Utilité des EFR dans le diagnostic, le pronostic, le traitement et le suivi des PID

DES de pneumologie – 20 novembre 2020

Dr Thomas GILLE

Physiologie et Explorations Fonctionnelles, Hôpital Avicenne, HUPSSD, AP-HP, Bobigny
Inserm UMR 1272 « Hypoxie et Poumon », UFR SMBH Léonard de Vinci, Université Sorbonne Paris Nord, Bobigny
thomas.gille@aphp.fr

Liens/conflits d'intérêt

(avec des sociétés commerciales en lien avec la santé durant les 3 dernières années)

Laboratoires pharmaceutiques

- Roche
- Boeringher Ingelheim
- Chiesi

Prestataires de santé à domicile

- Oxyvie
- LVL Médical
- Vitalaire
- France Oxygène

Plan

- Rappels sur les PID
- Valeurs normatives
- Diagnostic et évaluation
- Pronostic et réponse au traitement

Rappels sur les PID

PID - Définition

- Groupe > 200 maladies, souvent chroniques
- Rares
  - Incidence 20-30 / 100.000 hab. / an
  - Prévalence 60-100 / 100.000 hab.
- Mécanismes physiopathologiques en commun ± présentation
  - Dyspnée d'effort, toux sèche
  - *Patterns* TDM
  - Altérations fonctionnelles, intolérance à l'exercice
  - Altération souvent majeure de la QdV

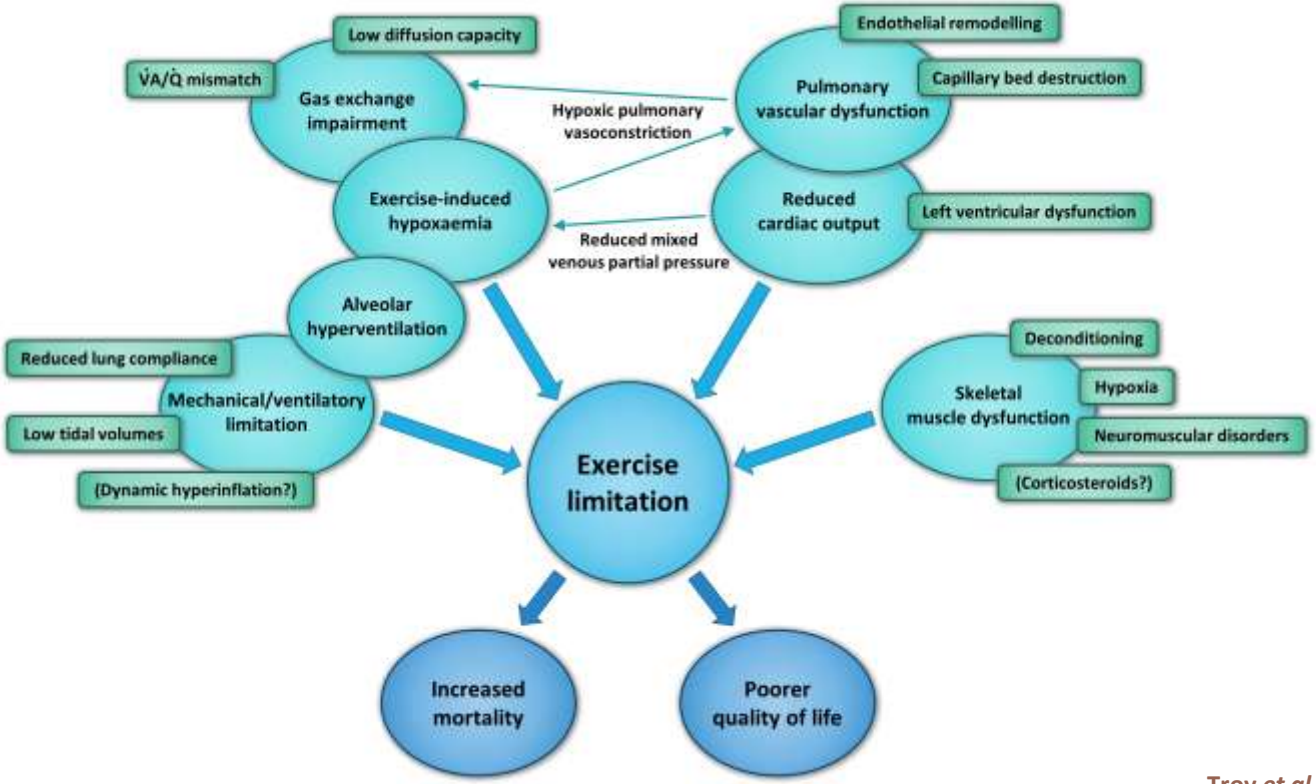
King, *Am J Respir Crit Care Med (172)* 2005
Sesé *et al.*, *Presse Med (49)* 2020

PID - Physiopathologie

- Infiltrats de l'interstitium pulmonaire
  - Inflammation et/ou fibrose
- Altération de la barrière alvéolo-capillaire (BAC)
- Atteintes non limitées à l'interstitium
  - Epithelium alvéolaire
  - Petites voies aériennes
  - Lits vasculaire pulmonaire

King, *Am J Respir Crit Care Med (172)* 2005
Margaritopoulos *et al.*, *Eur Respir Rev (21)* 2012

PID - Physiopathologie



Troy *et al.*, *Respirology (21)* 2016
Gille & Laveneziana, *Eur Respir Rev* 2021

PID chroniques - Classification

ILDs

ILDs of identified cause

- ILDs related to CTDs/vasculitis or inflammatory bowel diseases
- Hypersensitivity pneumonitis (HP)
- Pneumoconioses
- Iatrogenic ILDs (drug-induced, radiation-induced)
- ARDS-related/post-infectious
- ...

Sarcoid-like granulomatous diseases

- Sarcoidosis
- Infectious (tuberculosis, histoplasmosis, Whipple's disease, HIV...)
- Common variable immune deficiency
- Chronic beryllium disease
- Drug-induced (interferon, anti-TNFα, BCG therapy...)
- ...

Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs)

- Major IIPs
  - Chronic fibrosing
    - Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)
    - Idiopathic non-specific interstitial pneumonia (iNSIP)
  - Smoking-related
    - Respiratory bronchiolitis–interstitial lung disease (RB-ILD)
    - Desquamative interstitial pneumonia (DIP)
  - Acute/subacute
    - Cryptogenic organising pneumonia (COP)
    - Acute interstitial pneumonia (AIP)
- Rare IIPs
  - Lymphoid interstitial pneumonia (LIP)
  - Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)
- Unclassifiable IIPs

Other ILDs

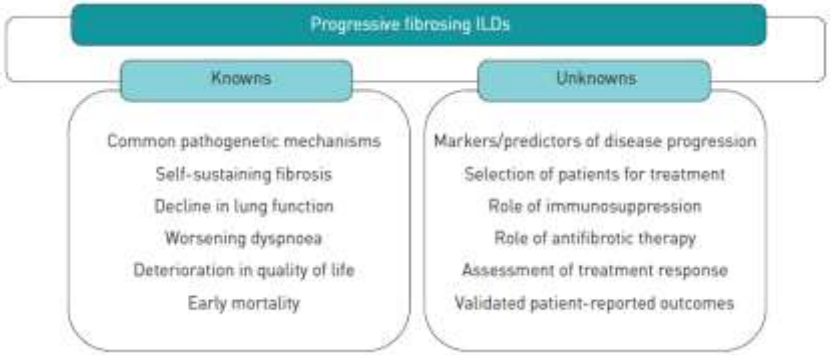
- Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH)
- Lymphangioleiomyomatosis (LAM) / Birt-Hogg-Dubé syndrome
- Chronic eosinophilic pneumonia
- Pulmonary alveolar proteinosis
- Pulmonary amyloidosis
- Light chain deposition disease
- Idiopathic pulmonary hemosiderosis
- Pulmonary alveolar microlithiasis
- Hermansky-Pudlak syndrome
- Lipidoses (Niemann-Pick disease, Gaucher disease...)
- ...

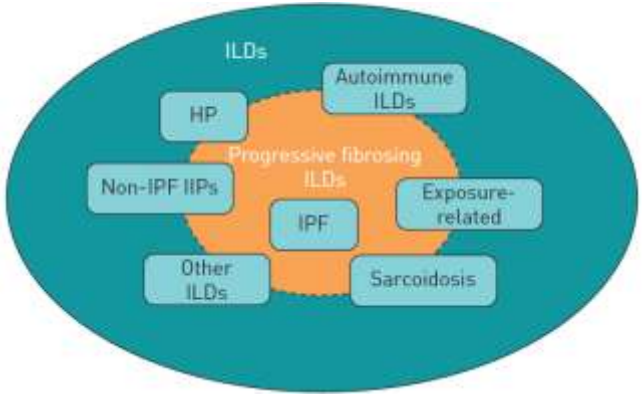
ATS/ERS consensus, *Am J Respir Crit Care Med (165)* 2002
Travis, *Am J Respir Crit Care Med (188)* 2013

Classification selon l'évolution

Clinical Behavior	Treatment Goal	Monitoring Strategy
Reversible and self-limited (e.g., many cases of RB-ILD)	Remove possible cause	Short-term (3- to 6-mo) observation to confirm disease regression
Reversible disease with risk of progression (e.g., cellular NSIP and some fibrotic NSIP, DIP, COP)	Initially achieve response and then rationalize longer term therapy	Short-term observation to confirm treatment response. Long-term observation to ensure that gains are preserved
Stable with residual disease (e.g., some fibrotic NSIP)	Maintain status	Long-term observation to assess disease course
Progressive, irreversible disease with potential for stabilization (e.g., some fibrotic NSIP)	Stabilize	Long-term observation to assess disease course
Progressive, irreversible disease despite therapy (e.g., IPF, some fibrotic NSIP)	Slow progression	Long-term observation to assess disease course and need for transplant or effective palliation

Travis, *Am J Respir Crit Care Med (188)* 2013





Cottin *et al.*, *Eur Respir Rev (28)* 2019
George *et al.*, *Lancet Respir Med (8)* 2020

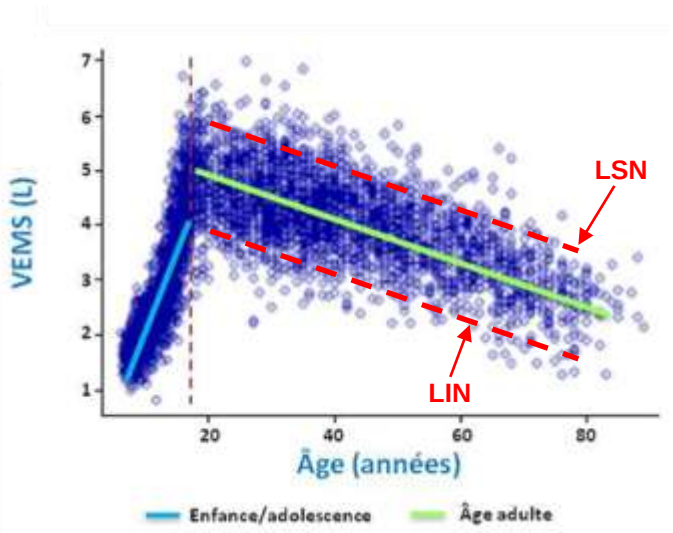
Valeurs normatives

(valeurs de référence, théoriques, attendues…)

CECA 1993 (ERS) *vs* GLI 2012

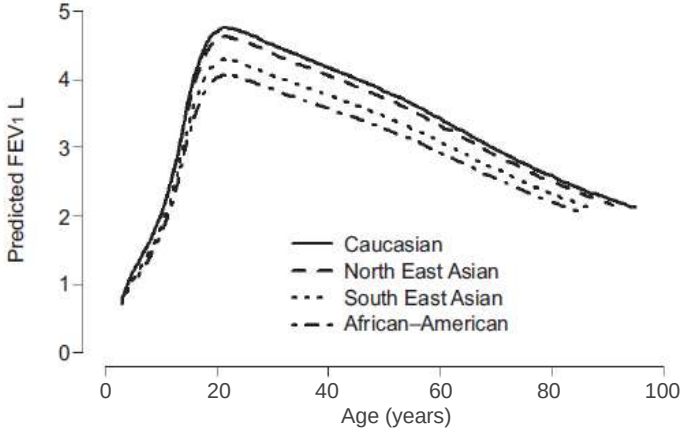
Modèle linéaire généralisé :

Variable théorique = a + b*âge + c*taille



Modèle additif généralisé :

$$\mu = \exp[a_0 + a_1.\ln(\text{âge}) + a_2.\ln(\text{taille}) + a_3.\text{ethnie} + \text{Mspline}(\text{âge})]$$



Quanjer *et al.*, *Eur Respir J Suppl (16)* 1993
Guillien *et al.*, *Rev Mal Resp (35)* 2018

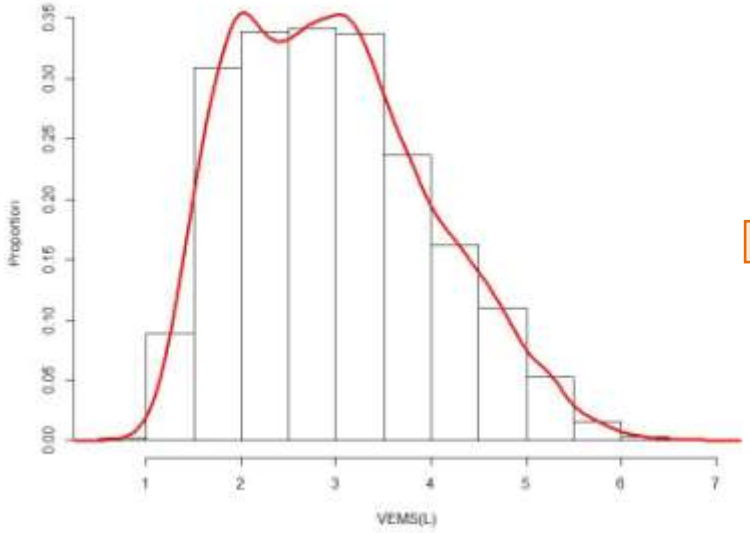
Quanjer *et al.*, *Eur Respir J (40)* 2012

