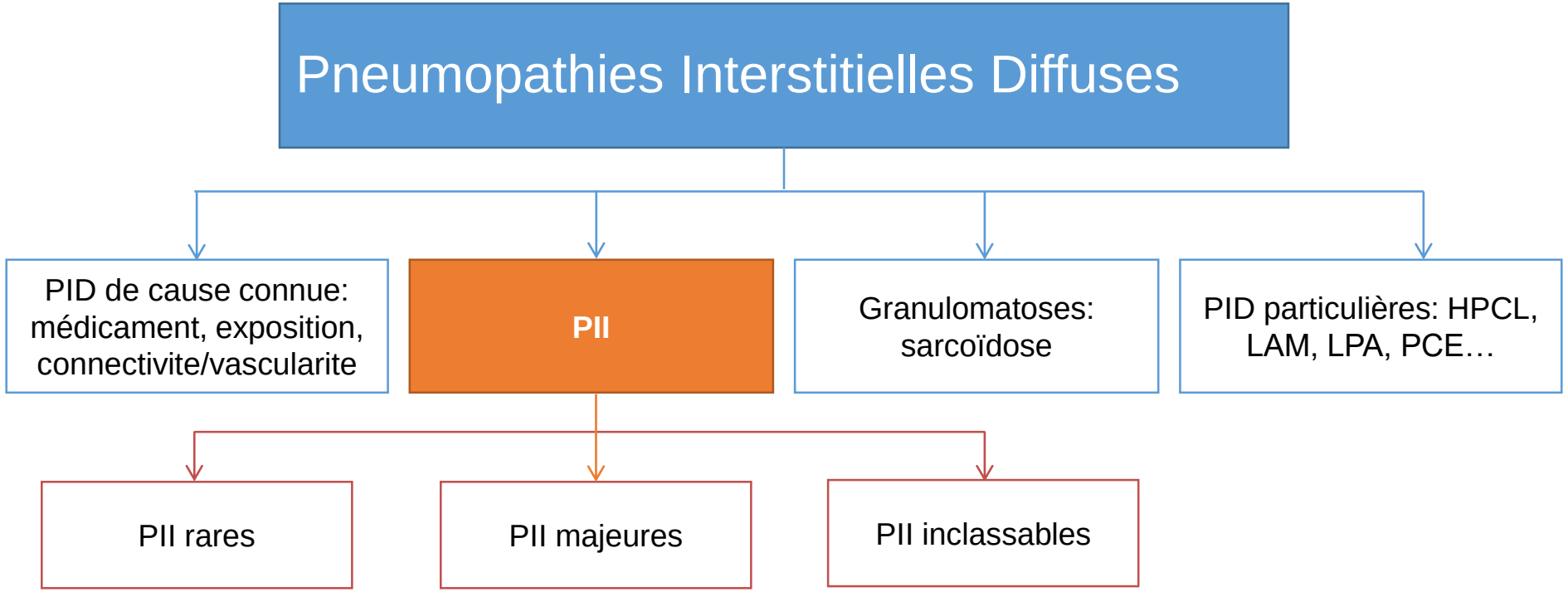
Update PII
2013

An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias

William D. Travis, Ulrich Costabel, David M. Hansell, Talmadge E. King, Jr., David A. Lynch, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Jay H. Ryu, Moisés Selman, Athol U. Wells, Jurgen Behr, Demosthenes Bouros, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Harold R. Collard, Carlos Robalo Cordeiro, Vincent Cottin, Bruno Crestani, Marjolein Drent, Rosalind F. Dudden, Jim Egan, Kevin Flaherty, Cory Hogaboam, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Masanori Kitaichi, James Loyd, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, Shandra Protzko, Ganesh Raghu, Luca Richeldi, Nicola Sverzellati, Jeffrey Swigris, and Dominique Valeyre; on behalf of the ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias

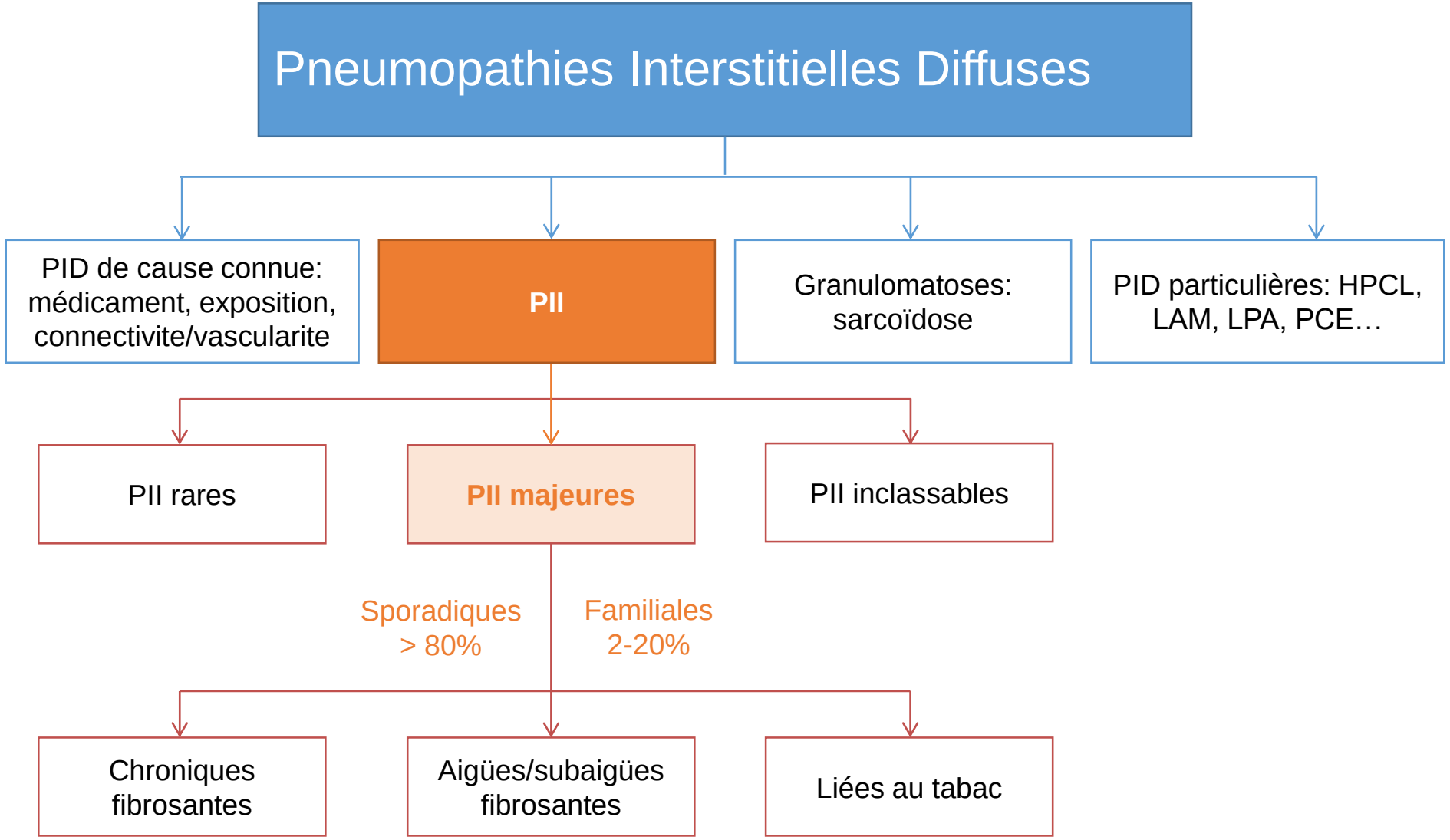
THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JUNE 2013, AND BY THE ERS STEERING COMMITTEE, MARCH 2013

ATS/ERS consensus Am J Respir Crit Care Med 2013

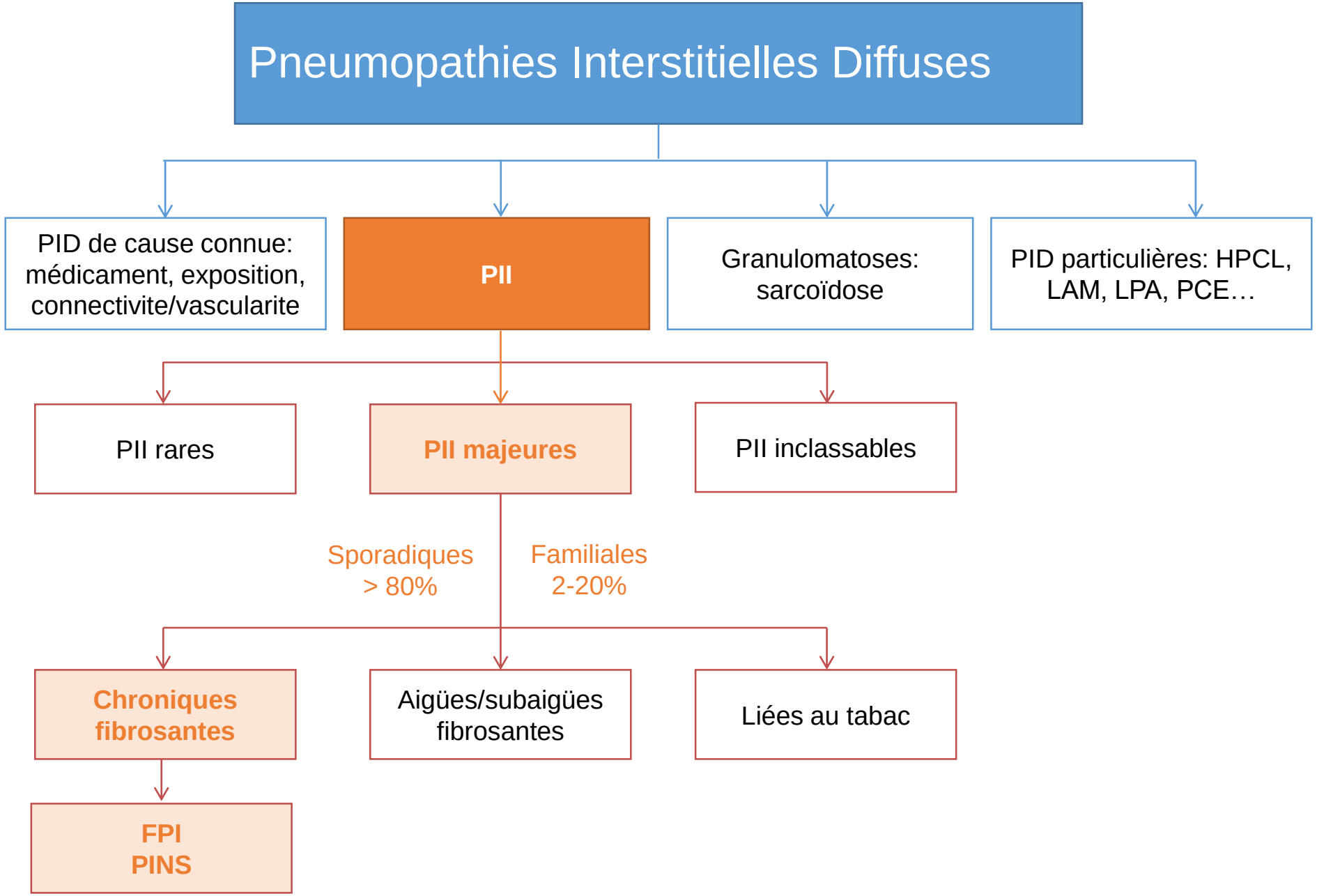


- Définit 3 grands cadres
- Conforte les grandes innovations de 2002, notamment l'approche diagnostique dynamique avec discussion multi-disciplinaire
- Renforce la possibilité de diagnostic sans recourir à la BPC
- Propose une classification pragmatique

