

Place de l'exploration fonctionnelle respiratoire dans la prise en charge des pneumopathies infiltrantes diffuses

Dr Laurent PLANTIER
Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles
Hôpital Bichat-Claude Bernard
Université Paris Diderot

Cadre de l'exposé

Quelles PID ?

→ FPI

Définir l'exploration fonctionnelle

- Repos : EFR
- Test de marche de 6 min
- Epreuve d'exercice

Points abordés

- Altérations structure/fonction
- Apport clinique de l'EFR de repos
- Place de l'exploration à l'exercice

Lésions de l'appareil respiratoire au cours de la FPI

Site

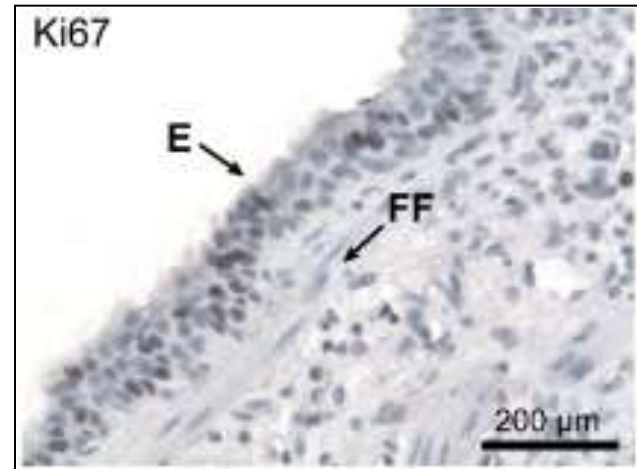
Voies
aériennes

Prolifération épithéliale

Territoires
alvéolaires

Vaisseaux

Interstitium
sous pleural



Lésions de l'appareil respiratoire au cours de la FPI

Site

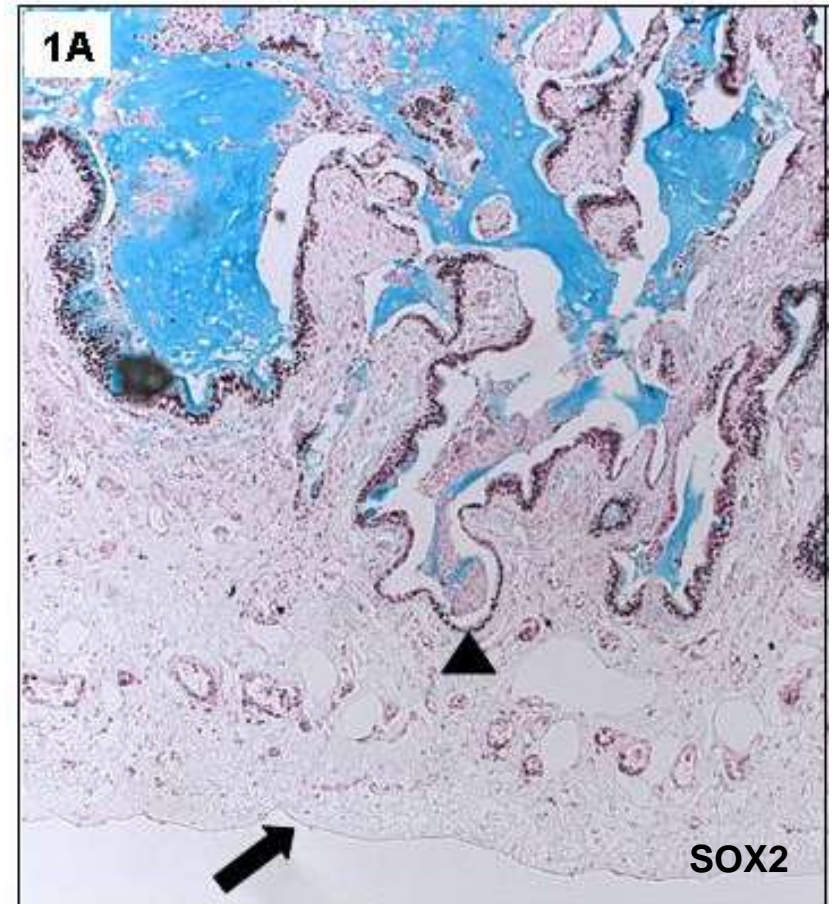
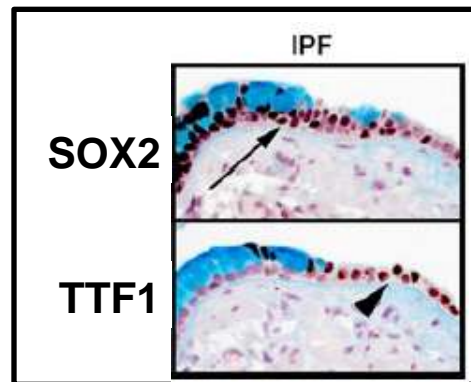
Voies
aériennes