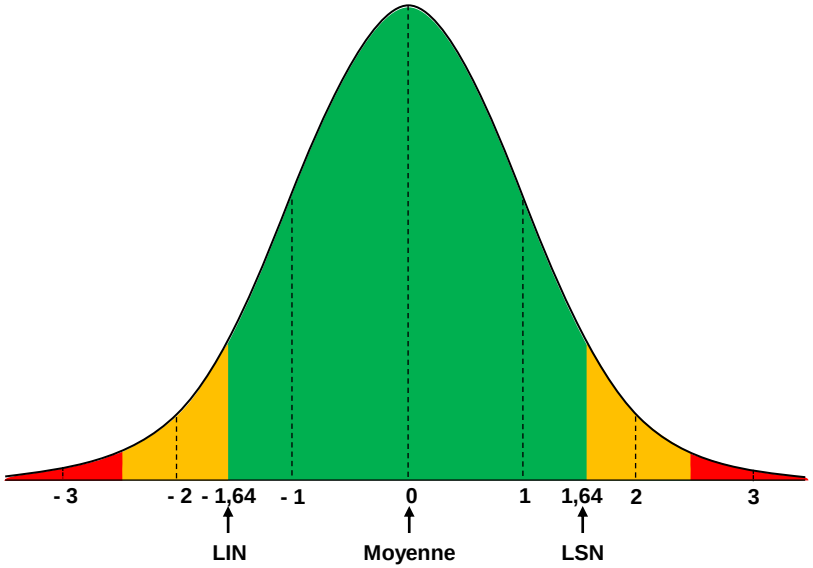
Valeurs de référence GLI

Expression des résultats en ***Z-score*** : $z = \frac{\left(\frac{Y}{\mu}\right)^{\lambda} - 1}{\lambda \times \sigma}$

(déviation par rapport à la moyenne)

μ : moyenne
σ : écart-type
λ : coefficient d'asymétrie



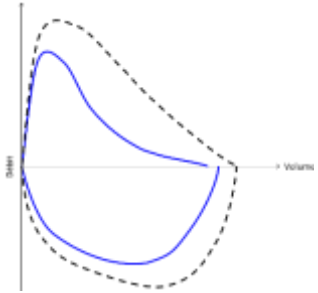


Quanjer *et al.*, *Eur Respir J (40)* 2012

Interprétation avec le *Z-score*

TVO :

↘ **Tiffeneau** < LIN
→ *Z-score* **Tiffeneau** < -1,64



Distension :

↗ **VR** > LSN → *Z-score* **VR** > +1,64
⊕ ↗ **VR/CPT** > LSN → *Z-score* **VR/CPT** > +1,64

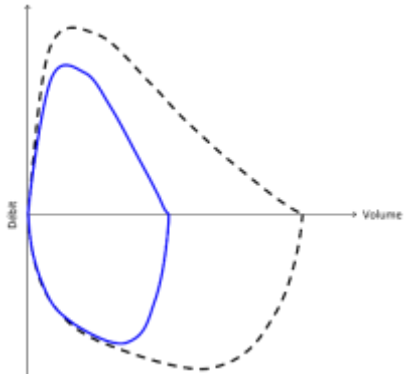
		Théo.	LIN	Basal	% Théo.	Z-Score	Z-Score
Date test				19.05.08			
Heure test				09:34			
CV	[L]	3.89	2.97	2.38	61		-2.69
VR	[L]	2.31	1.64	5.81	251		8.52
CPT	[L]	6.34	5.19	8.19	129		2.64
VR%CPT	[%]	37.75	28.77	70.92	188		6.08
CRFpl	[L]	3.39	2.40	6.56	194		5.28
SG	[1/(KPA*S)]	0.85	0.85	0.25	29		
CVF	[L]	3.75	2.75	2.36	63		-2.28
VEMS	[L]	2.96	2.13	0.70	24		-4.44
Tiffeneau	[%]	76.2	64.4	29.4	39		-6.53
DEMM	[L/s]	3.34	1.63	0.29	9		-2.93
DPE	[L/s]	7.84	5.85	2.90	37		-4.09
DEM 75	[L/s]	6.93	4.12	0.43	6		-3.80
DEM 50	[L/s]	4.13	1.95	0.34	8		-2.87
DEM 25	[L/s]	1.46	0.18	0.17	11		-1.66

A l'avenir, stadification de la sévérité sur le *Z-score* du VEMS plutôt que sur le % de la théorique ?

Interprétation avec le *Z-score*

TVR :

↘ **CPT** < LIN → *Z-score* **CPT** < -1,64



		Théo.	LIN	Basal	% Théo.	-3 -2 -1 Z-Score 1 2 3	Z-Score
Date test				09.11.10			
Heure test				14:15			
CV	[L]	3.47	2.78	1.94	56		-3.64
VR	[L]	1.76	1.19	0.73	42		-2.94
CPT	[L]	5.30	4.31	2.67	50		-4.37
VR%CPT	[%]	34.26	24.67	27.36	80		-1.18
CRFpl	[L]	2.81	1.99	1.27	45		-3.07
SG	[1/(KPA*S)]	1.04	1.04	1.62	156		
CVF	[L]	3.38	2.68	1.73	51		-3.85
VEMS	[L]	2.91	2.29	1.53	53		-3.62
Tiffeneau	[%]	80.5	69.8	79.0	98		-0.24
DEMM	[L/s]	3.49	2.09	1.59	46		-2.23
DPE	[L/s]	6.78	5.30	4.37	64		-2.67
DEM 75	[L/s]	5.88	3.66	4.37	74		-1.12
DEM 50	[L/s]	4.15	2.34	3.36	81		-0.72
DEM 25	[L/s]	1.75	0.61	0.40	23		-1.96

Interprétation avec le *Z-score*

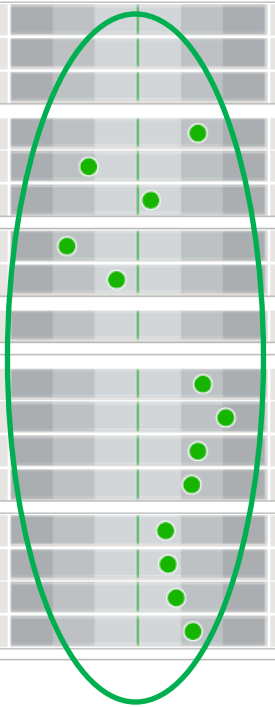
Altération du transfert :

↘ **DLCO** < LIN → *Z-score* **DLCO** < -1,64

		Théo.	LIN	Basal	% Théo.	Z-Score
DLCO en Apnée	[mmol/(min*kPa)]	8.44	6.12	2.92	35	-3.92
DLCO / VA	[mmol/(min*kPa*L)]	1.21	0.82	0.76	63	-1.90
VA TLCO	[L]	6.83	6.83	3.84	56	
CV TLCO	[L]	3.93	3.01	2.76	70	-2.10
DLCO cor(Hb)	[mmol/(min*kPa)]	8.44	6.12	3.04	36	-3.83
DLCO/VA cor(Hb)	[mmol/(min*kPa*L)]	1.21	0.82	0.79	66	-1.76

Interprétation avec le *Z-score*

		Théo.	LIN	Basal	% Théo.	Z-Score
Date test				19.12.17		
Heure test				15:15		
Médication				Bricanyl		
CV	[L]	3.79	2.87	4.57	121	1.40
VR	[L]	2.21	1.53	1.73	78	-1.18
CPT	[L]	6.10	4.95	6.30	103	0.28
VR%CPT	[%]	36.58	27.60	27.39	75	-1.68
CRFpl	[L]	3.29	2.31	2.98	90	-0.52
SG	[1/(KPA*S)]	0.85	0.85	3.16	372	
CVF	[L]	3.66	2.65	4.57	125	1.50
VEMS	[L]	2.92	2.08	3.97	136	2.05
Tiffeneau	[%]	76.8	65.0	86.8	113	1.40
DEMM	[L/s]	3.41	1.70	4.70	138	1.24
DPE	[L/s]	7.79	5.80	8.55	110	0.63
DEM 75	[L/s]	6.86	4.04	8.03	117	0.69
DEM 50	[L/s]	4.11	1.93	5.27	128	0.88
DEM 25	[L/s]	1.46	0.18	2.45	168	1.27



EFR normales : interprétation < 0,5 seconde 😊

Diagnostic et évaluation

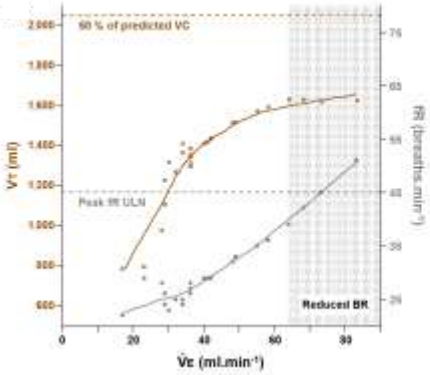
EFR de repos

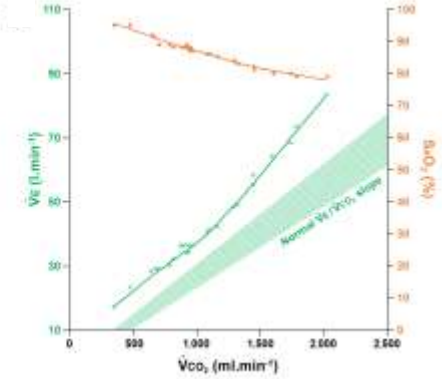
- **Altération du transfert +++**
  - Hétérogénéités V_A/Q +++
  - Epaississement de la BAC
  - Restriction
  - Vasculopathie pulmonaire
- **Hypoxémie**
  - Proportionnelle à l'intensité de l'exercice
  - ± Repos
- **TVR** fréquent
  - ↘ compliance
- et/ou **TVO**
  - Sarcoïdose, bérylliose
  - PR, Sjögren, MICI
  - PHS
  - Histiocytose (HPCL), LAM
  - Syndrome fibrose-emphysème
  - Silicose, anthracose
  - Pneumonie chronique à éosinophiles
  - RB-ILD

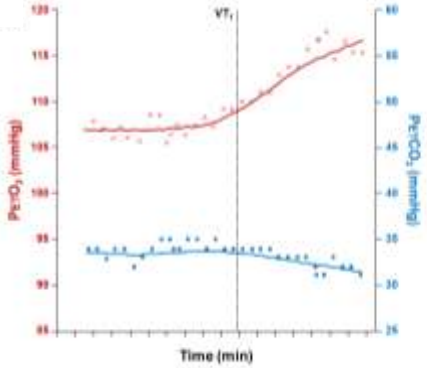
King, *Am J Respir Crit Care Med (172)* 2005
Gille & Laveneziana, *Eur Respir Rev* 2021

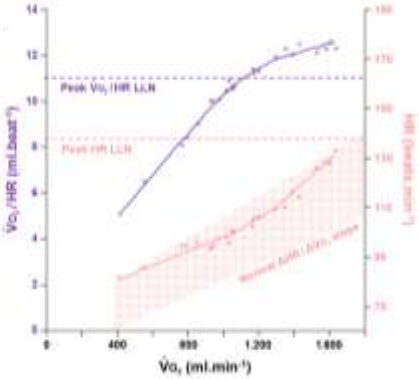
Adaptation à l'exercice

Dyspnée d'effort, intolérance à l'exercice, ↘ VO_2max









Plafonnement du V_T
↗↗ fR
Respiration superficielle
↘ Réserve ventilatoire

Hypoxémie
(proportionnelle à l'intensité)

Hyperventilation alvéolaire
↘ Rendement ventilatoire
(ErO_2, $ErCO_2$, V_D/V_T)

↗↗ $D_{A-a}O_2$

± Déconditionnement
et/ou atteinte cardiaque

Gille & Laveneziana, *Eur Respir Rev* 2021

Diagnostic différentiel ?

PATTERNS OF PHYSIOLOGIC ABNORMALITIES IN INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Disease	FVC	FEV_1/FVC	D_{LCO}	TLC	Exercise $P(A\text{-}a)O_2$
Idiopathic pulmonary fibrosis	↓ ↔	↑ ↔	↓	↓ ↔	↑ ↑
Connective tissue disease	↓ ↔	↑ ↔ ↓	↓	↓ ↔	↑ ↔
Sarcoidosis	↓ ↔	↑ ↔ ↓	↓ ↔	↓ ↔	↑ ↔
Hypersensitivity pneumonia	↓ ↔	↑ ↔ ↓	↓	↓ ↔ ↑	↑ ↔
Pulmonary alveolar proteinosis	↓ ↔	↑ ↔	↓	↓ ↔	↑ ↔
Langerhans's cell histiocytosis	↓ ↔	↑ ↔ ↓	↓	↔ ↑	↑
Lymphangioleiomyomatosis	↓ ↔	↓ ↔	↓	↑ ↔	↑
Cryptogenic organizing pneumonia	↓	↑ ↔	↓	↓	↑

FVC = Forced vital capacity; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; D_{LCO} = diffusing capacity; TLC = total lung capacity; $P(A\text{-}a)O_2$ = alveolar–arterial oxygen tension gradient.

→ **Mis à part en cas de TVO, les anomalies fonctionnelles ne sont pas spécifiques**

Alhamad *et al.*, *Clin Chest Med (22)* 2001

Diagnostic différentiel ?