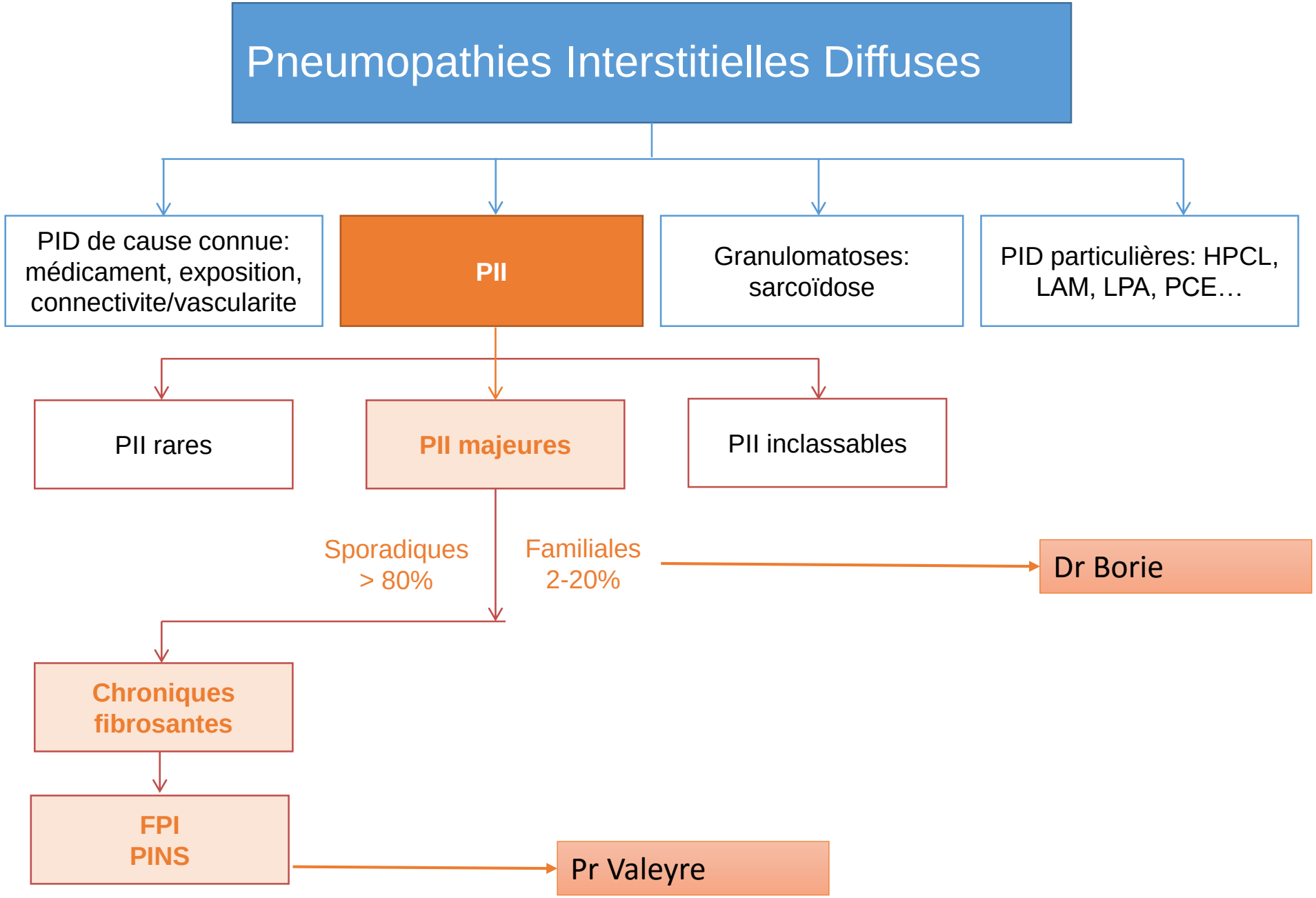
ATS/ERS statement update. AJRCCM 2013



ATS/ERS statement update. AJRCCM 2013

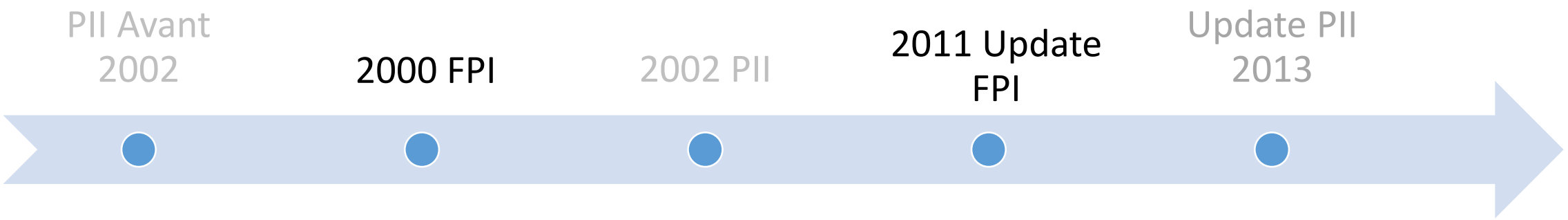


ATS/ERS statement update. AJRCCM 2013



ATS/ERS statement update. AJRCCM 2013

Historique classification FPI



American Thoracic Society

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

American Thoracic Society Documents

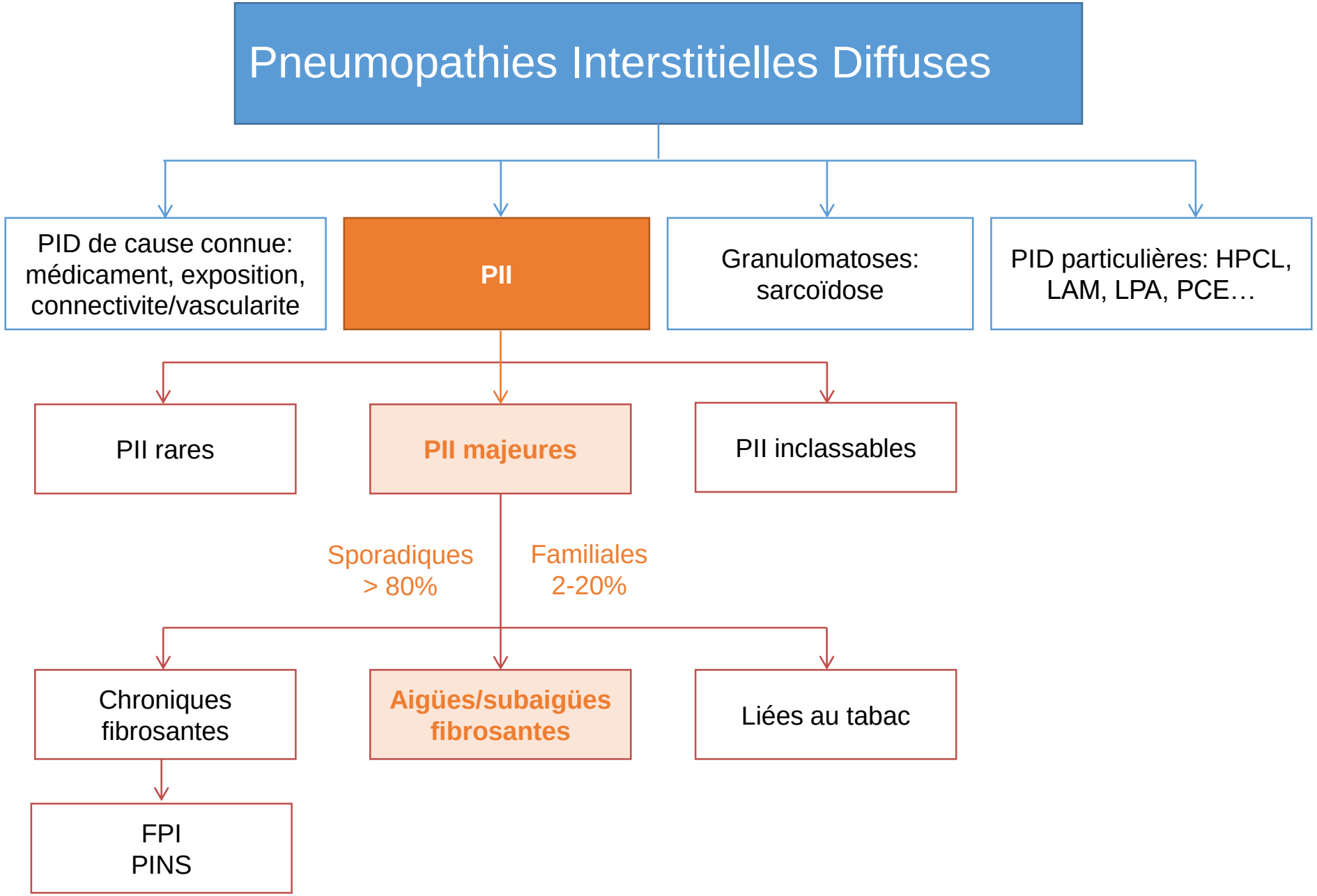
An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management

Diagnostic de FPI: ATS/ERS/JRS/ALAT 2011

- Exclusion des autres causes de PID: toxicité médicamenteuse, exposition environnementale/professionnelle et connectivite/vascularite
- Soit un aspect de PIC typique sur la TDM (BPC non obligatoire)
- Soit une combinaisons spécifiques de la probabilité diagnostique de la TDM et de de la probabilité diagnostique de l'histologie en cas de BPC

- LBA ou BTB non nécessaire systématiquement, mais laissés à l'appréciation du clinicien
- Discussion multidisciplinaire entre experts pneumologues, radiologues et anatomo-pathologistes

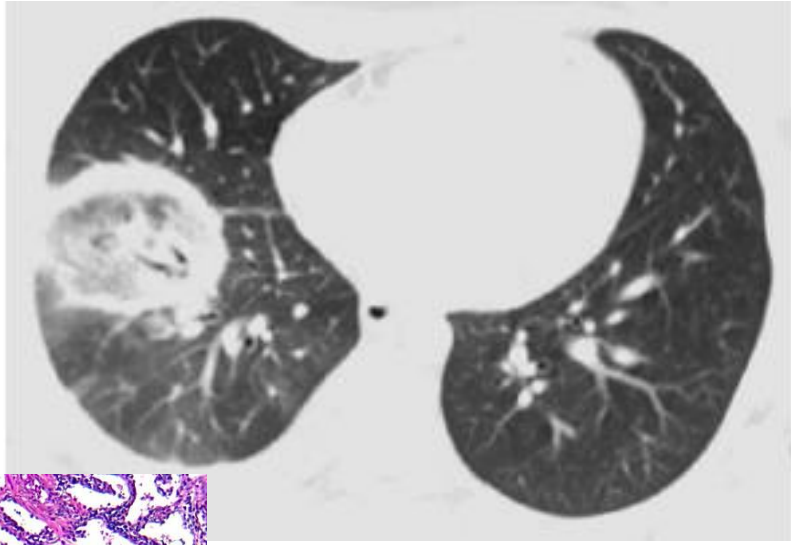
ATS/ERS/JRS/ALAT 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2011
Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la FPI. *Rev Mal Respir* 2013

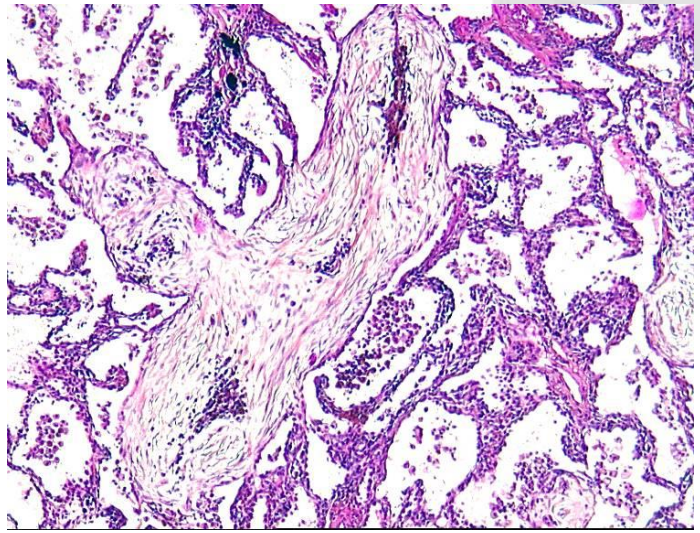


ATS/ERS statement update. AJRCCM 2013

?