Territoires
alvéolaires

Vaisseaux

Interstitium
sous pleural

Fibrose hétérogène
Bronchiolisation



Lésions de l'appareil respiratoire au cours de la FPI

Site

Lésions microvasculaires

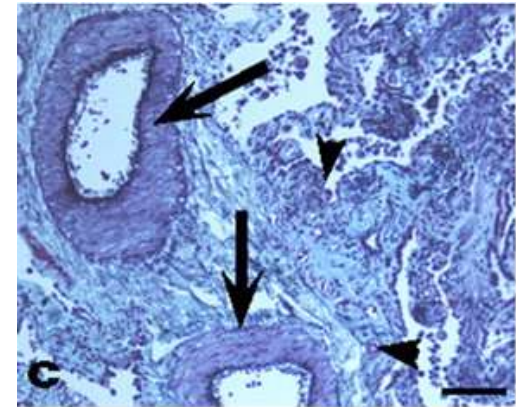
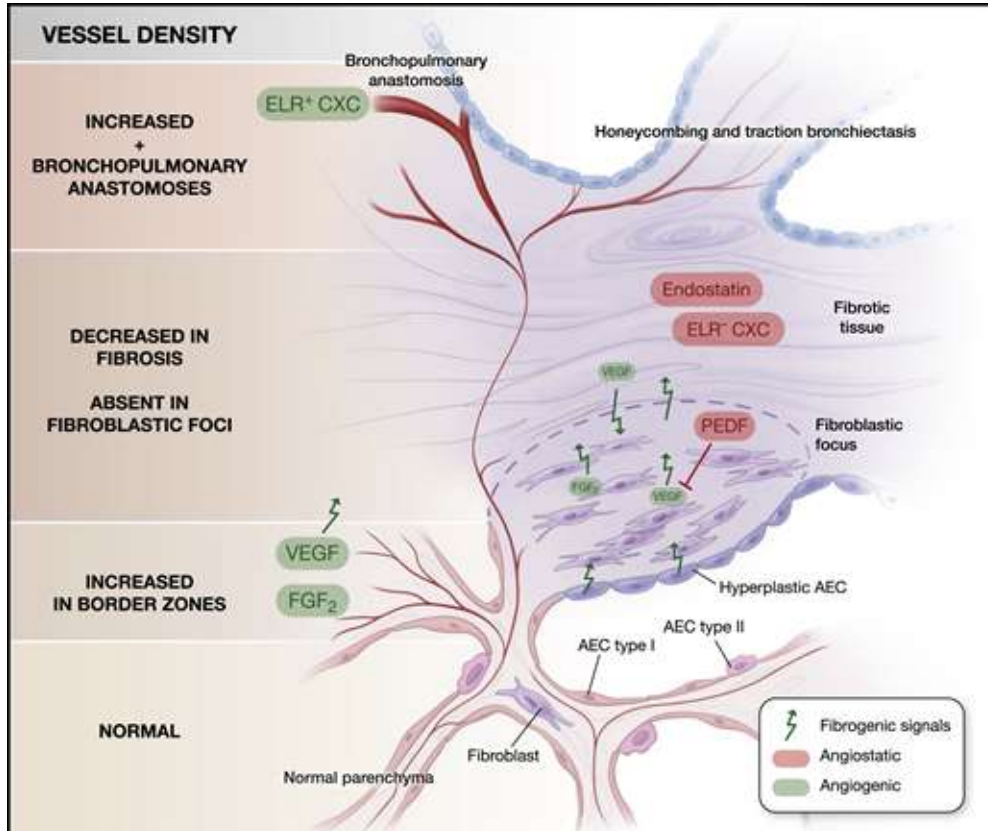
Lésions macrovasculaires