PHYSIOLOGIC PATTERNS OF USUAL INTERSTITIAL PNEUMONITIS AND NONSPECIFIC INTERSTITIAL PNEUMONIA

Study		Number of Patients	FVC (% pred)	TLC (% pred)	DLCO (% pred)	Pa_{O_2} (% pred)
Nagai et al[236]	NSIP	31	74	—	56	70
	UIP	64	70	—	44	76
Daniil et al[84]	NSIP	15	73	72	44	74
	UIP	15	74	66	44	69
Bjoraker et al[36]	NSIP	14	80	76	50	—
	UIP	63	79	68	48	—
Nicholson et al[240]	NSIP	28	71	—	39	79 mmHg
	UIP	37	72	—	44	81 mmHg

→ **Les EFR ne permettent pas de distinguer FPI et PINS**

Alhamad *et al.*, *Clin Chest Med (22)* 2001

Altération précoce du transfert

NORMAL CHEST ROENTGENOGRAMS IN CHRONIC DIFFUSE INFILTRATIVE LUNG DISEASE

GARY R. EPLER, M.D., THERESA C. MCLOUD, M.D., EDWARD A. GAENSLER, M.D., J. PAUL MIKUS, M.D., AND CHARLES B. CARRINGTON, M.D.

44 patient·es avec PID histologique et RP normale (dyspnée ±)

↳ DIP, sarcoïdose, asbestose, FPI, PHS, LAM

EFR de repos :

↘ DLCO (< LIN) : 71%
↘ CV : 57% ; ↘ CPT : 16%
TVO : 20%

Epler *et al.*, *N Engl J Med (298)* 1978

Interprétation de la DLCO

↘ DLCO ➲ CV inspiratoire pendant la diffusion ≥ 85% de la CVmax ?
➲ Hb

DLCOc normale : anémie

↘ DLCOc ➲ KCO

KCO normal : TVO ou TVR

↘ KCO

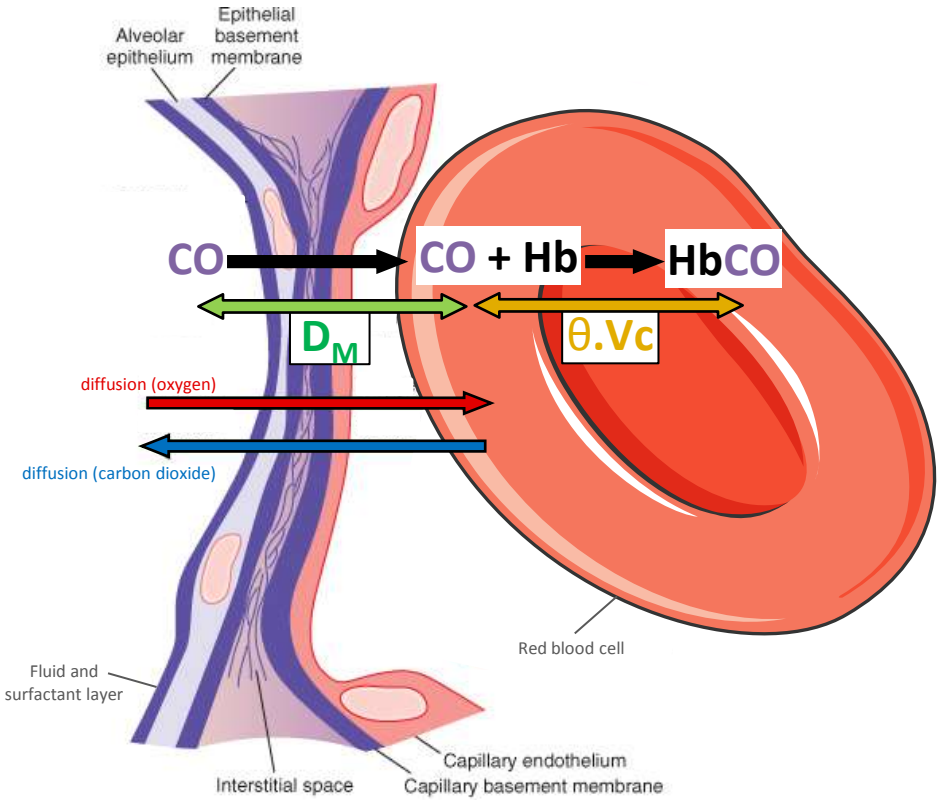
bloc alvéolo-capillaire et/ou atteinte vasculaire et/ou emphysème

→ DLCO / CV

→ DLNO / DLCO (double diffusion)

Neder *et al.*, *Clin Chest Med (40)* 2019

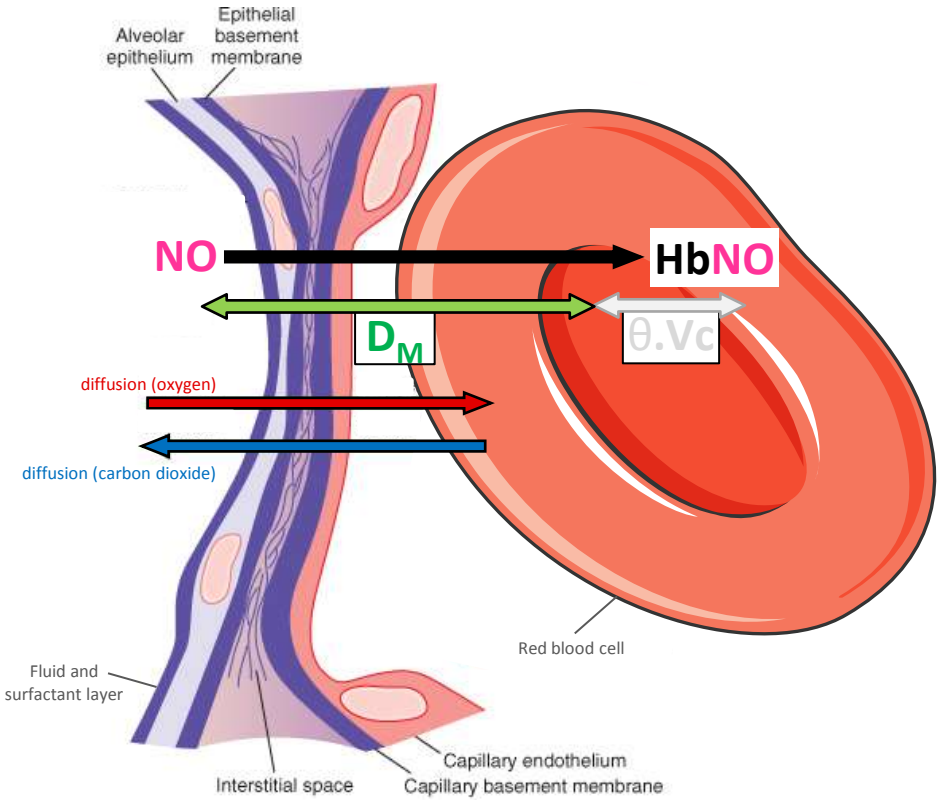
Double diffusion DLCO + DLNO



Le **CO** se comporte comme l'**O_2** avec **2 résistances en série**

$$\frac{1}{DLCO} = \frac{1}{D_{M}CO} + \frac{1}{\theta_{CO} \cdot V_C}$$

Double diffusion DLCO + DLNO



NO limité uniquement par le franchissement des membranes biologiques (liaison Hb très rapide)

→ **Détermination de Dm et Vc**

$$\frac{1}{DL_{CO}} = \frac{1}{Dm_{CO}} + \frac{1}{\theta_{CO}.Vc}$$

$$\frac{1}{DL_{NO}} \approx \frac{1}{Dm_{NO}}$$

Interprétation du transfert

- **DLCO / CV** (en % théorique)

  sujet sain : 100% / 100% = 1

  FPI : ↘↘ / ↘ < 1

  FPI + HP : ↘↘↘ / ↘ << 1

- **DLNO / DLCO** (double diffusion)

  sujet sain : rapport « normal » (selon valeurs de ref.)

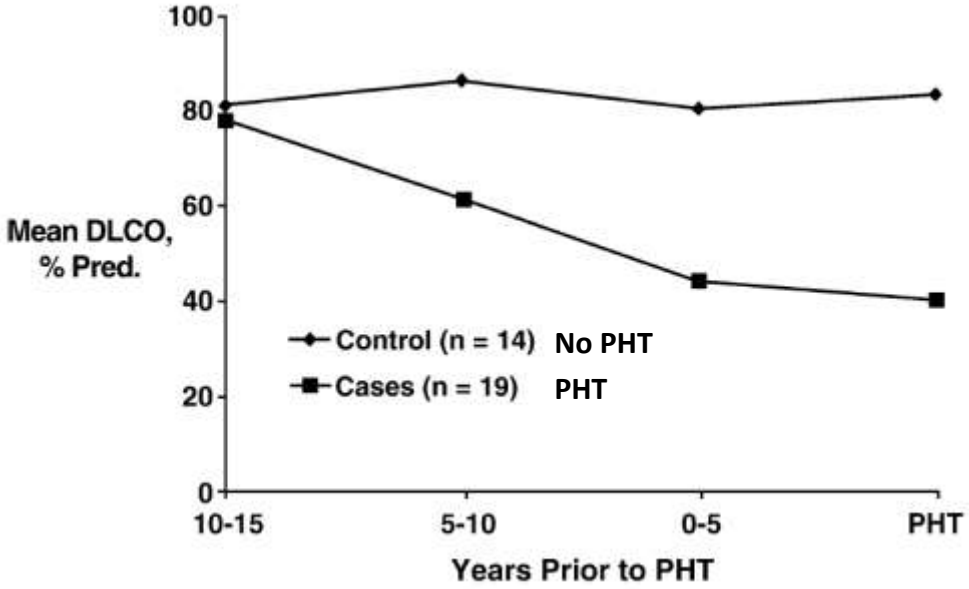
  FPI : rapport proche de la normale (↘ / ↘)

  FPI + HP : rapport augmenté (↘ / ↘↘)

DLCO et dépistage HP

Suivi EFR longitudinal sur 15 ans de 33 patient·es avec sclérodermie (SSc) dont certain·es ont développé une hypertension pulmonaire (PHT)

(Pas de PID ou PID minimale)



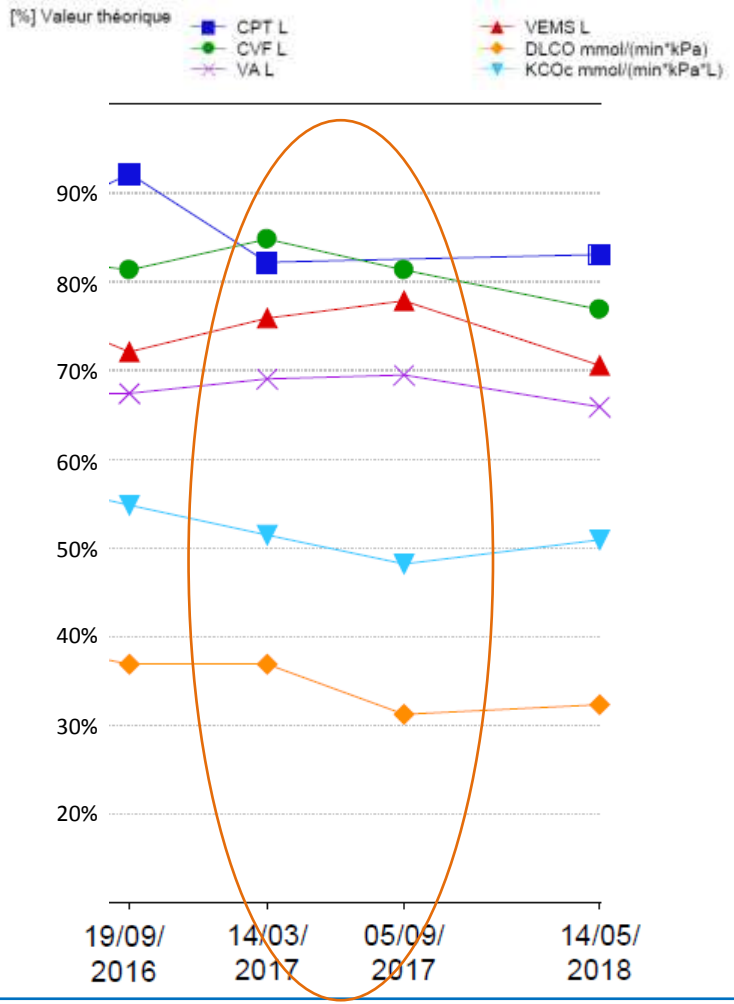
Steen *et al.*, *Arthritis Rheum (31)* 1988

M. RUI.

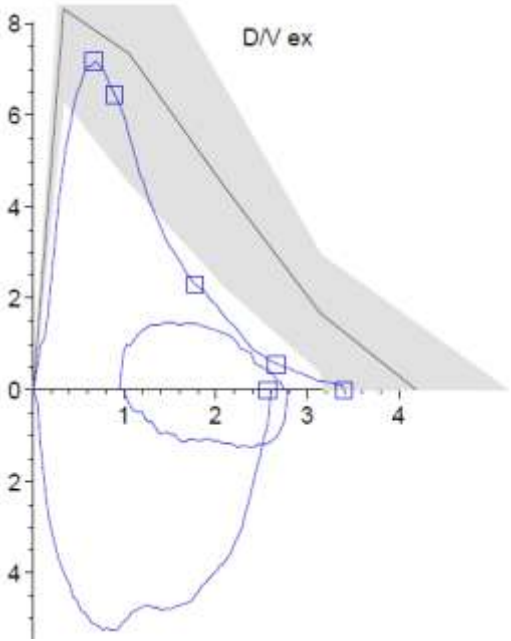
Homme
Sarcoïdose multi-viscérale

Dégradation respiratoire sans modification significative des images à la TDM

Diminution de la DLCO et KCO faisant découvrir une hypertension pulmonaire associée



M. RUI.



		Théo.	Basal	% Théo.	Z-Score (-3 -2 -1 1 2 3)
Date test			05.09.17		
Heure du test			10:39		
Capacité Vitale lente	[L]	4.34	3.54	82	
CV Forcée Expi	[L]	4.18	3.39	81	
VEMS	[L]	3.29	2.56	78	
VEMS % CV MAX	[%]	76.4	72.3	95	
DEMM 25/75	[L/s]	3.52	1.97	56	
Débit de Pointe Expiratoire	[L/s]	8.31	7.18	86	
DEM 75	[L/s]	7.34	6.45	88	
DEM 50	[L/s]	4.42	2.30	52	
DEM 25	[L/s]	1.67	0.56	33	
Hb	[g(Hb)/dL]		13.10		
DLCO cor(Hb)	[mmol/(min*kPa)]	9.45	3.09	33	
DLCO/VA cor(Hb)	[mmol/(min*kPa*L)]	1.37	0.66	48	