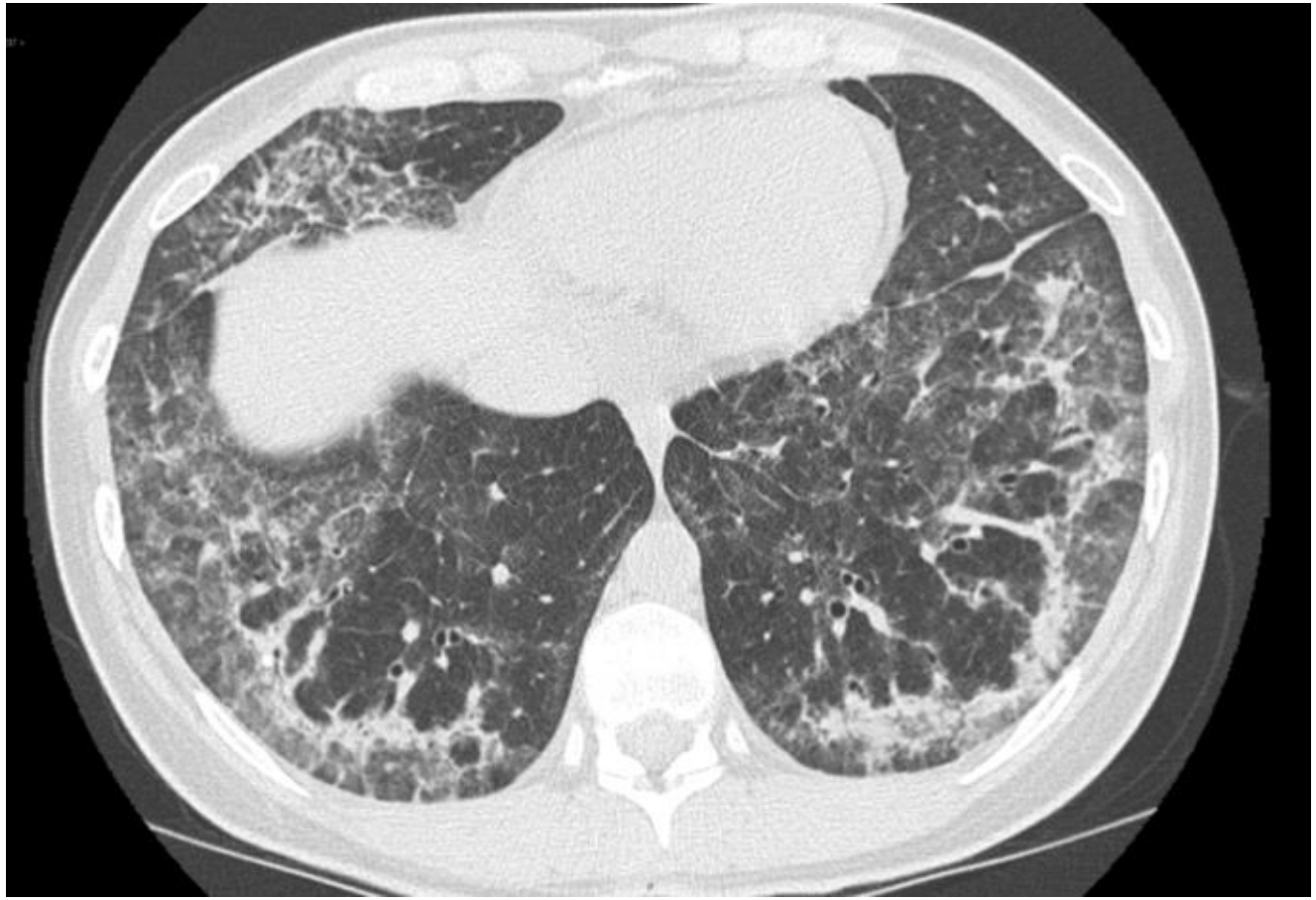
- Femme, 50 ans, non fumeuse
- Toux fébrile subaiguë avec perte de 2kg
- RXT itérative : opacité alvéolaire migratrices
- Scanner : signe du halo inversé
- LBA : formule panachée
- PTT : tissu de granulation (fibroblastes, de myofibroblastes) et de tissu conjonctif lâche dans la lumière des alvéoles





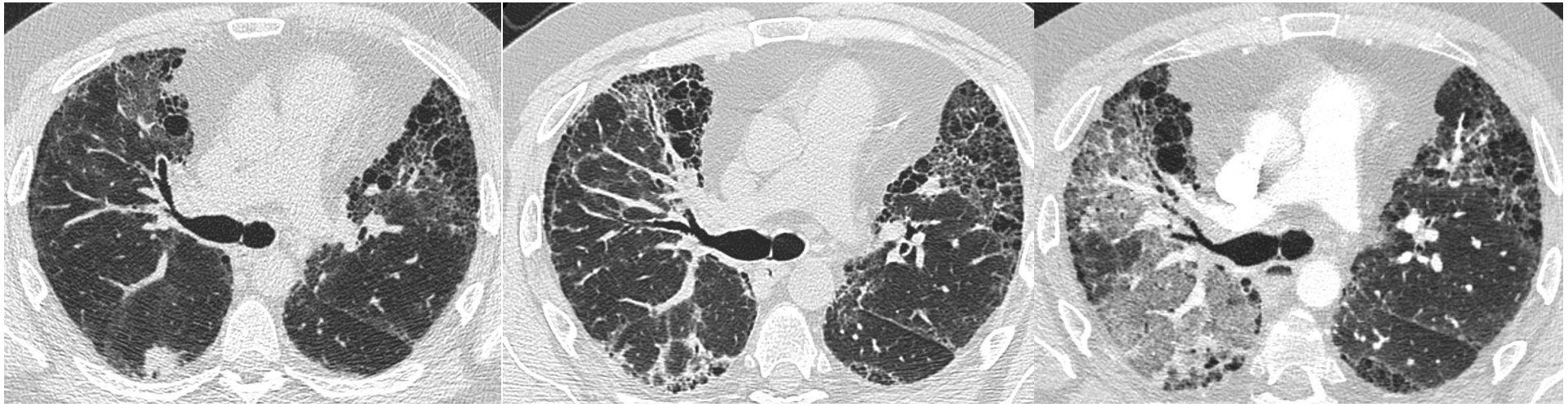
Pneumopathie Organisée Cryptogénique

- Diagnostic histologique+++
- TDM évocateur:
  - Opacités alvéolaires périphériques et migratrices
  - Opacités en bandes
  - Aspect en VD prédominant, central (halo inversé)
  - 10-30% pleurésie minime uni- ou bilatérale
- LBA: formule panachée, lymphocytose (> 25% des cellules), d'une neutrophilie (> 5%) et d'une éosinophilie (> 2%). rapport CD4/CD8 est fréquemment abaissé
- Ecarter une cause +++
- Evolution: résolution sous CT, poussées, formes fibrosantes