Voies
aériennes

Territoires
alvéolaires

Vaisseaux

Interstitium
sous pleural



Lésions de l'appareil respiratoire au cours de la FPI

Site

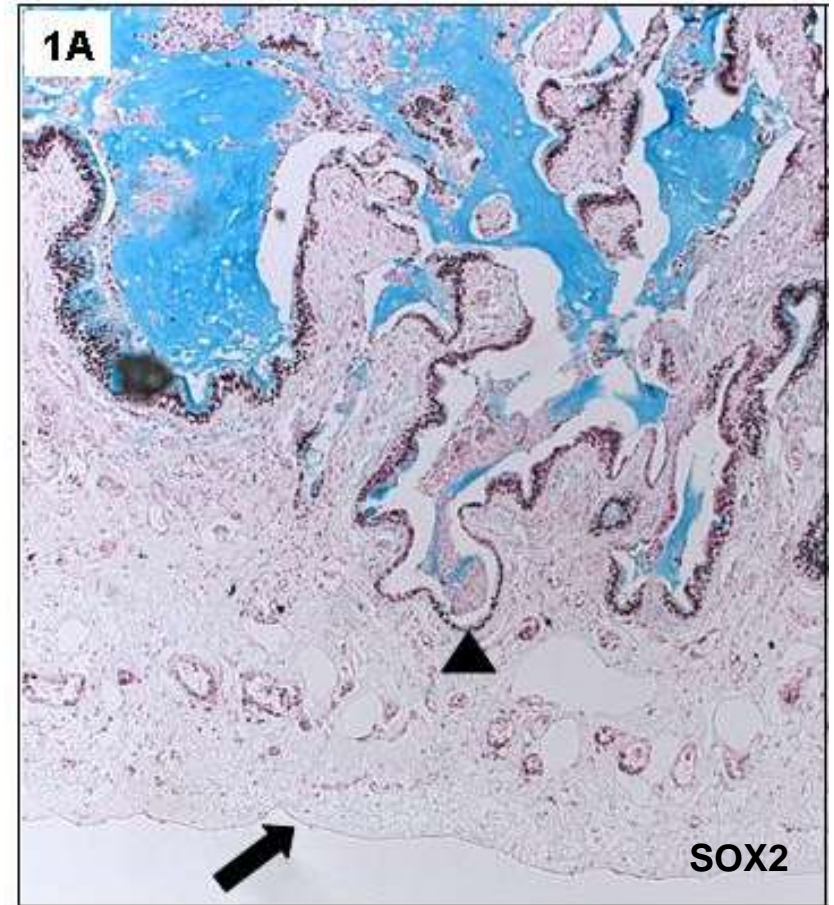
Voies
aériennes

Territoires
alvéolaires

Vaisseaux

Interstitium
sous pleural

Epaissement de
l'interstitium sous pleural



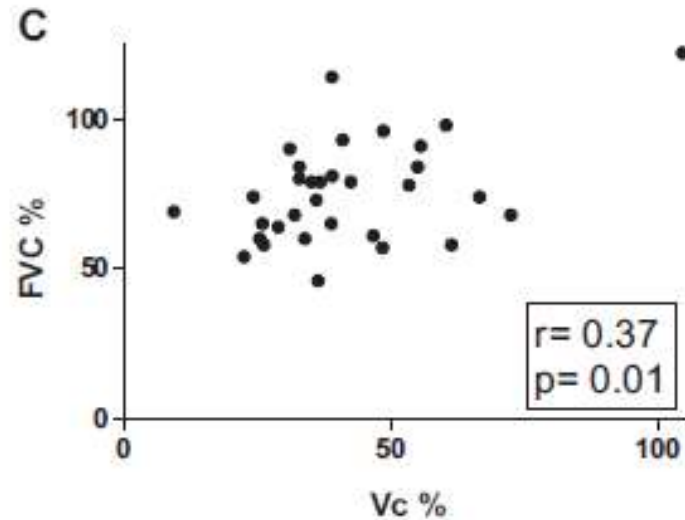
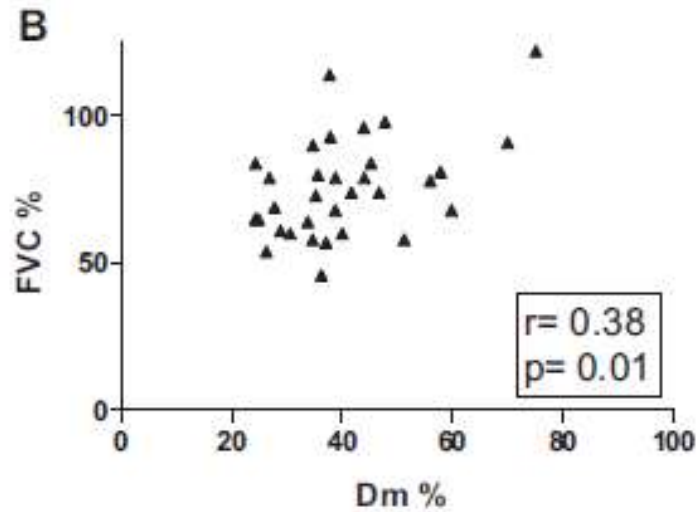
Lésions et leur retentissement fonctionnel au cours de la FPI