Répartition des volumes

- TVR le plus souvent ≈ homogène

- TVR inhomogène
  - TVO associé (ou obstruction a minima, trapping)
  - PPFE
  - Atteinte des muscles respiratoires (diaphragme +++)

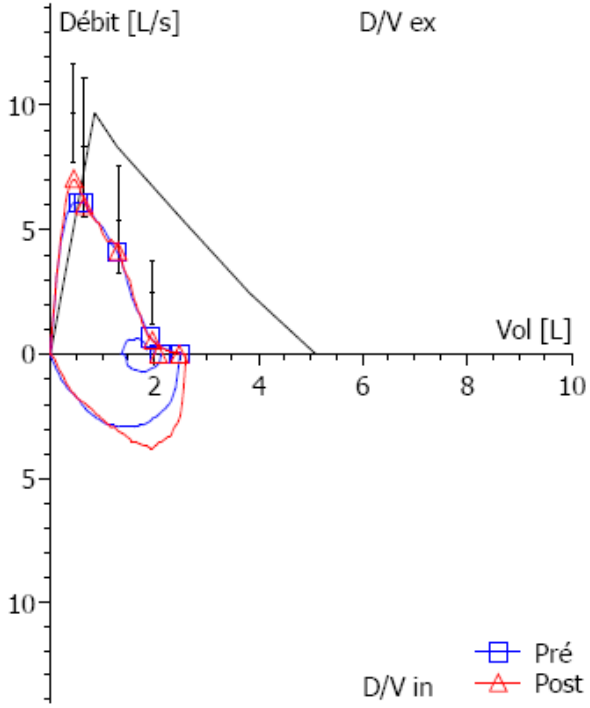
Suspecter une atteinte diaphragmatique au cours d'une PID

- Δ (CVassis – CVcouché) > 15 %
- ↘ Pimax
- ↘ SNIP (*sniff nasal inspiratory pressure*)
- Discordance entre importance TVR et KCO "préservé"
- TVR prédominant sur la CV avec VR conservé
- Hypoventilation alvéolaire
- Polysomnographie : désaturation en sommeil paradoxal (± apnées "centrales" par dysfonction diaphragmatique)

Laveneziana *et al., Eur Respir J (53)* 2019

EXEMPLE D'UNE MYOPATHIE

Myopathie avec parésie diaphragmatique bilatérale



CPT [L]	4,04 (65% th.)
CVL [L]	2,39 (52% th.)
VR [L]	1,65 (101% th.)
CRF [L]	2,47 (80% th.)
VR / CPT [%]	41% (157% th.)
VEMS [L.sec^{-1}]	1,98 (53% th.)
VEMS / CV [%]	83% (102% th.)

➲ TVR modéré à sévère, inhomogène prédominant **sur les volumes mobilisables**

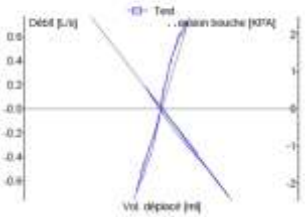
En cas de restriction extra-parenchymateuse, la CRF est volontiers conservée

En cas de TV mixte, la restriction prédomine également sur les volumes mobilisables mais le Tiffeneau est diminué

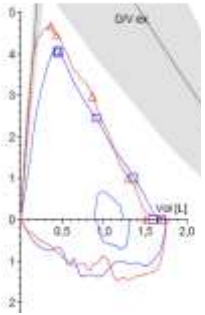
M. LOG.

Homme, 71 ans
PPFE

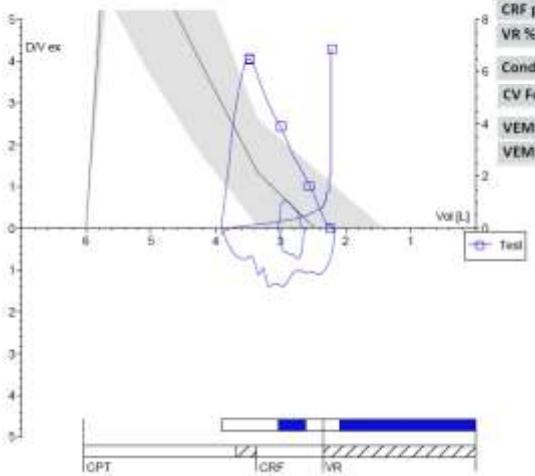
Courbes de résistances
et occlusion CRF



Courbe débit/volume



Courbe débit/volume
rapportée à la CPT réelle

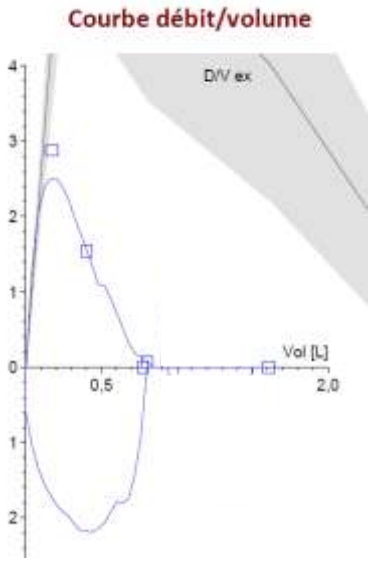


		Théo.	LIN	Basal	% Théo.	Z-Score	Post	Post%Th	% Var.
Capacité vitale Pleth.	[L]	3.68	2.76	1.82	49	-3.33			
Vol. Residuel Pleth.	[L]	2.35	1.68	2.10	89	-0.63			
Cap. Pulm. Totale Pleth.	[L]	6.18	5.03	3.92	63	-3.24			
CRF pléthysmo.	[L]	3.37	2.38	2.61	78	-1.26			
VR % CPT pleth.	[%]	38.9	29.9	53.5	137	2.67			
Conductances spécifiques	[1/(KPA*S)]	0.85	0.85	1.09	128				
CV Forcée Expi	[L]	3.56	2.55	1.70	48	-3.05	1.71	48	1
VEMS	[L]	2.79	1.95	1.59	57	-2.36	1.50	54	-6
VEMS % CV MAX	[%]	75.7	63.9	87.3	115	1.63	87.0	115	-0

➲ TVR sévère voire très sévère, inhomogène prédominant **sur les volumes mobilisables**

Mme GAD.

Femme, 51 ans
Scléromyosite (Ac anti-Scl70 + et anti-Ku +) avec atteinte musculaire périphérique et PID fibrosante



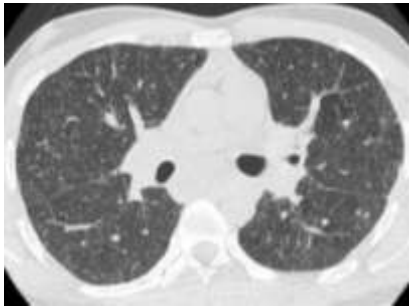
		Théo.	LIN	Basal	% Théo.	Z-Score	Z-Score	Couché Post	Post%Th	% Var.
Capacité vitale Pleth.	[L]	3.35	2.66	1.61	48		-4.14	1.04	31	- 35
Vol. Residuel Pleth.	[L]	1.89	1.32	0.92	49		-2.77			
Cap. Pulm. Totale Pleth.	[L]	5.36	4.38	2.53	47		-4.72			
CRF pléthysmo.	[L]	2.84	2.02	1.11	39		-3.46			
VR % CPT pleth.	[%]	36.6	27.0	36.5	100		-0.03			
Conductances spécifiques	[1/(KPA*S)]	1.04	1.04	1.98	191					
CV Forcée Expi	[L]	3.24	2.54	1.61	50		-3.81			
VEMS	[L]	2.78	2.15	0.78	28		-5.26			
VEMS % CV MAX	[%]	79.2	68.5	48.3	61		-4.75			

Echographie diaphragmatique : hypokinésie modérée des coupoles

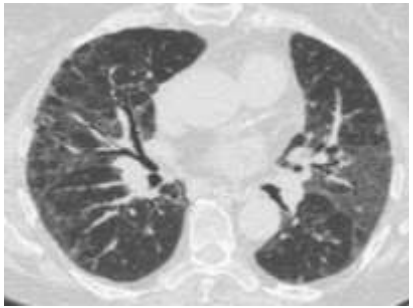
EMG : atteinte diaphragmatique confirmée

TVR dans la sarcoïdose

TVR modéré

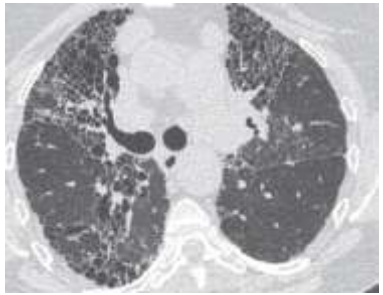


Stades II-III

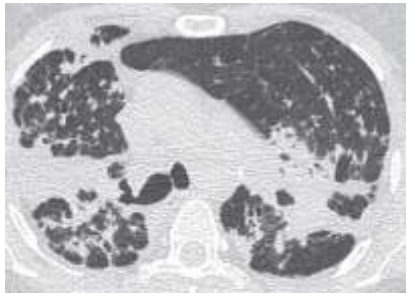


Stade IV avec réticulations hilo-périphériques

TVR sévère possible



Rayon de miel (apical)

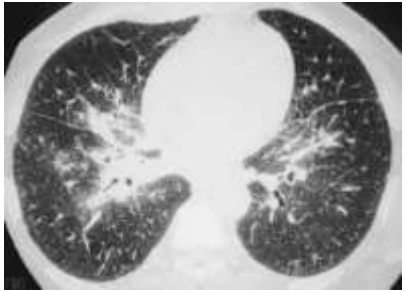


Masses de fibrose péri-hilaires

Nunes *et al.*, *Eur Resp J (40)* 2012

TVO dans la sarcoïdose

- 10-57 % des patient·es
- 5 mécanismes, souvent intriqués
- Réponse variable



* sauf si ganglions calcifiés

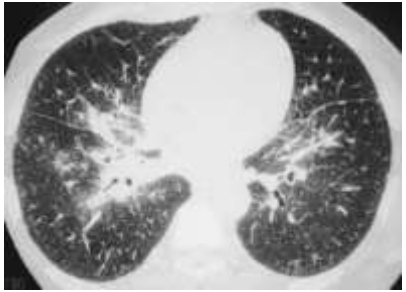
Naccache *et al.*, *J Comput Assit Tomogr (32)* 2008
Nunes *et al.*, *Eur Resp J (40)* 2012
Valeyre *et al.*, *Clin Chest Med (36)* 2015

TVO dans la sarcoïdose

- 10-57 % des patient·es
- 5 mécanismes, souvent intriqués
- Réponse variable

Mécanisme	Réponse au traitement
Distorsion bronchique	Non
Epaississement péribronchovasculaire	Oui
Sténose bronchique intrinsèque	Variable
Compression bronchique extrinsèque (ganglion)	Oui*
Air-trapping (bronchiolite)	Variable

* sauf si ganglions calcifiés



Naccache *et al.*, *J Comput Assit Tomogr (32)* 2008
Nunes *et al.*, *Eur Resp J (40)* 2012
Valeyre *et al.*, *Clin Chest Med (36)* 2015

Pronostic
et réponse au traitement

Reproductibilité des mesures

115 patient·es avec FPI en attente de transplantation

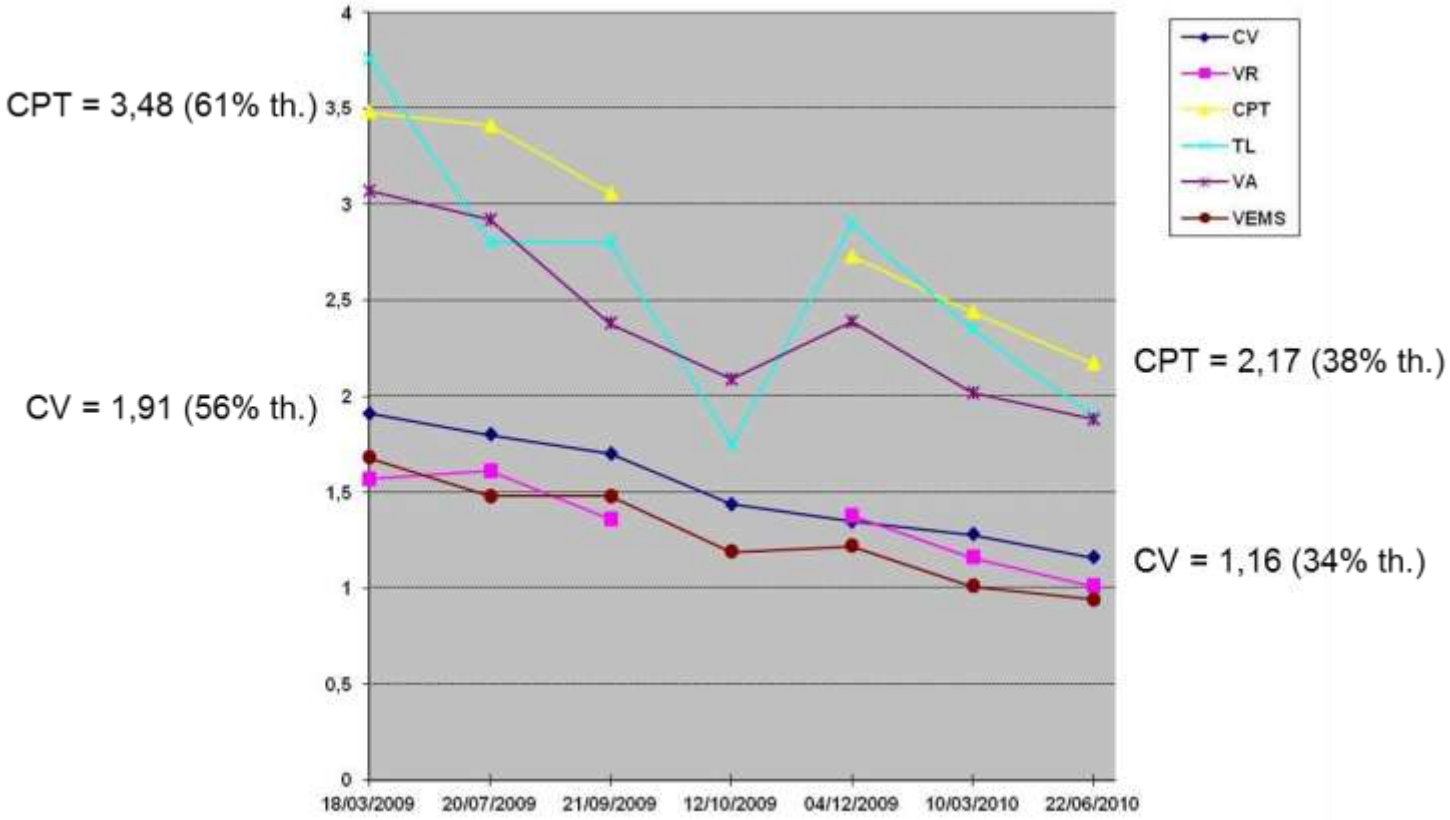
REPRODUCIBILITY OF PULMONARY FUNCTION MEASUREMENTS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Parameter	SD_{diff} between Two Measurements	SD_{diff}/Mean Value (%)
FVC, % pred	6.45	7.9
TLC, % pred	4.71	5.5
DL_{CO}, % pred	4.87	9.2
6 MWT distance	17.9	4.2
6 MWT O_2 desaturation	2.5	28.3
$\dot{V}O_2$max, % pred	6.4	10.5
O_2 desaturation, adjusted for $\dot{V}O_2$max	7.2	50.7
CRP score	6.5	25.9
CPI	3.5	7.8