Marchiori, Lung 2012

Pneumopathie Interstitielle Aigue (PIA) et Exacerbation Aigue (EA) de PII



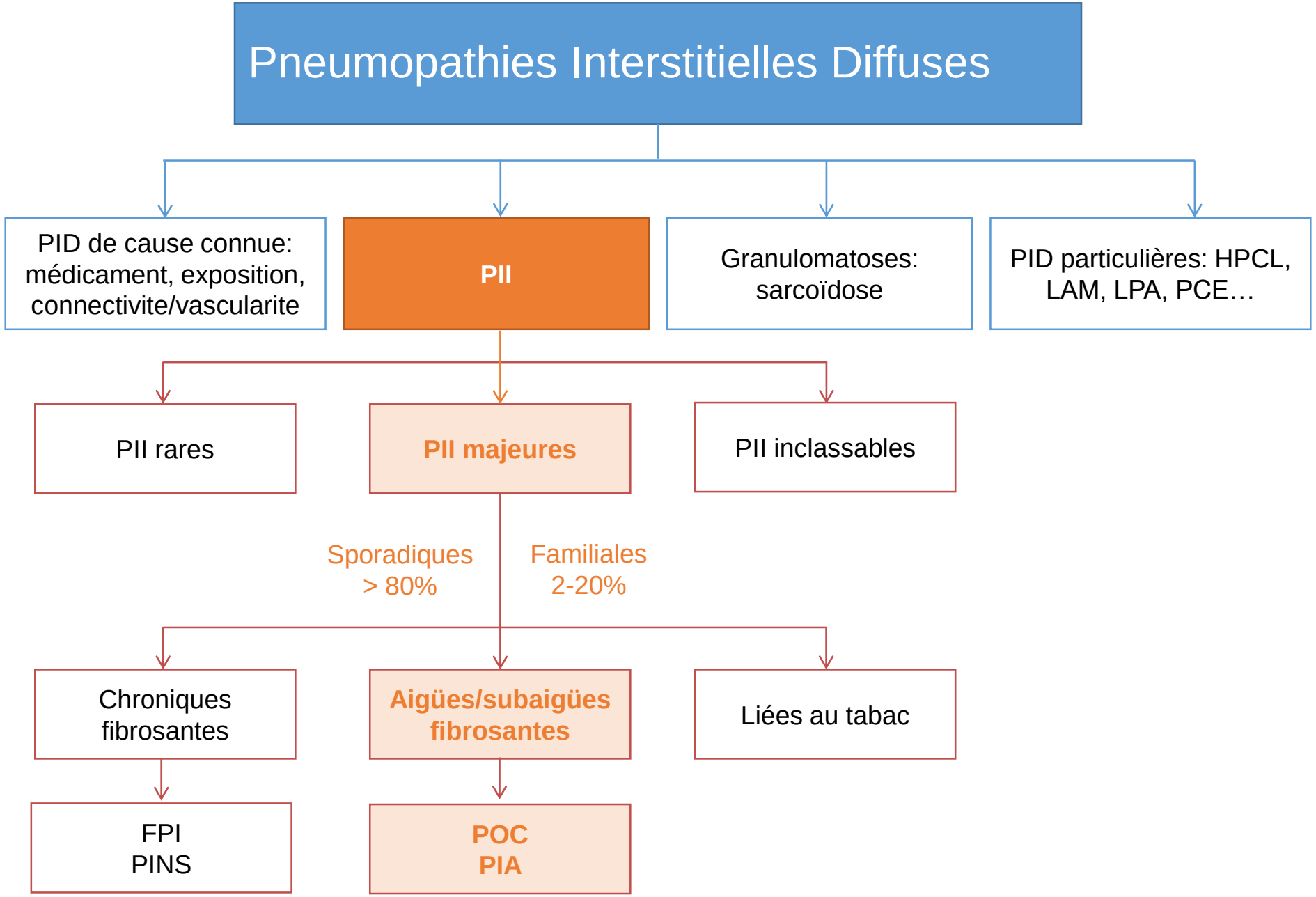
Pulmonary Perspective

Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

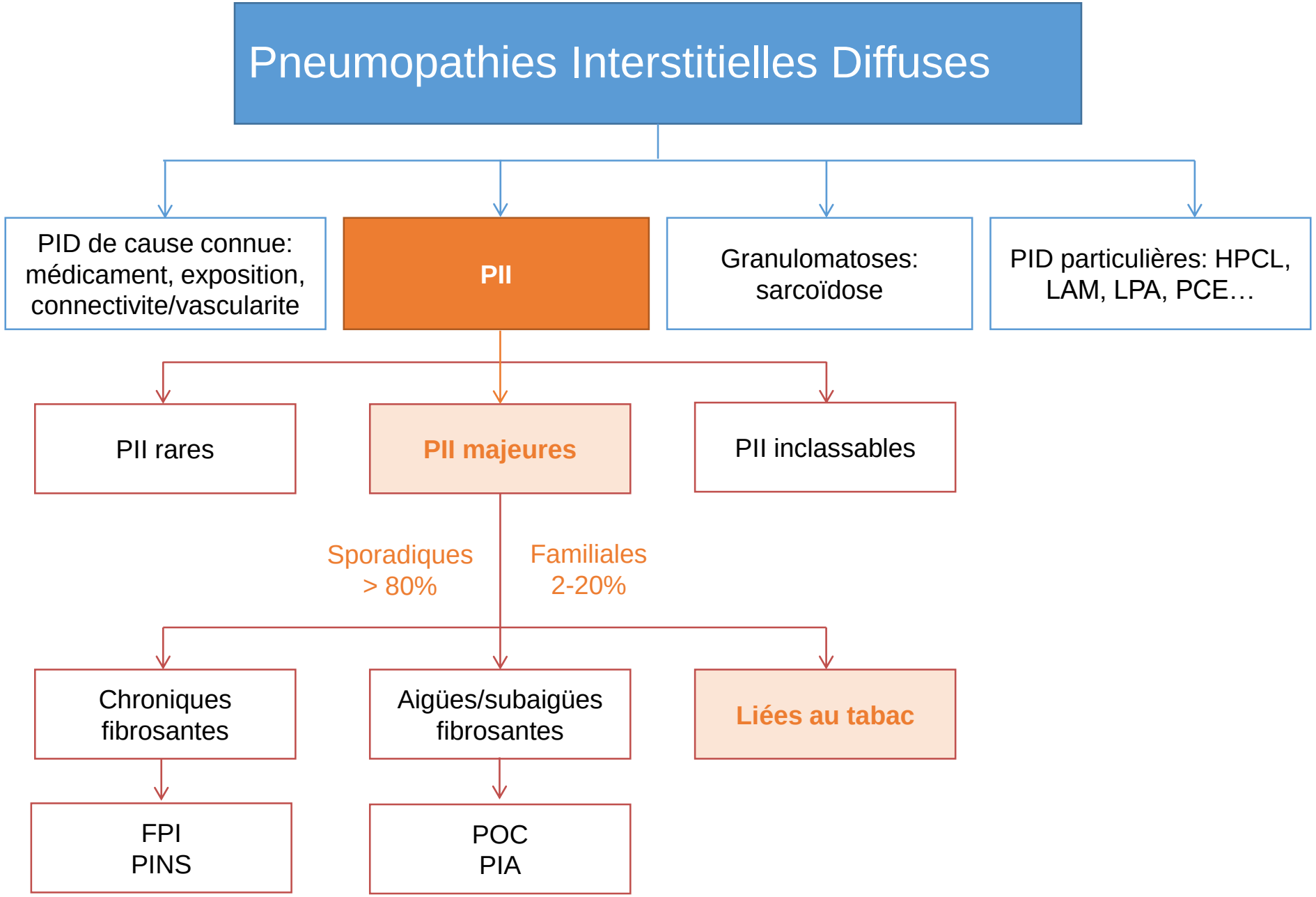
Harold R. Collard[1], Bethany B. Moore[2], Kevin R. Flaherty[2], Kevin K. Brown[3], Robert J. Kaner[4], Talmadge E. King, Jr.[1], Joseph A. Lasky[5], James E. Loyd[6], Imre Noth[7], Mitchell A. Olman[8], Ganesh Raghu[9], Jesse Roman[10], Jay H. Ryu[11], David A. Zisman[12], Gary W. Hunninghake[13], Thomas V. Colby[14], Jim J. Egan[15], David M. Hansell[16], Takeshi Johkoh[17], Naftali Kaminski[18], Dong Soon Kim[19], Yasuhiro Kondoh[20], David A. Lynch[21], Joachim Müller-Quernheim[22], Jeffrey L. Myers[23], Andrew G. Nicholson[24], Moisés Selman[25], Galen B. Toews[2], Athol U. Wells[26], and Fernando J. Martinez[2], with the Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 176 2007

➔ JM Naccache



ATS/ERS statement update. *AJRCCM* 2013



ATS/ERS statement update. *AJRCCM* 2013

?

- Homme, 52 ans, fumeur actif
- Toux sèche à l'effort, avec discrète douleur thoracique
- TDM :
- EFR trouble de la diffusion au premier plan
- LBA: alvéolite à macrophage pigmenté

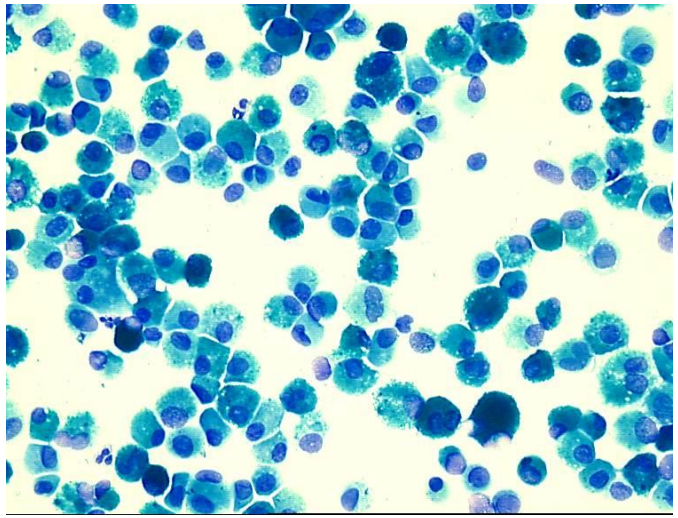
Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)

- Fumeurs actifs, rarement non fumeurs (enfant, mutations surfactant)
- > 40-50 ans; 2H:1F
- TDM:
  - Plages de VD, Micronodules centro-lobulaires, Kystes à paroi fine
- LBA: alvéolite macrophagique pigmenté, + sidérophages, PNE
- Histologie : remplissage des espaces alvéolaires par des macrophages pigmentés *sans desquamation épithéliale*, atteinte interstitielle minime
- Evolution:
  - Régression inconstante après arrêt du tabac
  - Rarement fibrosante
  - Plutôt emphysème, kystes

Godbert B and al European Respiratory Review 2013

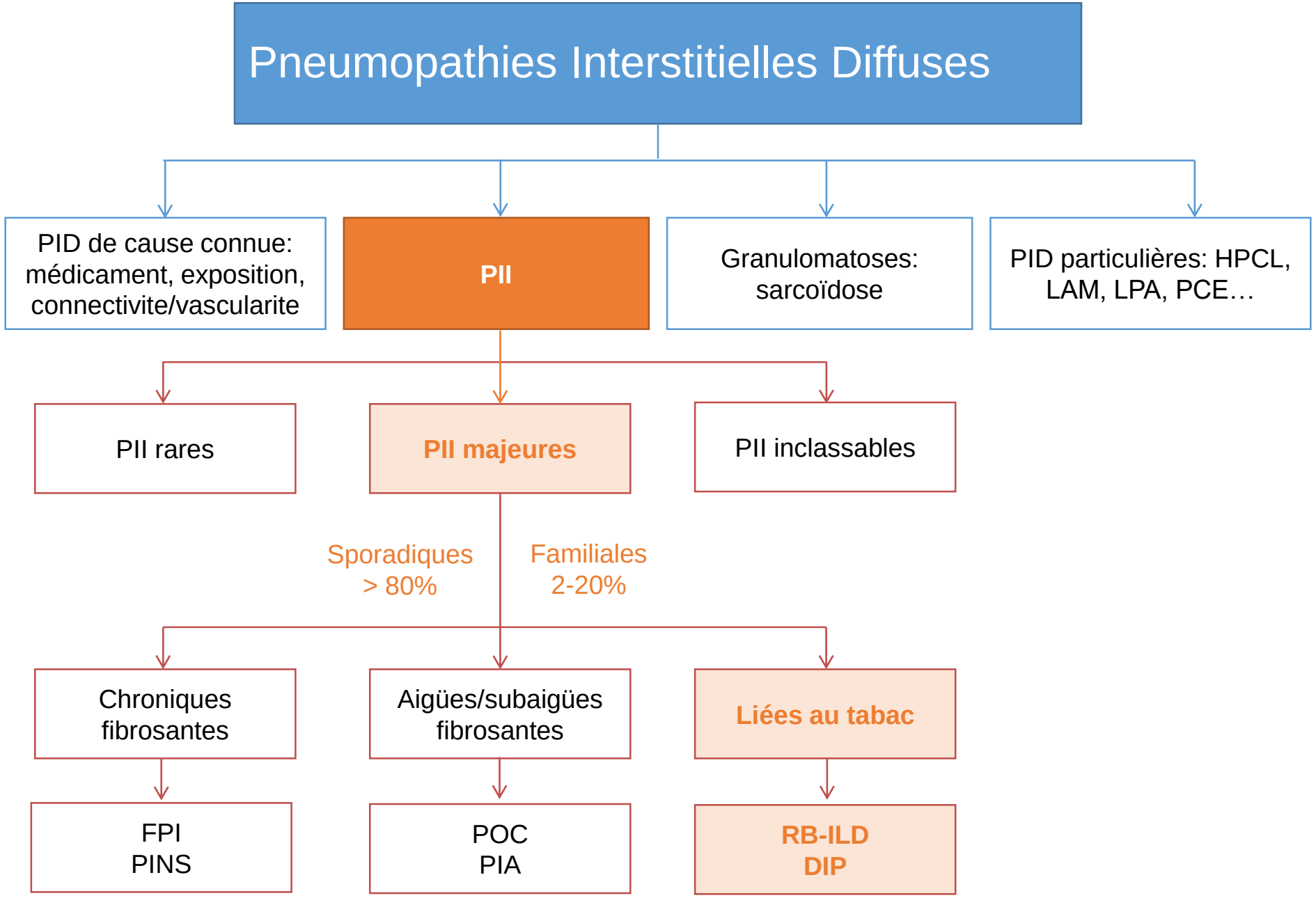
Bronchiolite Respiratoire avec PID

- Fumeurs actifs
- TDM: micronodules centro-lobulaires, VD
- LBA: cellularité très élevée avec alvéolite à macrophages (pigmentés)
- Diagnostic non invasif possible si tableau évocateur +++