Site	Lésions	Conséquences physiopathologiques	Retentissement
Voies aériennes		↓ Seuil tussigène	Toux
Territoires alvéolaires	Fibrose	↓ Compliance ↓ Diffusion membranaire Shunt	Limitation ventilatoire Inefficacité ventilatoire Limitation circulatoire → Dyspnée
Vaisseaux	Capillaires Macrovasculaires	↑ Espace mort ↑ Postcharge VD (HTAP)	
Interstitium sous pleural	Fibrose	↓ Compliance	

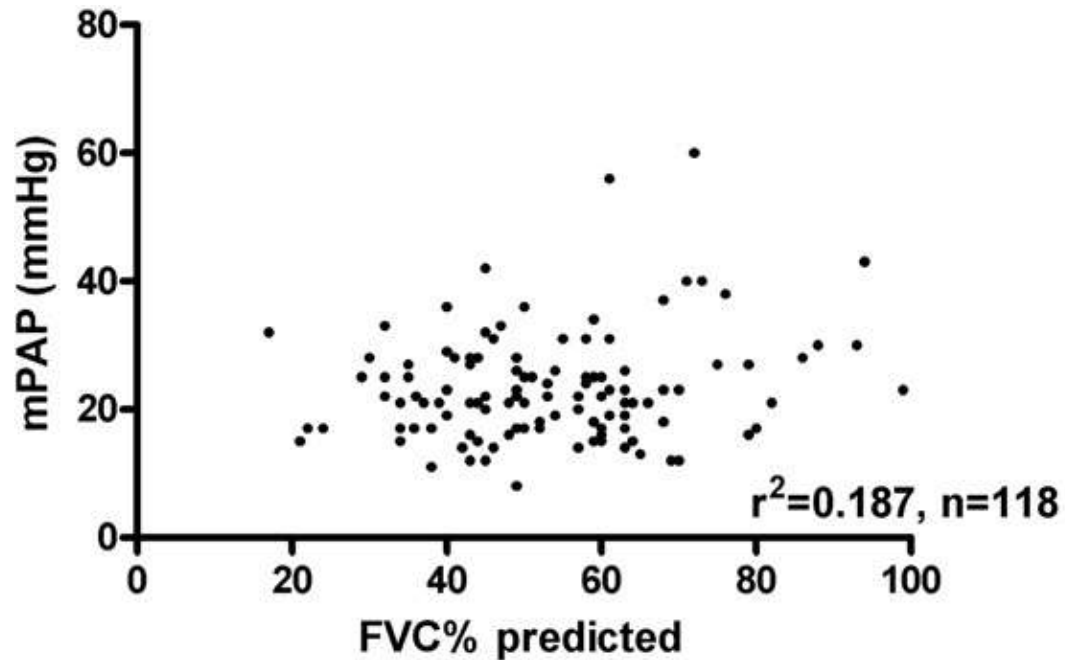
Lésions et leur retentissement fonctionnel au cours de la FPI

Site	Lésions	Conséquences physiopathologiques	EFR
Voies aériennes			
Territoires alvéolaires	Fibrose	↓ Compliance ↓ Diffusion membranaire Shunt	Trouble Restrictif ↓ DLCO Hypoxémie
Vaisseaux	Capillaires Macrovasculaires	↑ Espace mort ↑ Postcharge VD (HTAP)	
Interstitium sous pleural	Fibrose	↓ Compliance	