Mogulkoc *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med (164)* 2001

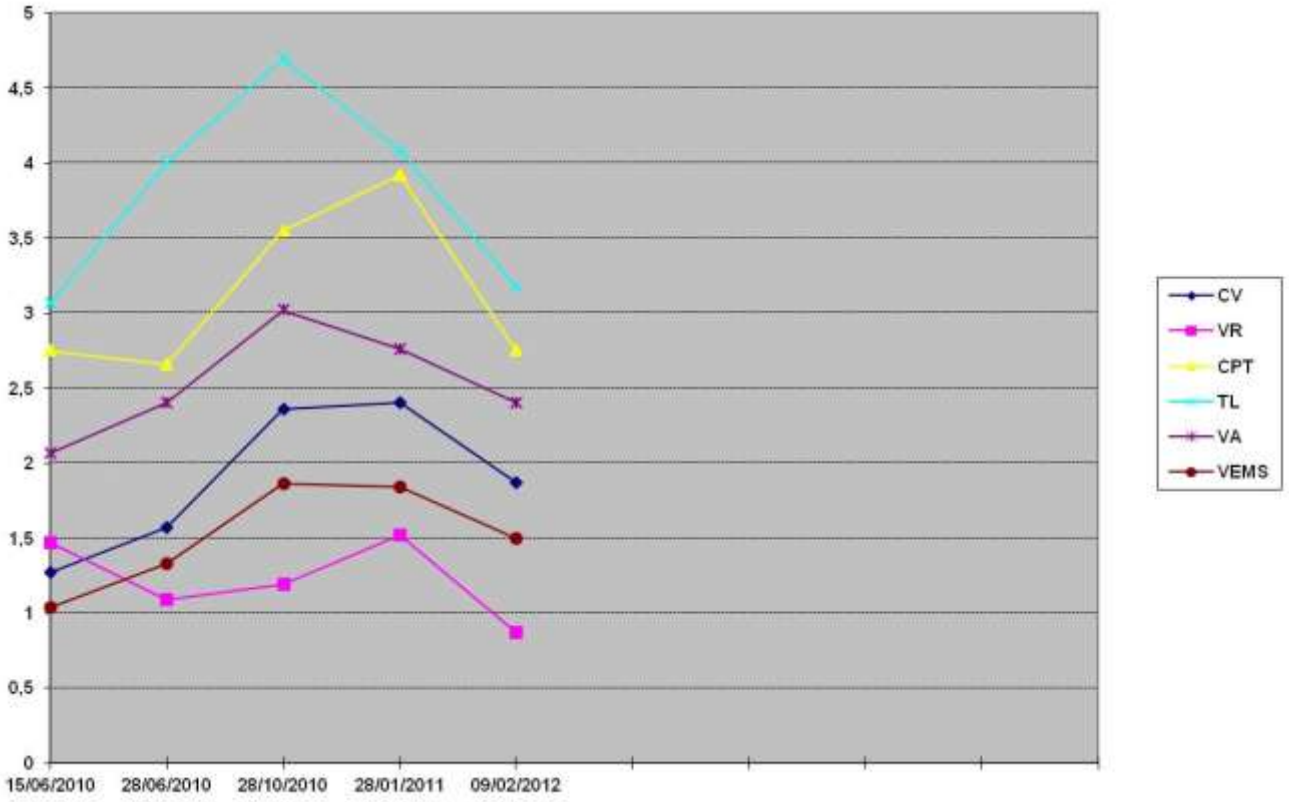
M. FRE.

Homme, 61 ans
FPI



M. CAM.

Homme, 33 ans
PINS idiopathique



J15 ttt
EDX + CT

M6

Séjour en prison
(arrêt du traitement)

Suivi longitudinal de FPI / PINS

- **EFR = élément majeur du suivi**
- Potentiellement plus sensible que la TDM thoracique si *pattern* de lésions fibrosantes (rayon de miel, réticulations, bronchectasies…)
  - Évolution spontanée ou réponse au traitement
  - Indication de transplantation pulmonaire

- Critères dérivés des recommandations pour la FPI
  - **Variation significative** des **volumes (CV)** si **≥ 10% de la théorique (*variation absolue*)** ou **≥ 10% en *variation relative***
  - **Variation marginale** si ≥ 5% (absolue ou relative)
  - Pour la **DLCO**, les seuils de **variation significative et marginale** sont **15% et 7,5%**

Valeur pronostique des EFR basales

104 patient·es (63 FPI + 41 PINS)

CLINICAL FEATURES AND PULMONARY FUNCTION INDICES AT PRESENTATION, COMPARED BETWEEN PATIENTS DYING WITHIN 2 YEARS AND THOSE DYING AFTER MORE THAN TWO YEARS OF FOLLOW-UP

	Early Deaths ($n = 31$)	Late Deaths ($n = 31$)	Statistical Significance
Age	53.9 ± 10.4	56.3 ± 6.4	NS
Male/female	23:8	38:4	$p = 0.06$
Duration dyspnea, month*	24 (2–120)	9.5 (0–65)	$p = 0.001$
CPI, unadjusted units	55.3 ± 13.4	46.7 ± 7.8	$P < 0.001$
FEV_1, % predicted	67.2 ± 16.6	79.8 ± 12.1	$p < 0.0005$
FVC, % predicted	62.0 ± 20.0	78.7 ± 14.3	$p < 0.0001$
DL_{CO}, % predicted	39.4 ± 14.5	45.8 ± 11.3	$p = 0.04$
Po_2, kPa	8.8 ± 1.8	10.4 ± 1.4	$p < 0.0005$

CPI = 91 – (0.65 x DLCO) – (0.53 x CVF) + (0.34 x VEMS)

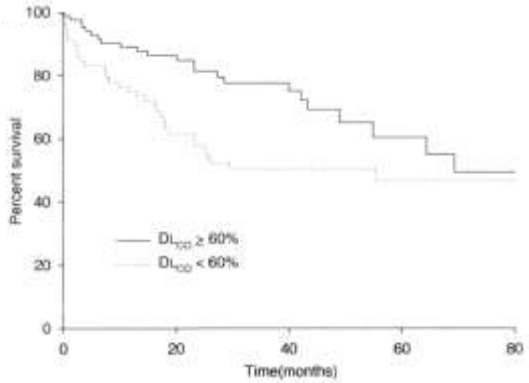
Quand DLCO basale < 35%, pas de différence de survie entre FPI et PINS

Latsi *et al., Am J Respir Crit Care Med (168)* 2003

179 patient·es (131 FPI + 48 PINS)

RESULTS OF MULTIVARIATE ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS OF PATIENTS WITH FIBROTIC NONSPECIFIC INTERSTITIAL PNEUMONIA AND IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AT THE TIME OF PRESENTATION

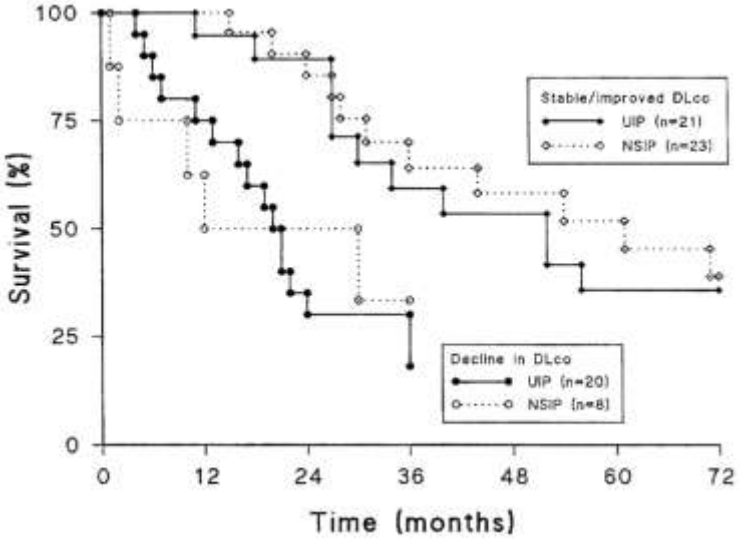
	Hazard Ratio	95% CI	p Value
Age	1.043	1.012–1.074	0.006
Sex*	0.547	0.291–1.032	0.062
NSIP diagnosis	0.433	0.199–0.943	0.035
FVC, % predicted†	0.984	0.965–1.003	0.094
DL_{CO}, % predicted†	0.977	0.958–0.996	0.016
Resting Pa_{O_2}	0.983	0.963–1.003	0.093



Jegal *et al., Am J Respir Crit Care Med (171)* 2005

Suivi longitudinal

104 patient·es (63 FPI + 41 PINS)



179 patient·es (131 FPI + 48 PINS)

RESULTS OF MULTIVARIATE ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS OF PATIENTS WITH FIBROTIC NONSPECIFIC INTERSTITIAL PNEUMONIA AND IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AFTER 6 MONTHS OF FOLLOW-UP

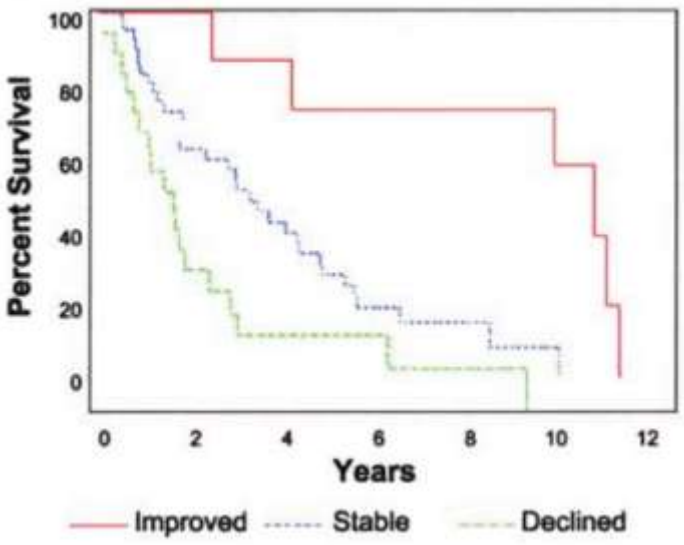
	Hazard Ratio	95% CI	p Value
Age	1.027	0.992–1.064	0.134
Sex*	2.724	1.277–5.813	0.010
NSIP diagnosis	0.854	0.349–2.093	0.730
Initial FVC, % predicted†	0.987	0.964–1.010	0.262
Initial D_{LCO}, % predicted†	0.972	0.949–0.996	0.022
Six-month change in FVC‡	0.925	0.893–0.958	< 0.001
Resting Pa_{O_2}	0.995	0.961–1.031	0.798

Latsi *et al., Am J Respir Crit Care Med (168)* 2003

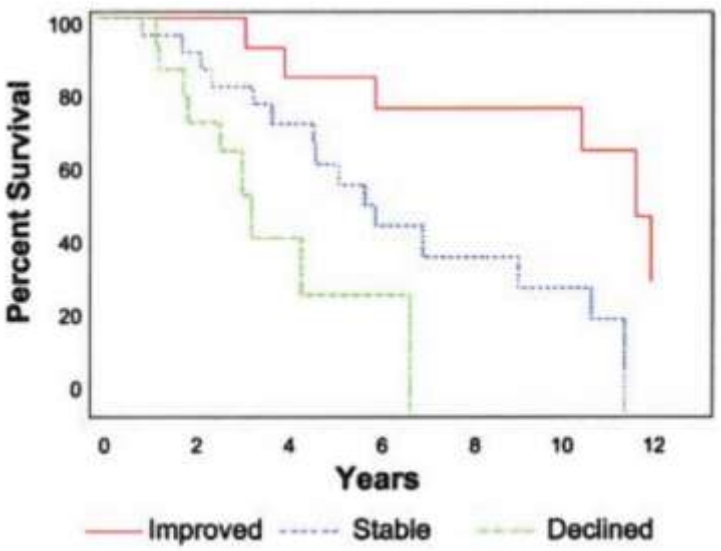
Jegal *et al., Am J Respir Crit Care Med (171)* 2005