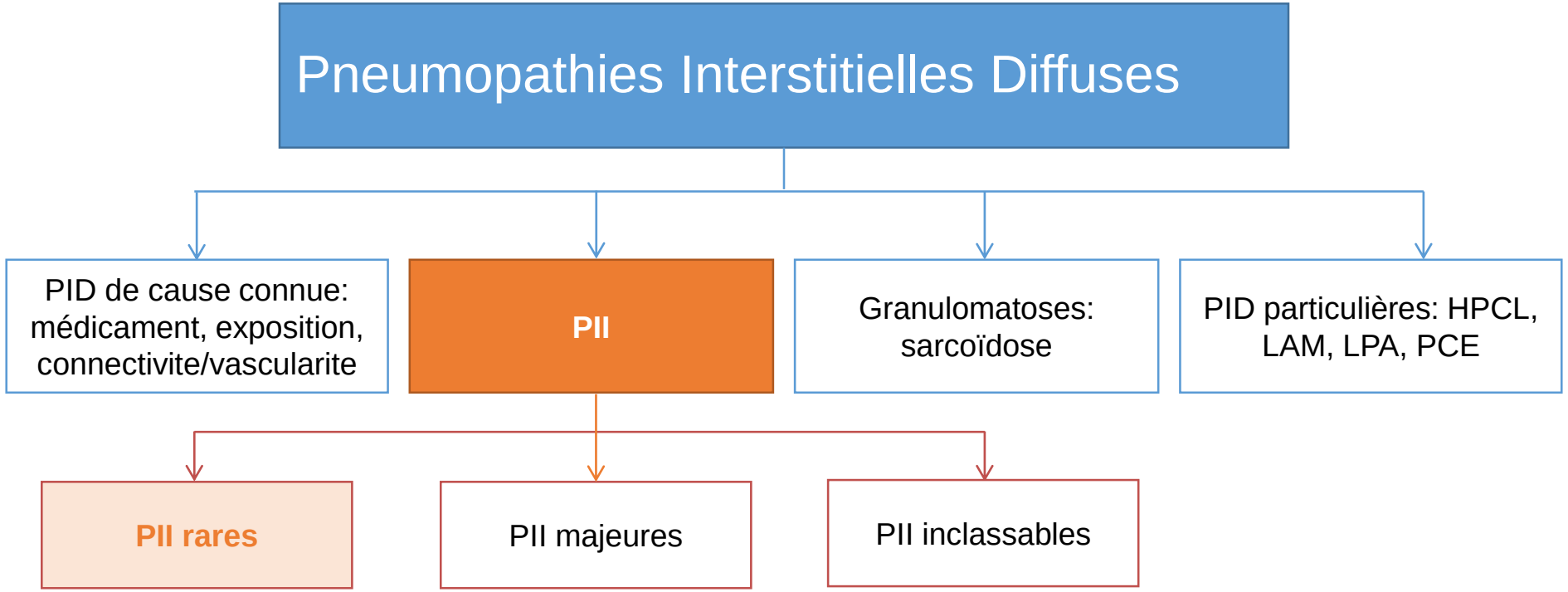


- Evolution:
  - Régression après arrêt du tabac
  - Continuum RB-ILD et DIP?

Margaritopoulos GA Eur Respir Rev. 2015 Sep



ATS/ERS statement update. AJRCCM 2013

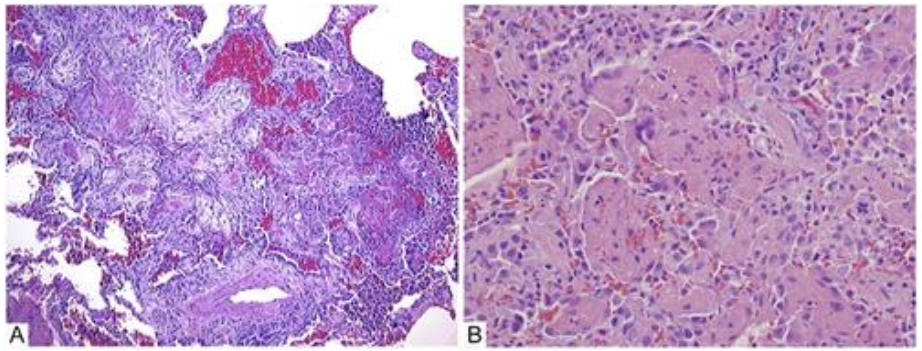


ATS/ERS statement update. AJRCCM 2013

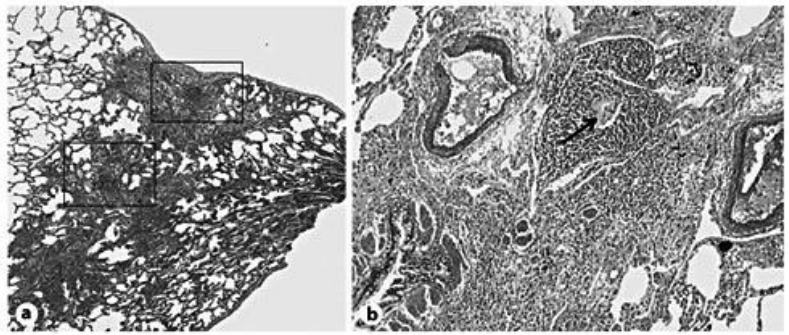
Pneumopathies Interstitielles Diffuses

- PID de cause connue: médicament, exposition, connectivite/vascularite
- **PII**
  - **PII rares**
    - **LIP**
    - **FEPP**
  - PII majeures
  - PII inclassables
- Granulomatoses: sarcoïdose
- PID particulières: HPCL, LAM, LPA, PCE

Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia (AFOP)



Bronchiolocentric Patterns of Interstitial Pneumonia = Airway Centered Interstitial Fibrosis (ACIF)

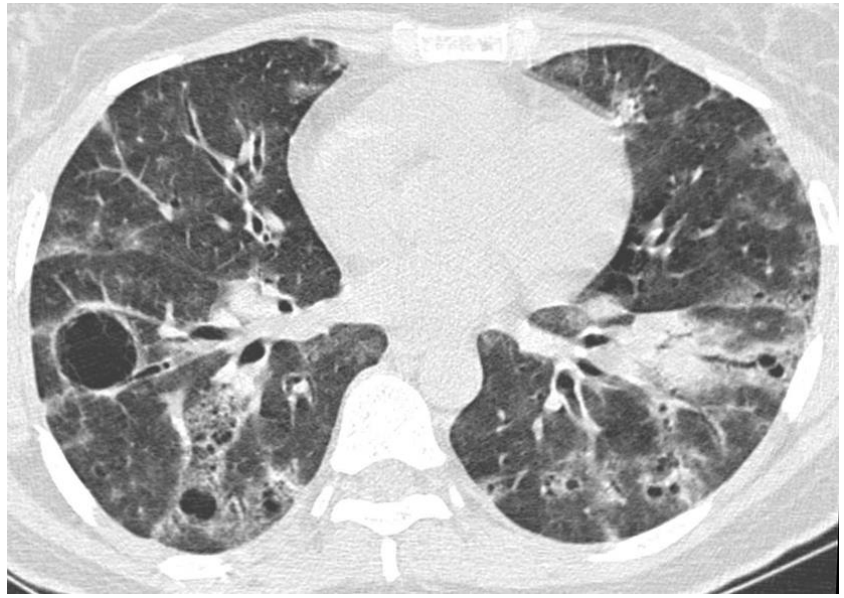


Jouneau et al. *Respiration* 2013

Pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP)

- Infiltration polyclonale de cellule lymphoide entourant les voies respiratoire et s'etandant à l'interstitium

- TDM
- Verre dépoli 100%
- Kystes à paroi fine 50%
- Autres signes inconstants
  - Rayon de miel périvasculaire
  - Micronodules
  - Epaississements septaux et péribronchovasculaires

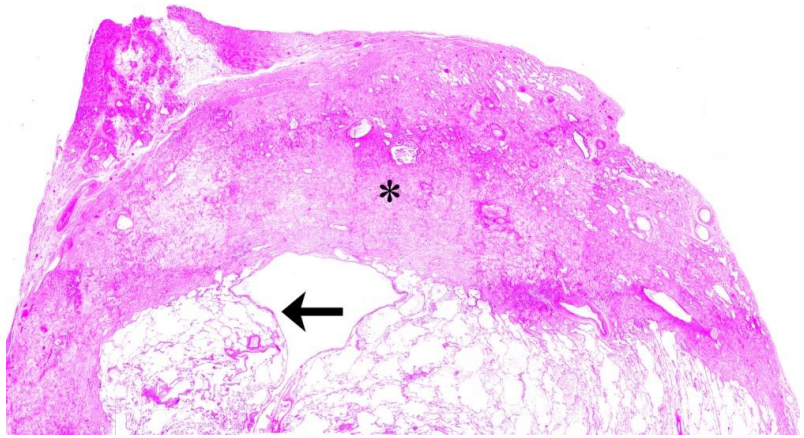


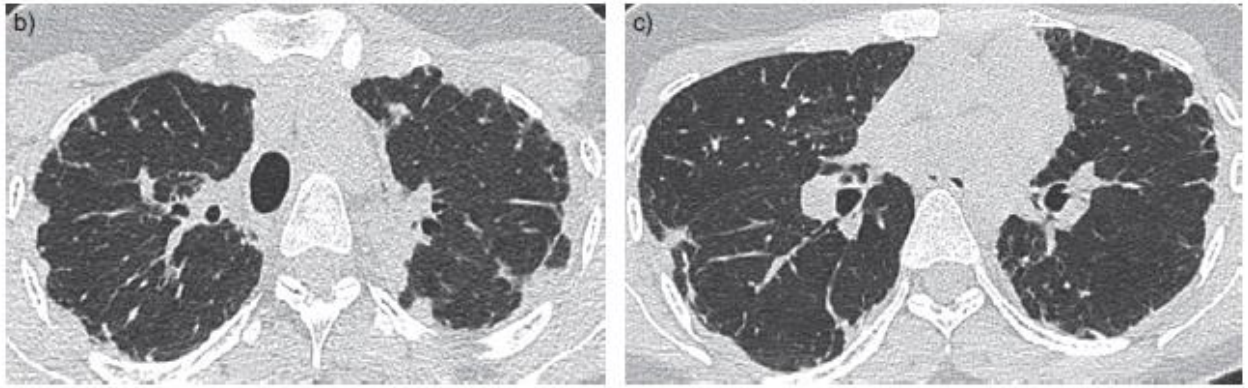
- Evolution très variable avec environ 50% de réponse aux corticoïdes