Hétérogénéité des lésions et de leur retentissement fonctionnel au cours de la FPI



Hétérogénéité des lésions et de leur retentissement fonctionnel au cours de la FPI



Hétérogénéité des lésions et de leur retentissement fonctionnel au cours de la FPI

TABLE 2. CORRELATION BETWEEN PERCENT-PREDICTED FVC AND OTHER MEASURES

Variable	N	Coefficient*	P Value†
D _L CO, % predicted	1,152	0.38	<0.001
Resting AaPO ₂ , mm Hg	1,139	-0.17	<0.001
6MWT distance, m	822	0.12	<0.001
UCSD SOBQ score	1,120	-0.17	<0.001
SGRQ score	1,060	-0.16	<0.001
SF-36 MCS	307	0.00	0.944
SF-36 PCS	307	0.14	0.015

Le trouble ventilatoire restrictif est peu corrélé

- Aux anomalies des échanges gazeux (D_LCO, PaO₂)
- Au retentissement clinique (dyspnée, qualité de vie, distance de marche)

Intérêt clinique de l'exploration fonctionnelle de repos

Place des EFR pour le diagnostic positif des PID fibrosantes ?

Fibrose pulmonaire idiopathique

ATS/ERS 2001

Major Criteria

- Exclusion of other known causes of ILD, such as certain drug toxicities, environmental exposures, and connective tissue diseases
- Abnormal pulmonary function studies that include evidence of restriction (reduced VC often with an increased FEV₁/FVC ratio) and impaired gas exchange [increased AaPO₂ with rest or exercise or decreased DL_{CO}]
- Bibasilar reticular abnormalities with minimal ground glass opacities on HRCT scans
- Transbronchial lung biopsy or bronchoalveolar lavage (BAL) showing no features to support an alternative diagnosis

ATS/JRS/ALAT/ERS 2012

2. The diagnosis of IPF requires:

- a. Exclusion of other known causes of interstitial lung disease (ILD) (e.g., domestic and occupational environmental exposures, connective tissue disease, and drug toxicity).
- b. The presence of a UIP pattern on high-resolution computed tomography (HRCT) in patients not subjected to surgical lung biopsy.
- c. Specific combinations of HRCT and surgical lung biopsy pattern in patients subjected to surgical lung biopsy.

The major and minor criteria proposed in the 2000 ATS/ERS Consensus Statement have been eliminated.

Pas de rôle dans le diagnostic positif de FPI

Place des EFR pour le diagnostic différentiel des PID fibrosantes ?

TABLE 2. PHYSIOLOGIC DATA FROM SELECTED SERIES OF PATIENTS WITH IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA

Study	FVC (%pred)	TLC (%pred)	DL _{CO} (%pred)
<u>Nonspecific Interstitial Pneumonia</u>			
Nagai and colleagues (69)	74	—	56
Cottin and colleagues (70)	59	61	52
Bjoraker and colleagues (71)	80	76	50
Daniil and colleagues (72)	73	72	44
Fujita and colleagues (73)	66	—	—
Nicholson and colleagues (74)	71	—	39
Flaherty and colleagues (75)	73 [*]	78 [*]	51 [*]
	72 [†]	78 [†]	69 [†]
Riha and colleagues (76)	63	92	39
Kim and colleagues (77)	66	72	51
Ishii and colleagues (78)	83	—	—
Latsi and colleagues (43)	73	—	42
Flaherty and colleagues (62)	71	82	48
Jegal and colleagues (42)	63 [*]	74 [*]	56 [*]
	67 [†]	76 [†]	60 [†]
<u>Usual Interstitial Pneumonia</u>			
Erbes and colleagues (13)	89	79	46
Nagai and colleagues (69)	70	—	44
Daniil and colleagues (72)	74	66	44
Bjoraker and colleagues (71)	79	68	48
Nicholson and colleagues (74)	72	—	44
Mogulkoc and colleagues (40)	72	74	49
Latsi and colleagues (43)	72	—	47
Collard and colleagues (63)	71	78	52
Flaherty and colleagues (62)	68	72	50
Jegal and colleagues (42)	73	73	61