Suivi longitudinal

81 patient·es avec FPI prouvées histologiquement



DLCO à M6

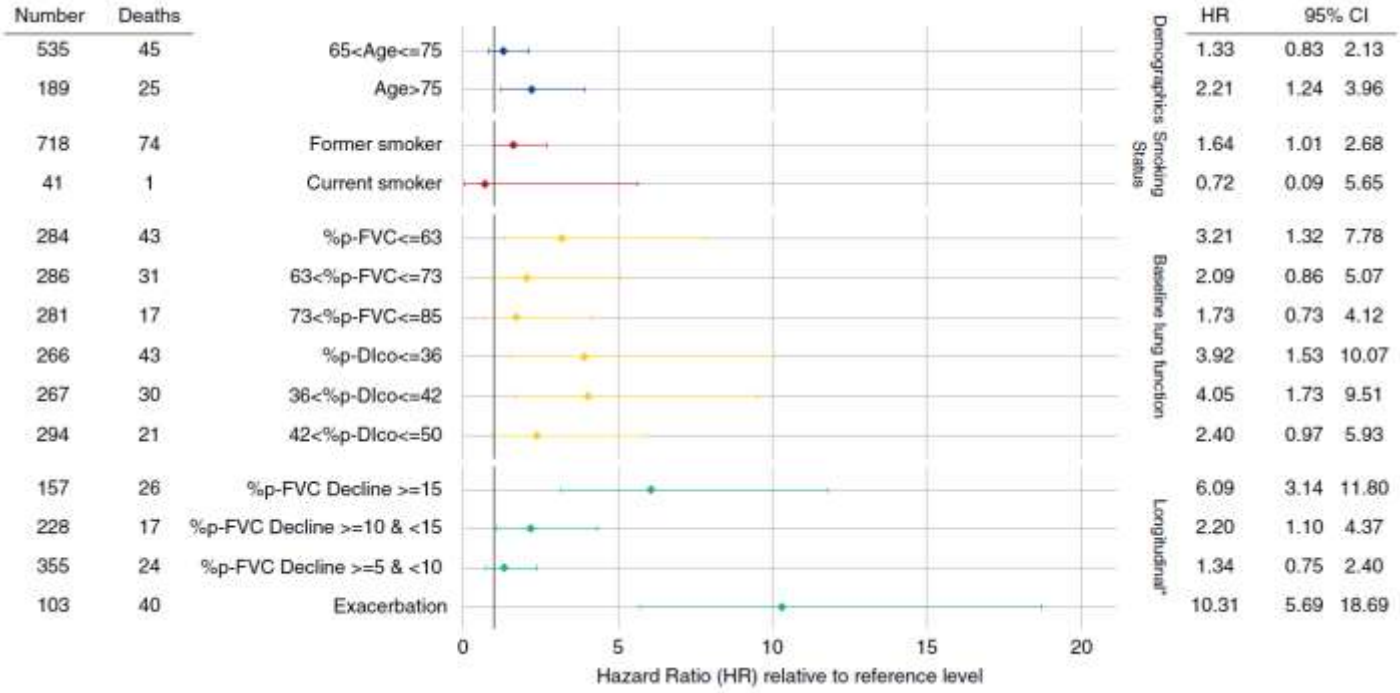


DLCO à M12

Collard *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med (168)* 2003

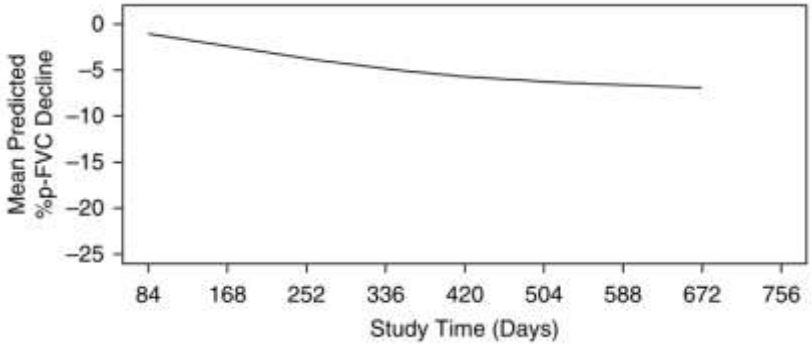
EFR basales et suivi longitudinal

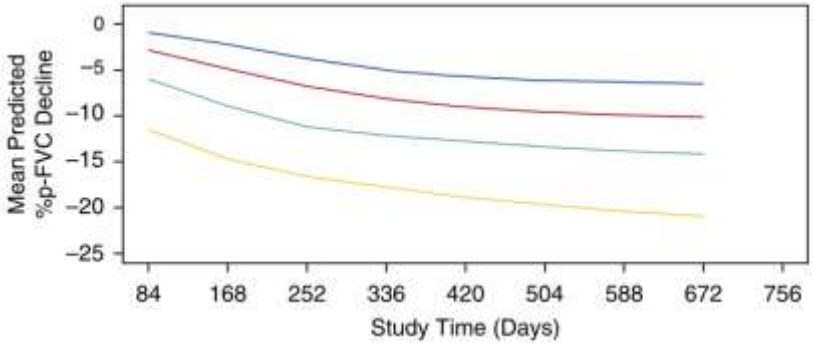
Patient·es issu·es des groupes placebo de 6 études nintédanib ou pirfénidone *VS* placebo dans la FPI (n=1132)

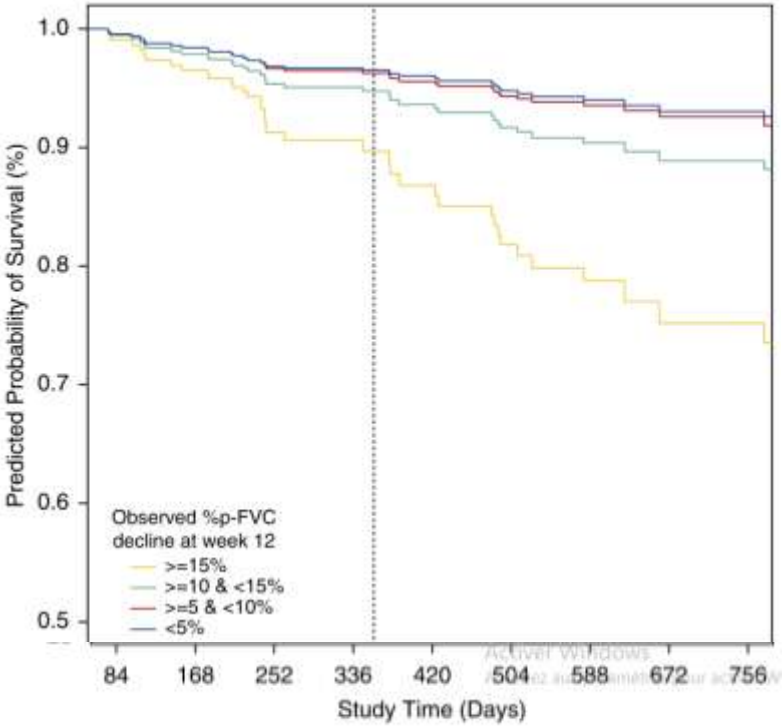


Paterniti et al., *Ann Am Thorac Soc (14)* 2017

Suivi longitudinal





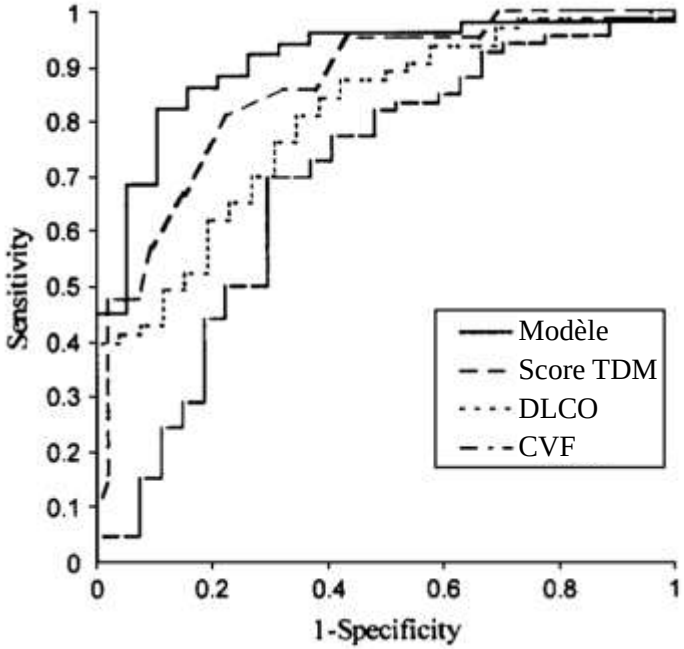


Paterniti *Ann Am Thorac Soc* 2017

Critères composites

115 patient·es avec FPI en attente de transplantation

Evaluation d'un modèle prédictif incluant score TDM de fibrose et DLCO basale



Mogulkoc *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med (164)* 2001

Progression dans les RCTs

- Déclin relatif significatif de la CVF (≥ 10 %)
- Déclin relatif marginal (entre 5 et 10 %)
  + aggravation des symptômes respiratoires
- Déclin relatif marginal (entre 5 et 10 %)
  + aggravation des images radiologiques
- Aggravation des symptômes respiratoires
  + aggravation des images radiologiques

Suivi de sarcoïdose

- Un TVR est plus fréquemment le reflet d'une maladie sévère qu'un TVO
- EFR basales moins bien corrélées au pronostic (amélioration possible)
  - Seuil de DLCO à 40% de la théorique ?
- Critères de changement significatif en longitudinal moins clairs que pour la FPI
  - L'évaluation est plus multifactorielle
  - On peut probablement parler de progression / amélioration significative pour des variations fonctionnelles plus discrètes
  - Corrélation correcte entre modifications EFR et modifications TDM, discordance doit faire évoquer HP

Pronostic de la sarcoïdose

1110 patient·es avec sarcoïdose

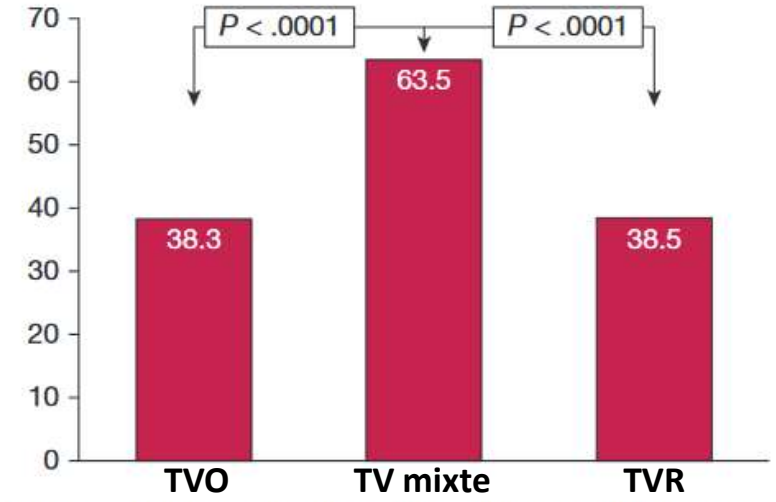
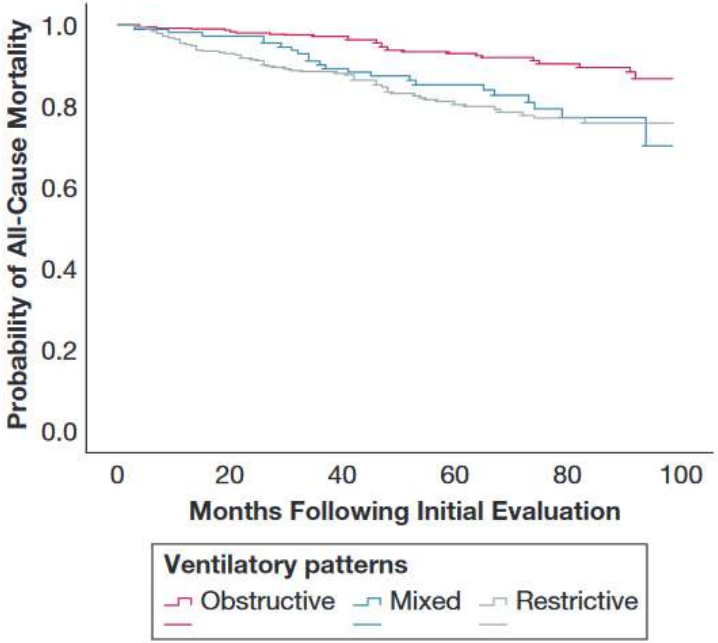


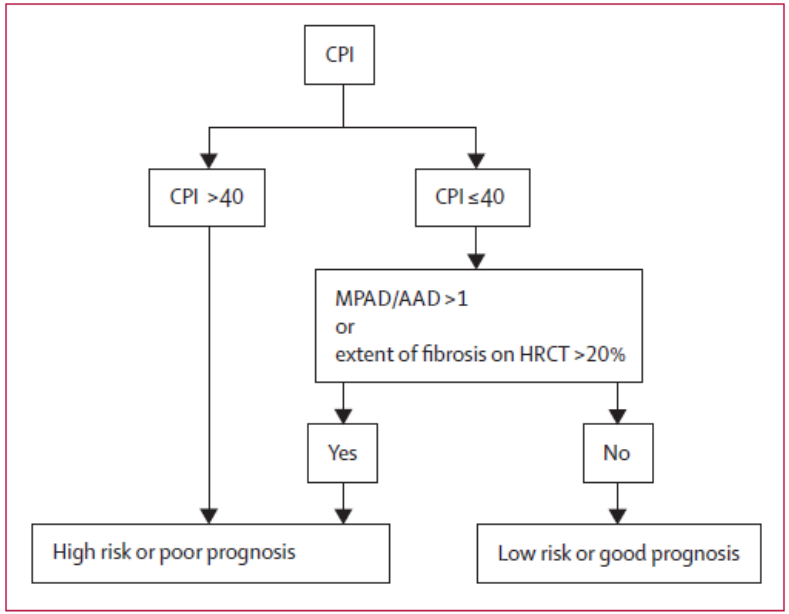
Figure 2 – *Prevalence of stage IV disease in patients with pulmonary sarcoidosis across ventilatory patterns using American Thoracic Society/European Respiratory Society criteria.*