Kokosi MA Respirology. 2016

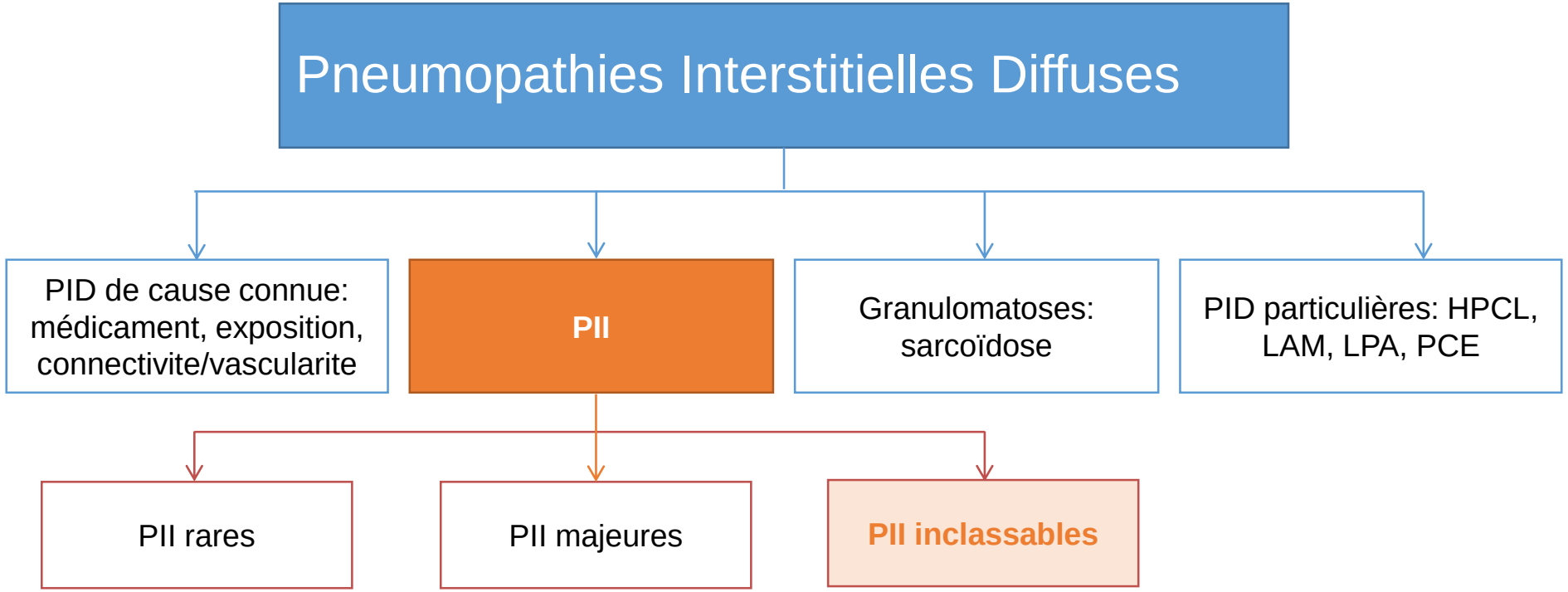
Fibro-elastose pleuroparenchymateuse

- Age moyen 57 ans ; H=F
- Causes:
  - Idiopathique/caractère familial
  - Rejet chronique, exposition environnementale
  - Infections respiratoire basse récurrentes
- Histologie :
  - fibrose dense intra-alvéolaire associée à une fibrose élastique des septa alvéolaires. fibrose de la plèvre viscérale.
- TDM :
  - Epaississement pleural
  - Fibrose sous-pleurale / condensations
  - Prédominant dans les lobes sups et moyens
- 2 Tableaux : FEPP isolée Vs associée à une PII
- Evolution plutôt défavorable
  - Infections récidivantes (aspergillus)
  - Progression 60% et mortalité 40%
  - Faible efficacité des immunomodulateurs





Azoulay et al. Eur Resp J 1999; Frankel et al.Chest 2004; Reddy et al. Eur Resp J. 2012



ATS/ERS statement update. AJRCCM 2013

PII inclassables

- Prévalence estimée à 10-30% des cas selon les centres
- Situation anxiogène pour le patient et le médecin

- **Situations variées:**

- **Evaluation incomplète** : histologiques+++
- **Discordance majeure** liées à:
  - Traitements antérieurs
  - Nouvelle entité non caractérisée
  - Association de plusieurs patterns TDM ou histologiques : **Overlap**

Table 3. Baseline patient characteristics and 5-year survival rates from three studies of patients with unclassifiable ILD (6,8,9)

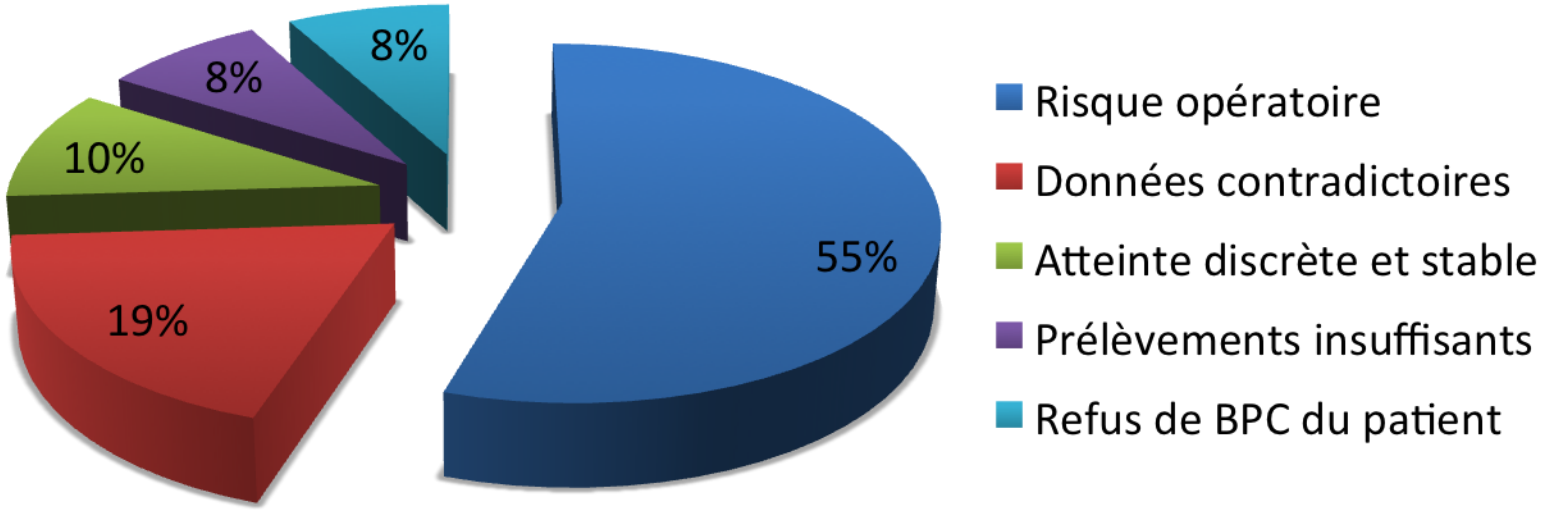
	Thomeer (6)	Ryerson (8)	Hyldgaard (9)
Age (SD)	65 (14)	68 (13)	59 (14)
Female gender, %	90	47	55
Ever smokers, %	-	63.6	71
FVC % predicted (SD)	76 (21)*	69 (22)	71 (22)
DLCO % predicted (SD)	47 (21)	48 (20)	53 (23)
5 year survival, %	69.5	69	57

* VC % predicted.

ATS/ERS consensus. Am J Respir Crit Care Med 2013

PII inclassables

- 1370 patients ayant une PID (database 01/2000 -04/2011)
- 132 patients PID inclassable (10%) selon
  - les critères ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 pour FPI
  - les critères ATS/ERS 2002 pour les autres PII



Ryerson et al. *Eur Respir J.* 2013

Disease behaviour classification

Présentation clinique	Objectif thérapeutique	Stratégie de suivi
Maladie réversible, atteinte limitée (ex RB-ILD)	Ecarter une cause potentielle	Evaluation à court terme (3-6 mois) pour confirmer la régression de la maladie
Maladie réversible mais avec risque de progression (ex PINS cellulaire, DIP, COP…)	Obtenir une réponse initiale puis rationnaliser le Tt à long terme	Evaluation à court terme pour confirmer la réponse (EFR, TDM). Puis à long terme pour s'assurer que le gain est maintenu
Stable avec maladie résiduelle (ex : certaines PINS fibrosantes)	Maintien de la fonction	Suivi à long terme pour évaluer l'évolution de la maladie
Maladie progressive irréversible avec potentiel de stabilisation ((ex : certaines PINS fibrosantes)	Prévenir la progression de la maladie	Suivi à long terme pour évaluer l'évolution de la maladie
Maladie progressive irréversible malgré le Tt (ex : FPI, (ex : certaines PINS fibrosantes)	Ralentir la progression de la maladie	Suivi à long terme pour évaluer l'évolution de la maladie et décider de l'indication d'une TP ou de mesures palliatives

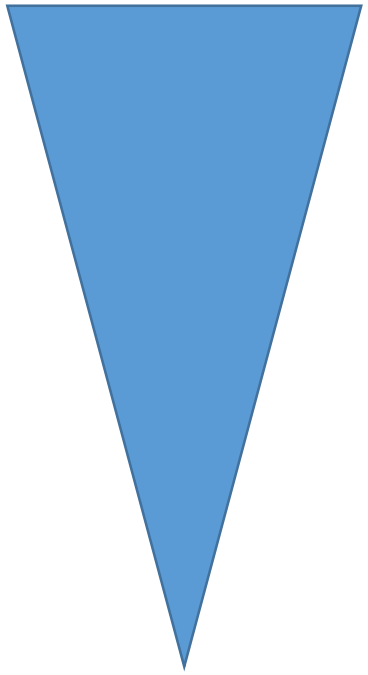
Plan

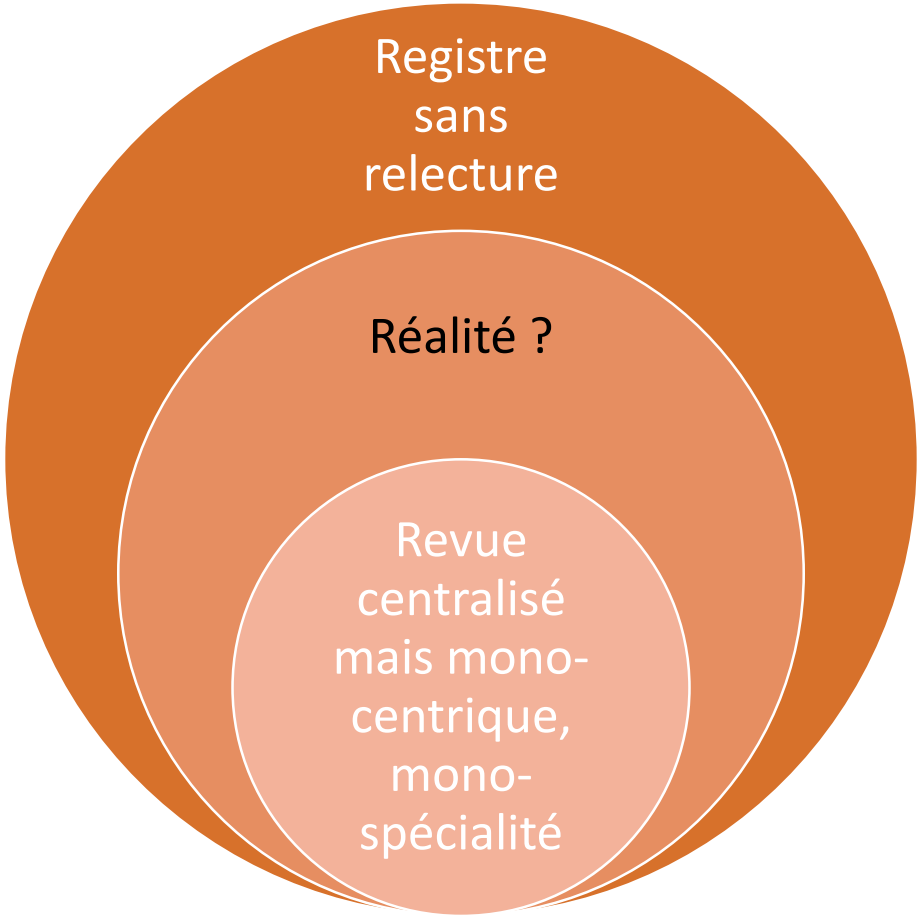
- Définition
- Classification
  - Historique et principaux groupes
  - Description clinique