TABLE 2. PHYSIOLOGIC DATA FROM SELECTED SERIES OF PATIENTS WITH IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA

Study	FVC (%pred)	TLC (%pred)	DL _{CO} (%pred)
<u>Respiratory Bronchiolitis-associated Interstitial Lung Disease</u>			
Myers and colleagues (79)	73	76	63
Yousem and colleagues (80)	83	102	62
Moon and colleagues (81)	91	89	57
Nicholson and colleagues (74)	63	—	35
Ryu and colleagues (82)	73	—	57
<u>Desquamative Interstitial Pneumonia</u>			
Yousem and colleagues (80)	68	94	45
Ryu and colleagues (82)	74	—	53
<u>Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia</u>			
Nagai and colleagues (69)	74	—	58

Definition of abbreviations: DL_{CO} = diffusing capacity of carbon monoxide; IIP = idiopathic interstitial pneumonia; NSIP = nonspecific interstitial pneumonia; TLC = total lung capacity.

* Fibrotic NSIP.

† Cellular NSIP.

Place des EFR pour le diagnostic différentiel des PID fibrosantes ?

TABLE 3. UNIVARIATE LOGISTIC REGRESSION MODELS OF VARIABLES PREDICTING A DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

	OR (95% CI)	P Value
Age	1.11 (1.06, 1.16)	<0.0001
Male sex	1.96 (0.92, 4.19)	0.08
Ever smoker	1.28 (0.58, 2.80)	0.54
HRCT score		
HRCT alveolar score	0.61 (0.43, 0.87)	0.007
HRCT interstitial score	17.20 (5.41, 54.70)	<0.0001
Pulmonary function		
FVC % predicted	0.18 (0.02, 1.59)	0.12
DL _{CO} % predicted	0.48 (0.04, 6.01)	0.57
6MWT Variables		
Desaturation <88%	0.63 (0.20, 1.93)	0.41
Distance per 1,000 ft	1.06 (0.35, 3.26)	0.91

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; DL_{CO} = diffusion capacity for carbon monoxide; HRCT = high-resolution computed tomography scan of the chest; OR = odds ratio; 6MWT = 6-minute walk test.