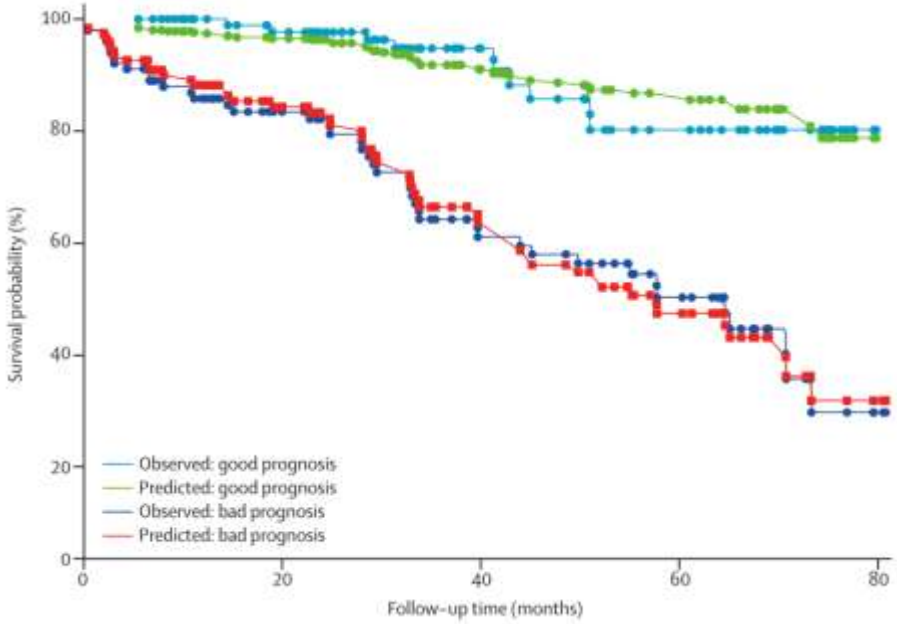
Kouranos *et al.*, *Chest (158)* 2020

Pronostic de la sarcoïdose

251 + 252 patient·es avec sarcoïdose



Clinical staging algorithm for stratification of clinical risk in pulmonary sarcoidosis



Walsh *et al.*, *Lancet Respir Med (2)* 2014
Jeny *et al.*, *Respir Med (169)* 2020

Suivi longitudinal de TVO

- **Critère de suivi = VEMS**

- Déclin accéléré du VEMS en cas de pathologie évolutive
  - À comparer au déclin physiologique → 10-50 ml/an à partir de 30 ans

- Evolution naturelle ou réponse au traitement
  - Disparition du TVO ?
  - Amélioration du VEMS ?
  - Disparition d'un éventuel bronchospasme ?

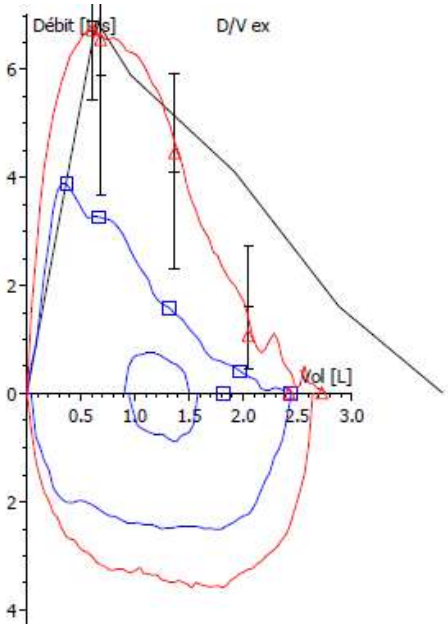
Mme MEN.

Femme, 58 ans

- Contexte de PID familiale
- Asthme depuis l’enfance

- Diagnostic d’une PID de type PINS
- Bilan immunologique : ANCA + type MPO
- Recherche génétique : mutation RTEL1

EFR (juin 2014)

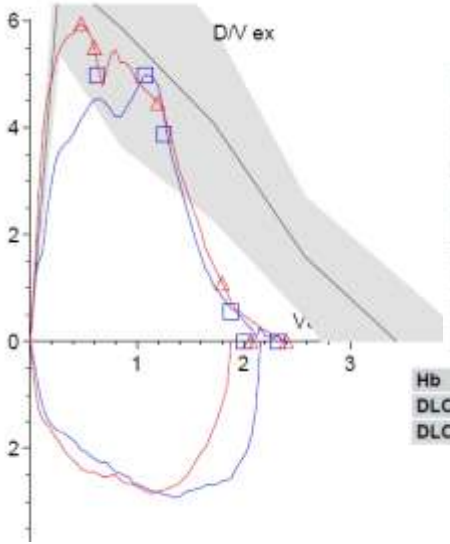


		Théo.	Basal	% Théo.	Z-Score	Post	Post%Th	% variation
Date test			23.06.14			23.06.14		
Heure du test			10:06			11:30		
Capacité vitale Pleth.	[L]	3.58	2.65	74				
Vol. Residuel Pleth.	[L]	2.03	1.62	80				
Cap. Pulm. Totale Pleth.	[L]	5.76	4.27	74				
VR % CPT pleth.	[%]	37.32	37.89	102				
CRF pléthysmo.	[L]	2.97	2.76	93				
Vol. Reserve Expi.	[L]	0.94	1.14	121				
CRF% CPT Pleth.	[%]	53.74	64.64	120				
R 0.5 Inspi	[kPa/(L/s)]	0.30	0.07	23				
sG 0.5 Inspi	[1/(KPA*S)]	1.04	4.79	460				
Conductances spécifiques	[1/(KPA*S)]	1.04	3.78	363				
CV Forcée	[L]	3.46	2.43	70		2.72	79	12
VEMS	[L]	2.96	1.81	61		2.42	82	34
VEMS % CV MAX	[%]	78.8	69.0	88		88.9	113	29
DEMM 25-75	[L/s]	3.27	1.15	35		3.25	99	182
Débit Pointe Expi	[L/s]	6.90	3.87	56		6.72	98	74
DEM 75	[L/s]	5.88	3.25	55		6.54	111	101
DEM 50	[L/s]	4.10	1.58	39		4.45	109	181
DEM 25	[L/s]	1.60	0.41	26		1.07	67	160
Hb	[g(Hb)/dL]		14.80					
DLCO cor(Hb)	[mmol/(min*kPa)]	8.93	4.53	51				
DLCO/VA cor(Hb)	[mmol/(min*kPa*L)]	1.55	1.08	70				

➲ TV mixte, part bronchospastique attribuée à l’asthme : renforcement des traitements inhalés

EFR (janvier 2015)

Majoration des symptômes respiratoires

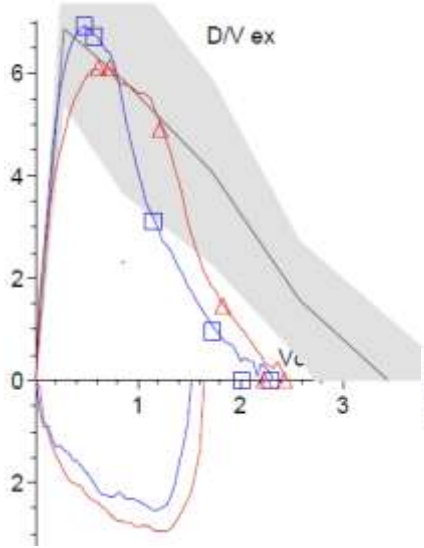


		Théo.	Basal	% Théo.	Z-Score	Post	Post%Th	% Variation
Date test			16.01.15			16.01.15		
Heure du test			10:35			10:59		
Capacité Vitale lente	[L]	3.56	2.51	71		2.40	67	-5
CV Forcée Expi	[L]	3.43	2.32	68		2.40	70	3
VEMS	[L]	2.94	2.01	68		2.07	70	3
VEMS % CV MAX	[%]	78.6	80.0	102		86.3	110	8
DEMM 25/75	[L/s]	3.24	2.70	83		2.98	92	10
Hb	[g(Hb)/dL]		14.60					
DLCO cor(Hb)	[mmol/(min*kPa)]	8.88	3.80	43				
DLCO/VA cor(Hb)	[mmol/(min*kPa*L)]	1.54	1.17	76				

➲ Dégradation attribuée à la PID :
instauration d'un traitement immunosuppresseur

EFR (décembre 2015)

Amélioration symptomatique puis nouvelle dégradation

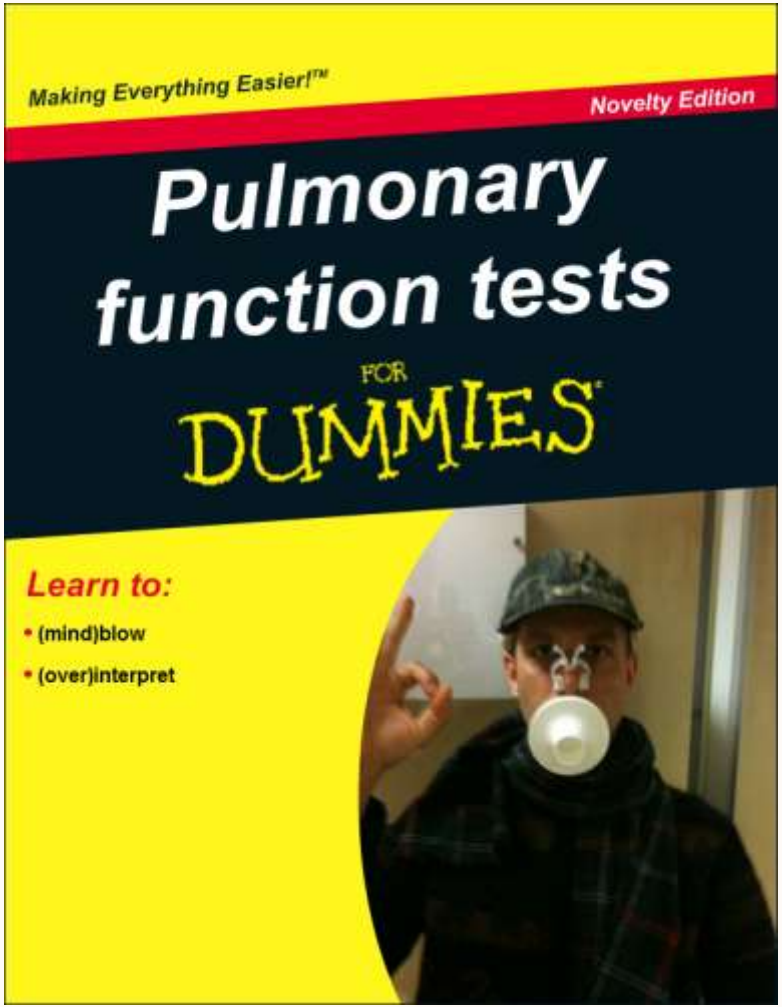


		Théo.	Basal	% Théo.	Z-Score (-3 -2 -1 1 2 3)	Post	Post%Th	% Variation
Date test			04.12.15			04.12.15		
Heure du test			10:47			11:14		
Capacité Vitale lente	[L]	3.56	2.30	65		2.43	68	6
CV Forcée Expl	[L]	3.43	2.30	67		2.43	71	6
VEMS	[L]	2.94	2.01	69		2.23	76	11
VEMS % CV MAX	[%]	78.6	87.6	111		91.9	117	5
DEMM 25/75	[L/s]	3.24	2.41	74		3.43	106	42
Hb	[g(Hb)/dL]		14.50					
DLCO cor(Hb)	[mmol/(min*kPa)]	8.88	4.87	55				
DLCO/VA cor(Hb)	[mmol/(min*kPa*L)]	1.54	1.36	88				

➲ EFR essentielles pour évaluer l'évolution et la réponse au traitement

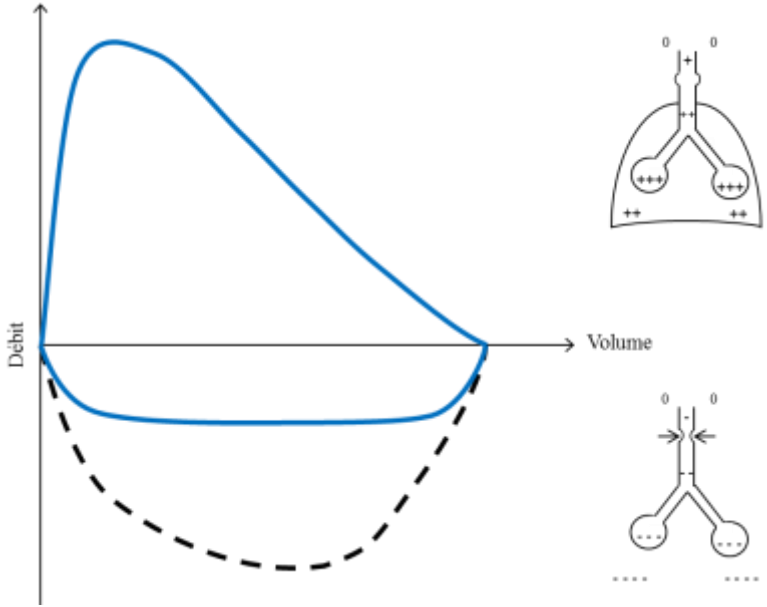
Take-home messages

- Anomalies fonctionnelles typiques, non spécifiques
- Sensibilité diagnostique de la DLCO dans les atteintes précoces
- EFR de repos (et d'effort) en basal :
  → altération fonctionnelle et pronostic
- EFR en longitudinal :
  → progression, réponse au traitement et pronostic
- Réévaluation mieux codifiée pour la FPI que pour la sarcoïdose



Merci de votre attention

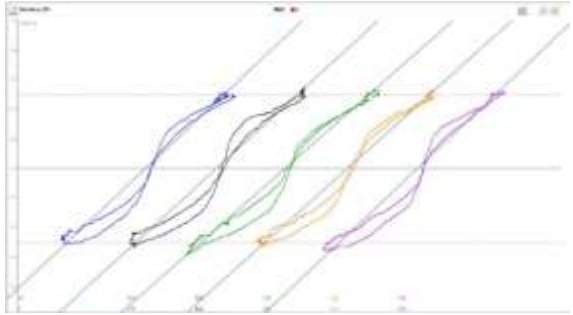
Sténose extra-thoracique compliante



- ↘ VIMS et rapport VIMS / VEMS
- ↘ DIMs, DIP et rapport DIM50 / DEM50
- ↘ rapport aire courbe inspi / aire courbe expi