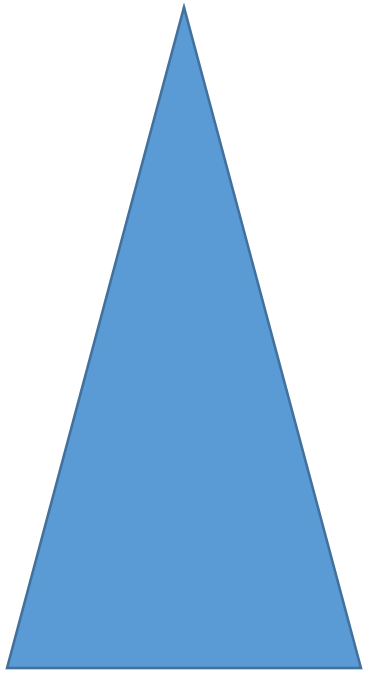
- Epidémiologie
  - Données de la littérature et de l'étude PID93
  - Facteur de risque généraux

Biais des études d'épidémiologies

Exhaustivité







Fiabilité des diagnostic

Prise en compte des classifications récentes

Données de la littérature

	Grèce		Espagne	Flandres	Allemagne	Italie	N. Mexique
Publication	*Respir Med* 2009		*Sarcoidosis…* 2004	*Acta …* 2001	*Pneumolog* 1996	*Monaldi…* 2001	*AJRCCM* 1994
Habitants	5.6×10^6		6.7×10^6	6.0×10^6	80×10^6	57×10^6	0.48×10^6
Année	01 à 12/04		10/00 - 09/01	01/92 - 07/96	1995	05/98 - 12/00	01/88 - 09/90
Durée (mois)	12		12	48	12	30	48
Nb de cas	967	259	511	362	234	1382	202
Fréquence (/100000)	Prévalence 17.3	Incidence 4.63	Incidence 7.6	Incidence 1	?	?	H : 80.9 - 32 F : 67.2 – 26
FPI	19.5%	20.1%	38.6%	19.8%	32.5%	37.6%	31.2%
Sarcoïdose	34.1%	23.2%	14.9%	30.9%	35.5%	29.2%	7.9%
Connectivite	12.4%	11.6%	9.9%	7.4%	2.1%	-	8.9%
PHS	2.6%	2.7%	6.7%	12.9%	13.2%	3.6%	1.5%
Inclassable	8.5%	15.4%	5.1%	9.1%	5.1%	-	29.7%
Autres	9.8%	13.1%	5.3%	9.1%	2.1%	9.7%	16.8%

Variabilité +++

Env. 50%

PID 93

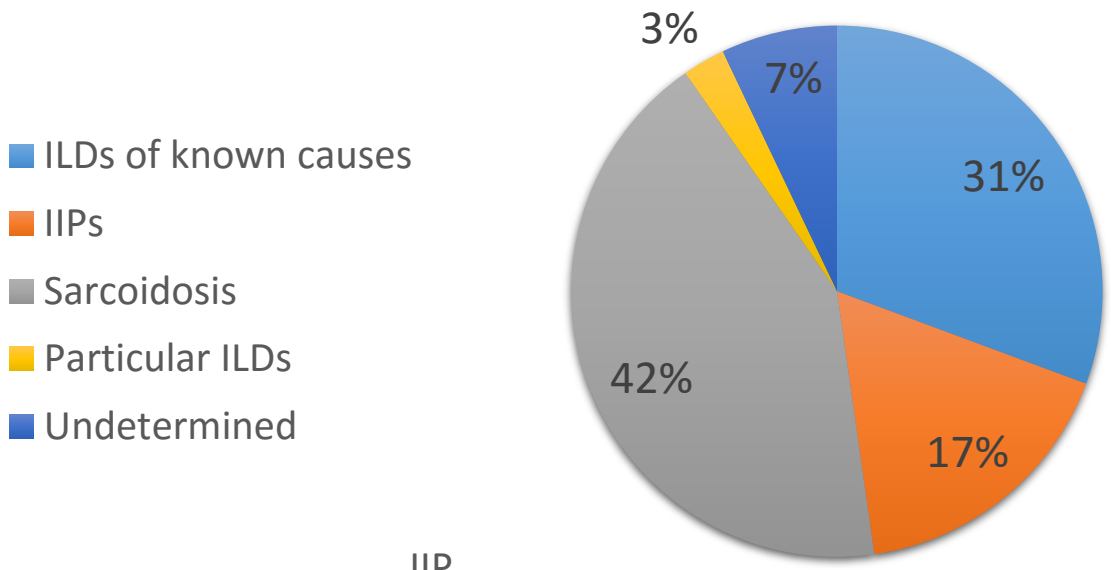
- Etude prospective de la prévalence et de lincidence des PIDC chez l'adulte de plus de 15 ans en Seine Saint Denis sur l'année 2012 (legs Poix)
- Sources:
  - Services hospitaliers
    - Pneumologie, médecine interne, rhumatologie, gériatrie et pathologie professionnelle (structures publiques et privées du 93)
    - Départements limitrophes (Bichat et Tenon)
  - Médecins libéraux généralistes et pneumologues du 93
  - Caisse Primaire d' Assurance Maladie du 93
- Relecture et validation centralisées (DMD Avicenne) de tous les cas identifiés

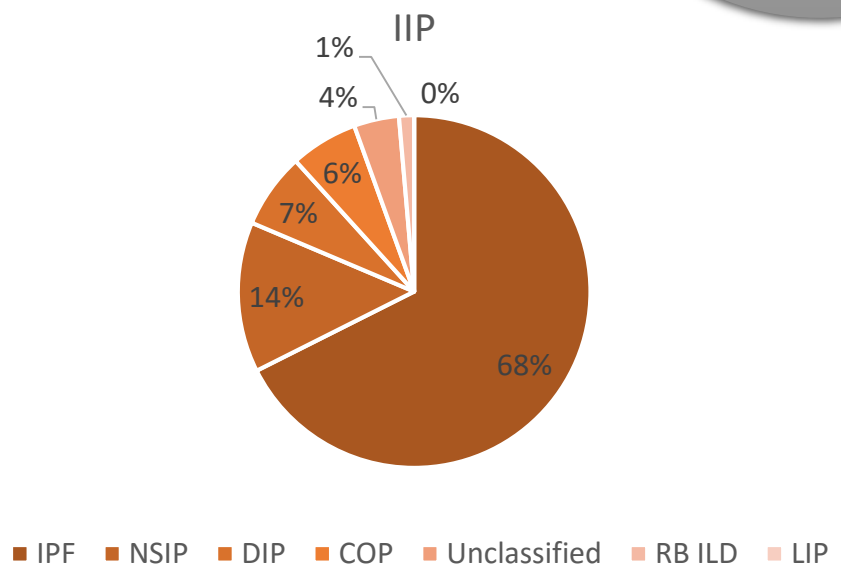
H.Nunes, B.Duchemann, I. Annesi-Maesano et al. Soumis

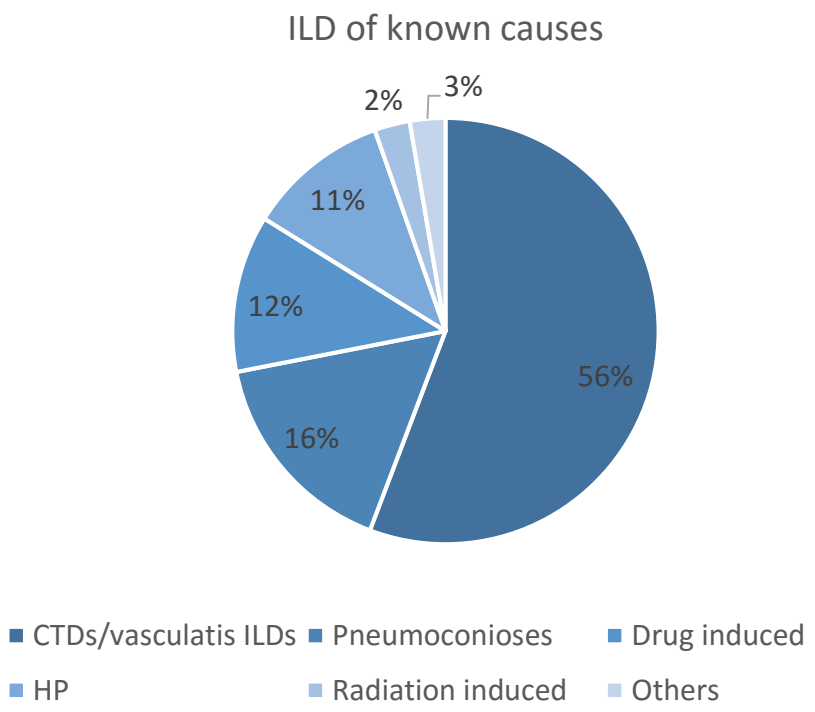
Prévalence

Prévalence globale : $97.9/10^5$

Prévalence
- Sarcoïdose : $30,2/10^5$
- Connectivite : $12.1/10^5$
- FPI : $8,2/10^5$