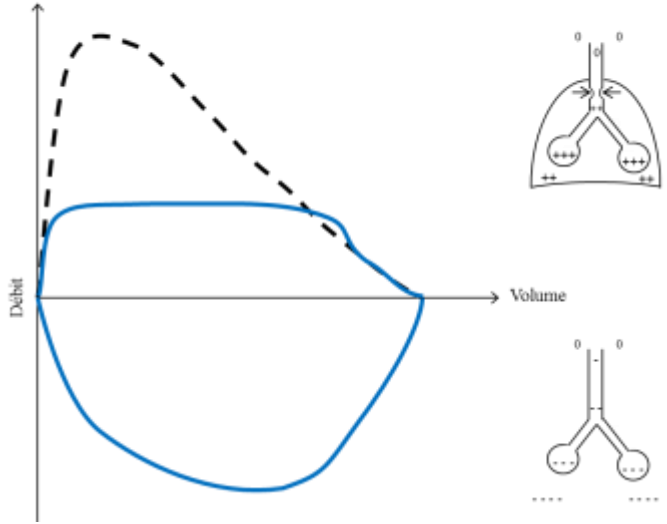
Aspect en **plateau de la courbe inspiratoire +++**

± aspect sigmoïde de la courbe de résistances à bas débit

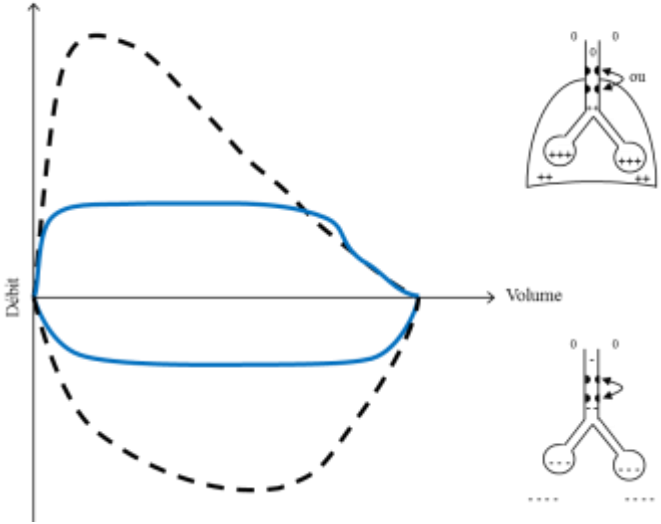


Autres obstructions proximales

Sténose trachéale intra-thoracique compliante

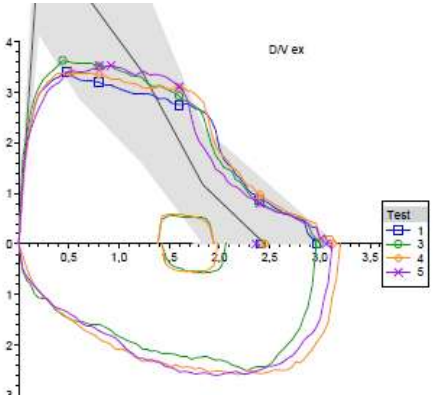


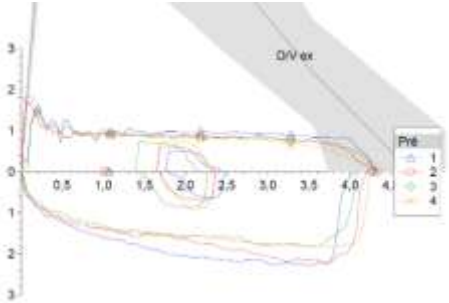
Sténose proximale non compliante (fixée)

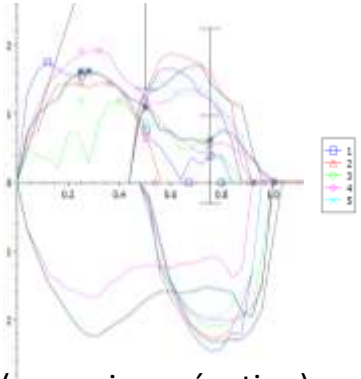


Point critique : vérifier l'exécution

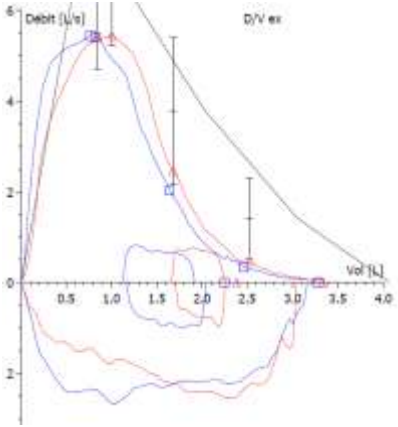
L'effort inspiratoire doit être maximal +++







(mauvaise exécution)

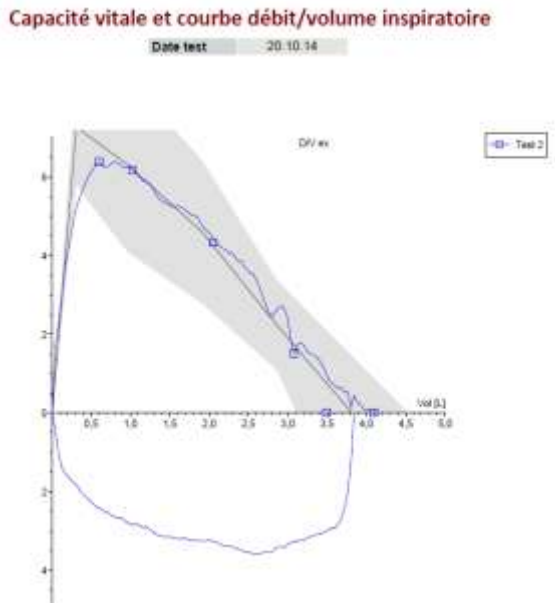


(inspiration sous-maximale)

Mme VIO.

Femme, 24 ans
Sarcoïdose ganglionnaire extra-thoracique

Dyspnée laryngée



		Théo.	Basal	% Théo.	Z-Score −3 −2 −1 1 2 3
Date test			20.10.14		
Heure du test			15:34		
Médication					
Capacité Vitale lente	[L]	3.86	4.10	106	
CV Forcée Expi	[L]	3.81	4.10	107	
VEMS	[L]	3.33	3.50	105	
VEMS % CV MAX	[%]	84.3	85.4	101	
DEMM 25/75	[L/s]	4.15	3.84	93	
Débit de Pointe Expiratoire	[L/s]	7.27	6.39	88	
DEM 75	[L/s]	6.32	6.17	98	
DEM 50	[L/s]	4.60	4.33	94	
DEM 25	[L/s]	2.23	1.52	68	
CV Forcé Inspi	[L]	3.86	3.81	99	
VIMS	[L]	3.97	3.25	82	
VIMS % CV MAX	[%]	86.2	79.2	92	
VEMS % VIMS	[%]		107.7		
Débit de Pointe Inspiratoire	[L/s]	4.27	3.61	84	
DIM 50	[L/s]	4.06	3.26	80	
DEM 50 % DIM 50	[%]		139.34		
Aire DV Expi.	[L*L/s]	17.55	15.13	86	
Aire DV Inspi	[L*L/s]		11.04		
Aire DV Expi/Inspi	[%]		146.59		

M. PET.

Homme, 70 ans

- Dans l'enfance : sténose laryngée
  → trachéotomie + tube de Montgomery (pendant 6 ans)

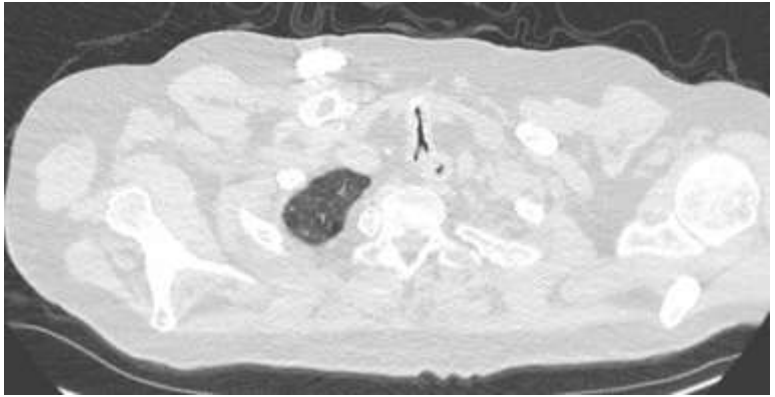
- 21 ans : sténose trachéale
  → auto-greffe de cartilage
  → Dg histologique de PCA

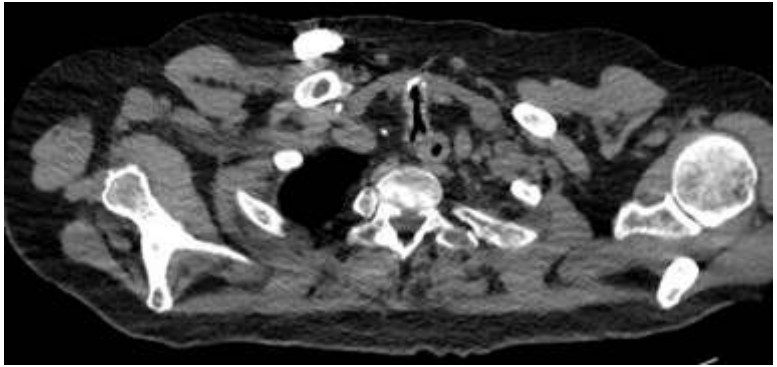
- Evolution :
  → épisodes de détériorations respiratoire (la plupart infectieux)
  → pneumectomie gauche décidée devant une sténose de la bronche souche

- Plus récemment :
  → traitement par méthotrexate pendant un an : échec
  → mis sous Endoxan : amélioration clinique, dyspnée fluctuante (4 bolus)
  → dose seuil de Cortancyl : 20 mg/j (+ Zithromax et traitements inhalés)

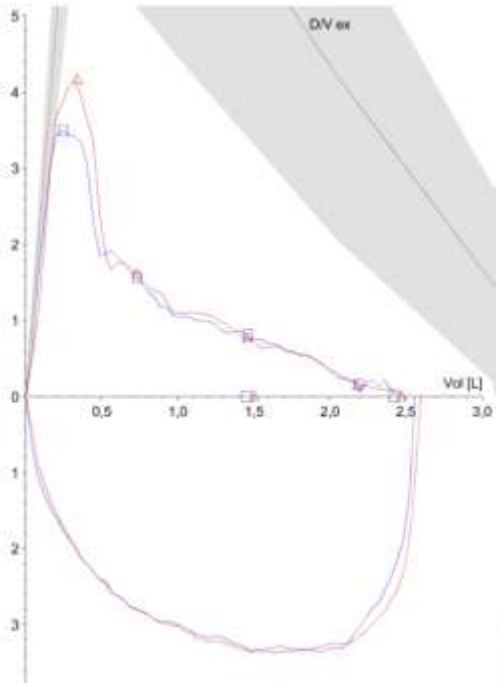
- Question : opportunité d'un geste endo-bronchique ?

TDM thoracique (mars 2018)





EFR (mars 2018)



		Théo.	Basal	% Théo.	Z-Score
Date test			20.09.18		
Heure du test			12:36		
Médication					
Capacité Vitale lente	[L]	4.25	2.92	69	
CV Forcée Expi	[L]	4.09	2.42	59	
VEMS	[L]	3.13	1.45	46	
VEMS % CV MAX	[%]	74.6	49.7	67	
DEMM 25/75	[L/s]	3.14	0.91	29	
Débit de Pointe Expiratoire	[L/s]	8.07	3.50	43	
DEM 75	[L/s]	7.22	1.56	22	
DEM 50	[L/s]	4.23	0.81	19	
DEM 25	[L/s]	1.49	0.17	11	
CV Forcé Inspi	[L]	4.25	2.56	60	
VIMS	[L]	4.36	2.55	58	
VIMS % CV MAX	[%]	81.1	87.3	108	
VEMS % VIMS	[%]		56.9		
Débit de Pointe Inspiratoire	[L/s]	3.54	3.37	95	
DIM 50	[L/s]	4.46	3.16	71	
DEM 50 % DIM 50	[%]		31.07		
Aire DV Expi.	[L*L/s]	17.30	2.85	16	
Aire DV Inspi	[L*L/s]		6.95		
Aire DV Expi/Inspi	[%]		43.78		
Capacité vitale Pleth.	[L]	4.25	2.71	64	
Vol. Residuel Pleth.	[L]	2.64	2.23	84	
Cap. Pulm. Totale Pleth.	[L]	7.14	4.94	69	
VR % CPT pleth.	[%]	41.26	45.13	109	
CRF pléthysmo.	[L]	3.71	2.43	66	
Hb	[g(Hb)/dL]		15.10		
DLCO cor(Hb)	[mmol/(min*kPa)]	9.13	6.41	70	
DLCO/VA cor(Hb)	[mmol/(min*kPa*L)]	1.28	1.49	116	

VEMS précédent :
1530 ml (50% théo.)

M. PET.

EFR :

Trouble ventilatoire mixte

- TVR sur pneumonectomie gauche (cf. CPT)
- TVO (cf. courbe concave et Tiffeneau)
- Discordance entre la sténose observée (endoscopie + TDM) et le faible retentissement sur les débits inspiratoires (cf. courbe inspi, cf. VIMS et DIM50 / volumes)
- Sévérité modéré du trouble ventilatoire (VEMS = 67% th.)

Proposition → poursuivre le traitement par Endoxan, pas de geste dans l'immédiat
→ réévaluation après les 6 bolus