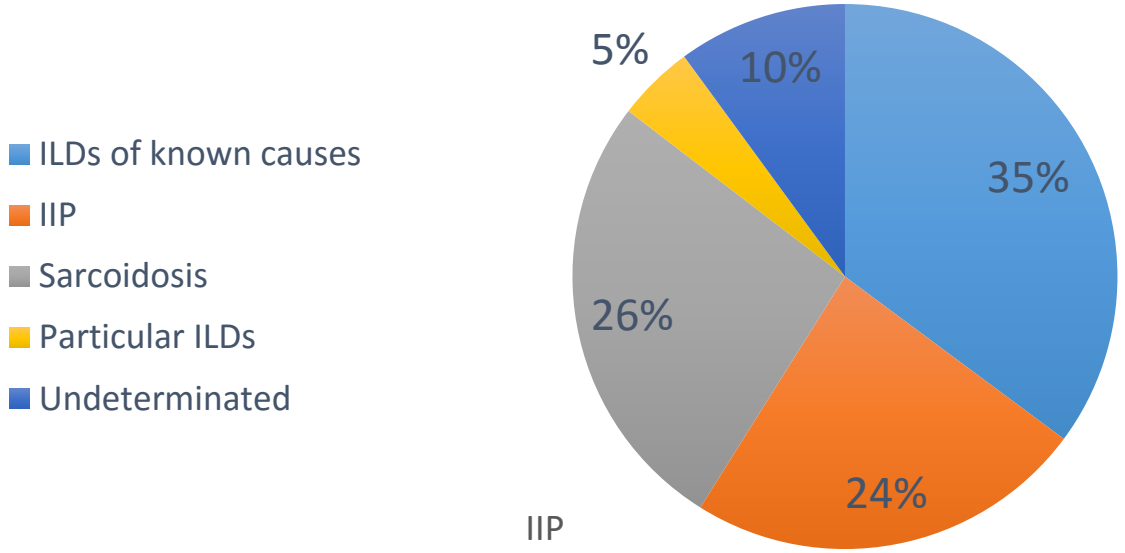


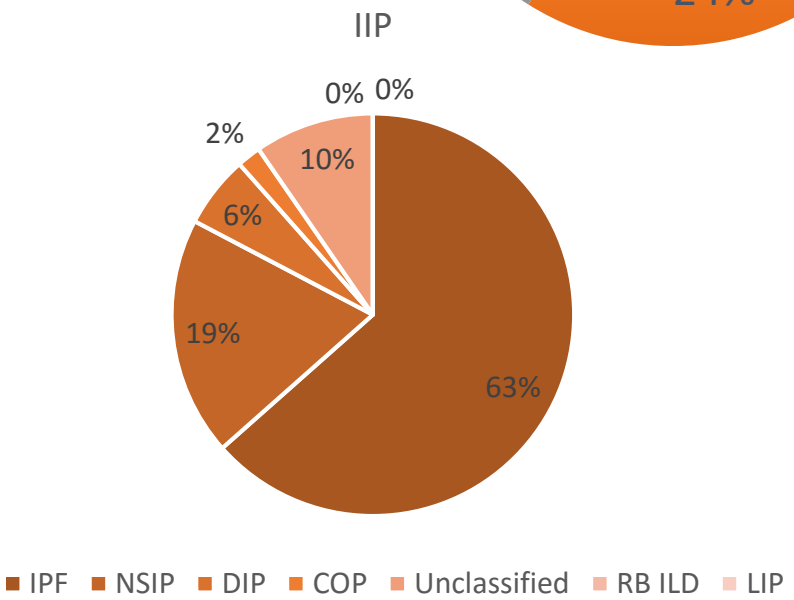


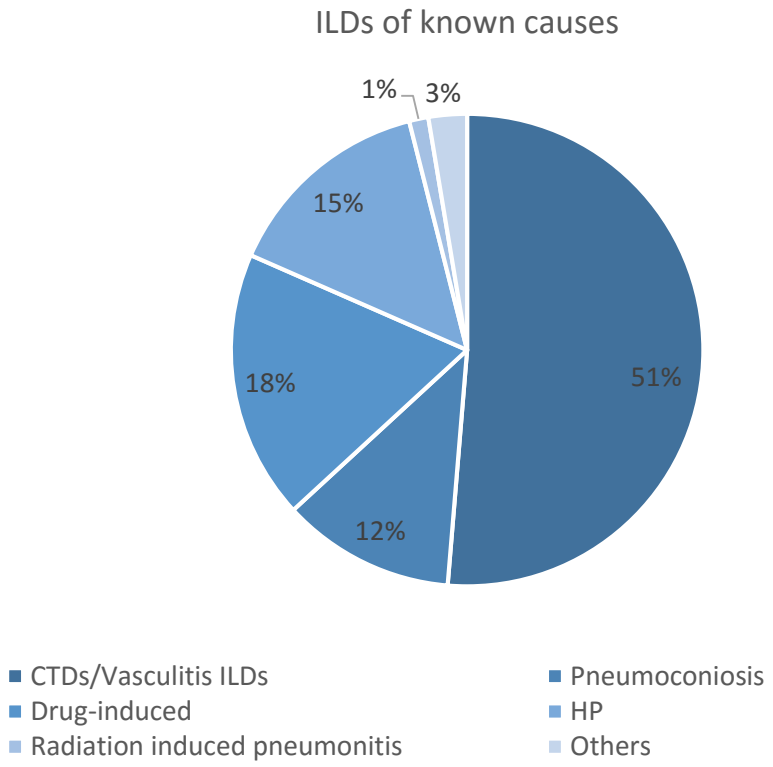
Incidence

Incidence globale : 19,4/10^5/an

Incidence
- Sarcoïdose : 4,9/10^5/an
- Connectivite : 3.3/10^5/an
- FPI : 2,8/10^5/an





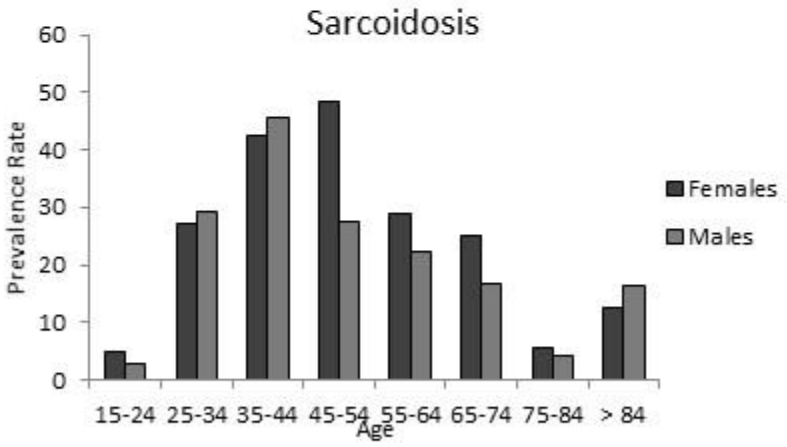


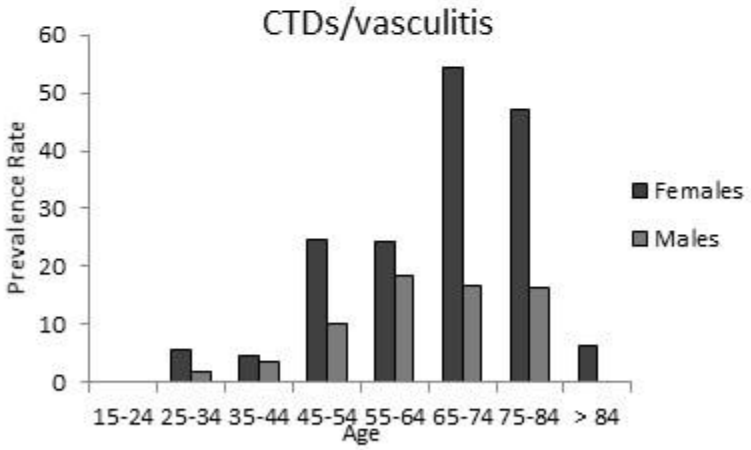
Plan

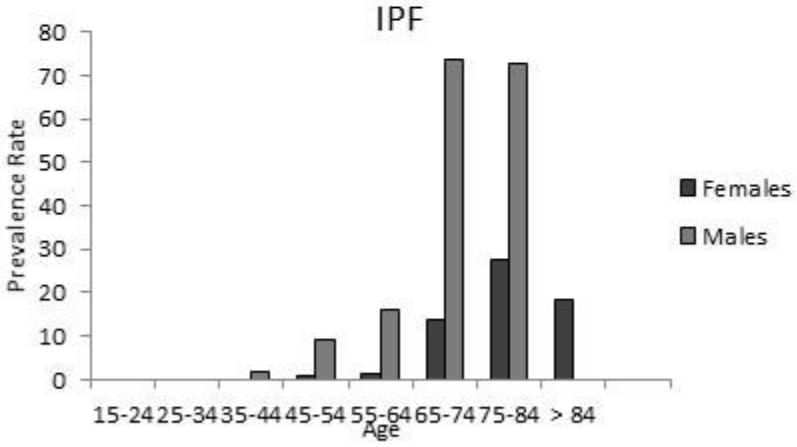
- Définition
- Classification
  - Historique et principaux groupes
  - Description clinique

- Epidémiologie
  - Données de la littérature et de l’étude PID93
  - Facteur de risque généraux

Impact de l'âge







H.Nunes, B.Duchemann, I. Annesi-Maesano et al. Soumis

Impact de l'origine géographique

multinomial logistic regression analysis

	Geographical origin			
Diagnosis	Europeans	Afro-Caribbeans	Maghrebi	Others
Sarcoidosis **OR (95% CI)** **p-value**	1 NA	2.972 (1.615-5.468) < 0.001	1.822 (1.118-2.970) 0.016	1.727 (0.792-3.769) 0.170
IPF **OR (95% CI)** **p-value**	1 NA	0.604 (0.163-2.241) 0.451	1.418 (0.824-2.440) 0.208	0.288 (0.036-2.303) 0.240
CTDs/vasculitis ILDs **OR (95% CI)** **p-value**	1 NA	4.383 (2.210-8.693) < 0.001	1.767 (1.032-3.027) 0.038	2.191 (0.931-5.157) 0.073

H.Nunes, B.Duchemann, I. Annesi-Maesano et al. Soumis

Impact de l'origine géographique

multinomial logistic regression analysis

	Geographical origin			
Diagnosis	Europeans	Afro-Caribbeans	Maghrebi	Others
Sarcoidosis **OR (95% CI)** **p-value**	1 NA	2.972 (1.615-5.468) < 0.001	1.822 (1.118-2.970) 0.016	1.727 (0.792-3.769) 0.170
IPF **OR (95% CI)** **p-value**	1 NA	0.604 (0.163-2.241) 0.451	1.418 (0.824-2.440) 0.208	0.288 (0.036-2.303) 0.240
CTDs/vasculitis ILDs **OR (95% CI)** **p-value**	1 NA	4.383 (2.210-8.693) < 0.001	1.767 (1.032-3.027) 0.038	2.191 (0.931-5.157) 0.073

H.Nunes, B.Duchemann, I. Annesi-Maesano et al. Soumis

Impact du tabagisme

Affection avec incidence ou gravité majorée de façon probable ou certaine	Affection dont l'incidence ou la sévérité sont diminuer par le tabagisme
Histiocytose Langerhansienne*	Sarcoïdose
RB-ILD*	PHS
Pneumopathie interstitielle desquamative*	
Fibrose pulmonaire Idiopathique	
Pneumopathie interstitielle associée à une polyarthrite Rhumatoïde	
*overlap possible	

Conclusions : classification

- Importance d'une enquête étiologique clinique et biologique très poussée pour ne pas manquer les PID 2nd

- La classification actuelle a encore de nombreuses limites notamment pour les cas difficiles à classer

- Un problème important est celui du diagnostic de la FPI dont la prise en charge diagnostic est très différente des autres PII

Conclusions : épidémiologie

- Les PID prise ensemble sont des maladies non exceptionnelle (prévalence $100/10^5$)
- 3 diagnostiques dominent par leur fréquence : la sarcoïdose les PID de connectivite et la FPI
- L'épidémiologie de ces 3 maladies est très fortement influencé par l'âge, le sexe et le tabac

Remerciements

- Au Pr Hilario Nunes pour son aide et sa grande contribution au diaporama
- Equipe de pneumologie Avicenne: H.Nunes, D. Valeyre,, D. Bouvry, Y.Uzunhan, O. Freynet, A. Hervé
- Equipe de Radiologie Avicenne: M. Brauner, P-Y. Brillet
- Equipe de Physiologie Avicenne: C. Planes, T. Gille
- Equipe d'Anatomo-pathologie Avicenne: M. Kambouchner
- Et à tous les participants de l'étude PID93