Fell CD, AJRCCM 2010

Approche systématique

N=135

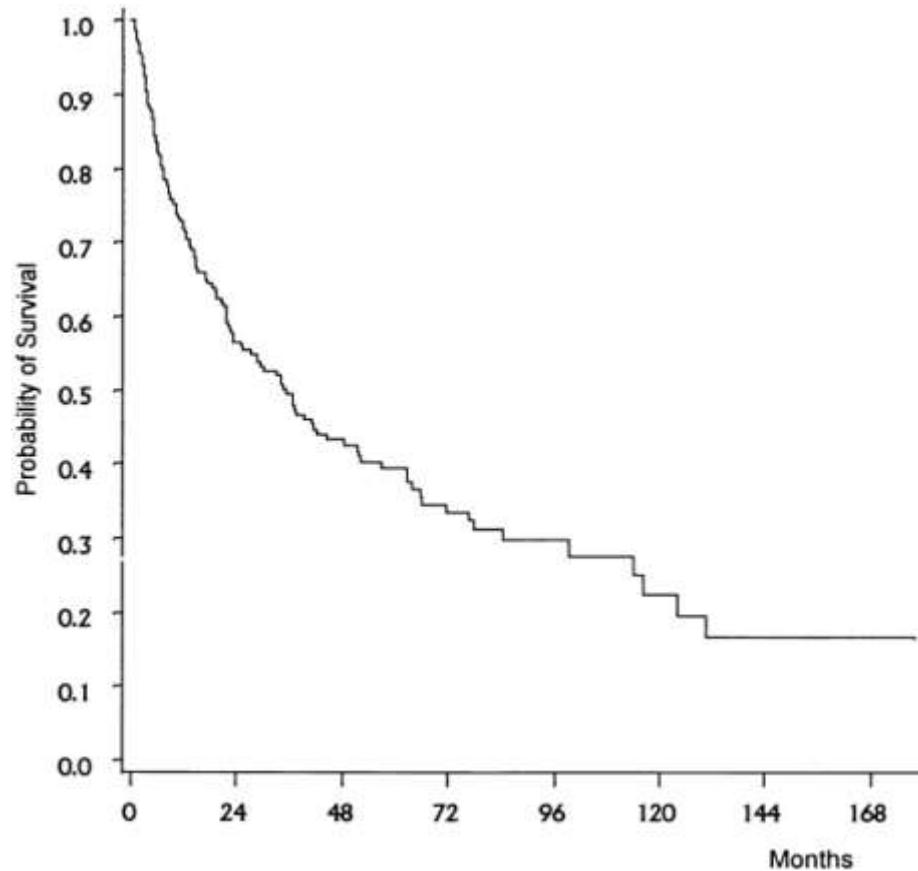
TDM sans rayon de miel

Biopsie pulmonaire

L'EFR seule ne distingue pas les PID entre elles

Place des EFR pour l'évaluation pronostique ?

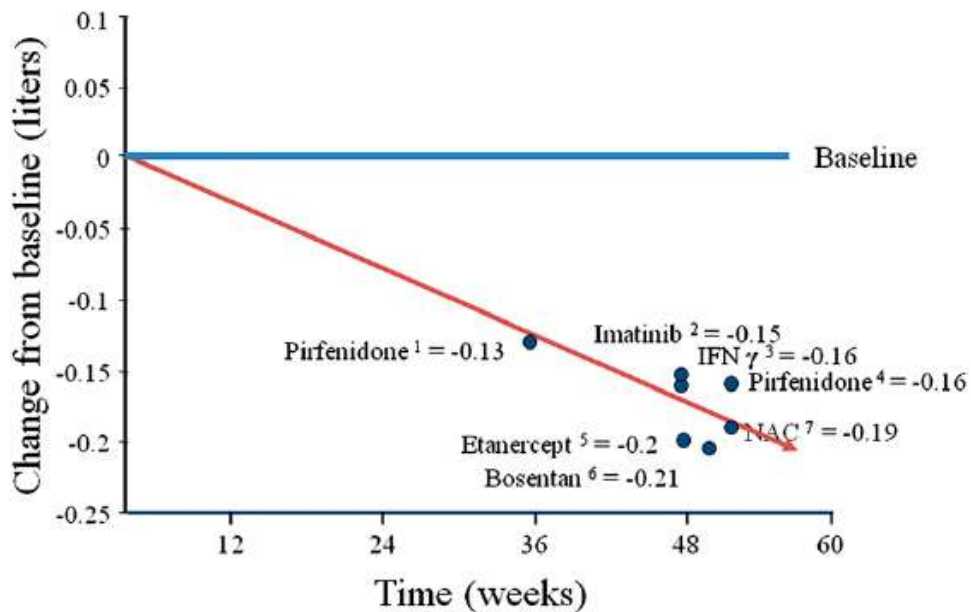
Cas de la Fibrose Pulmonaire Idiopathique



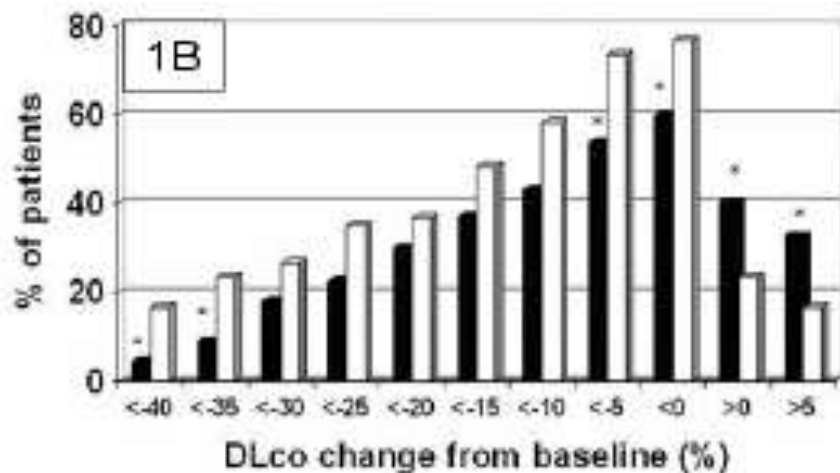
D'après King, AJRCCM, 2001

Place des EFR pour l'évaluation pronostique ?

Histoire naturelle de la FPI



Ley B, AJRCCM 2011



Behr J, Respir Res 2009

Place des EFR pour l'évaluation pronostique ?

Histoire naturelle de la FPI

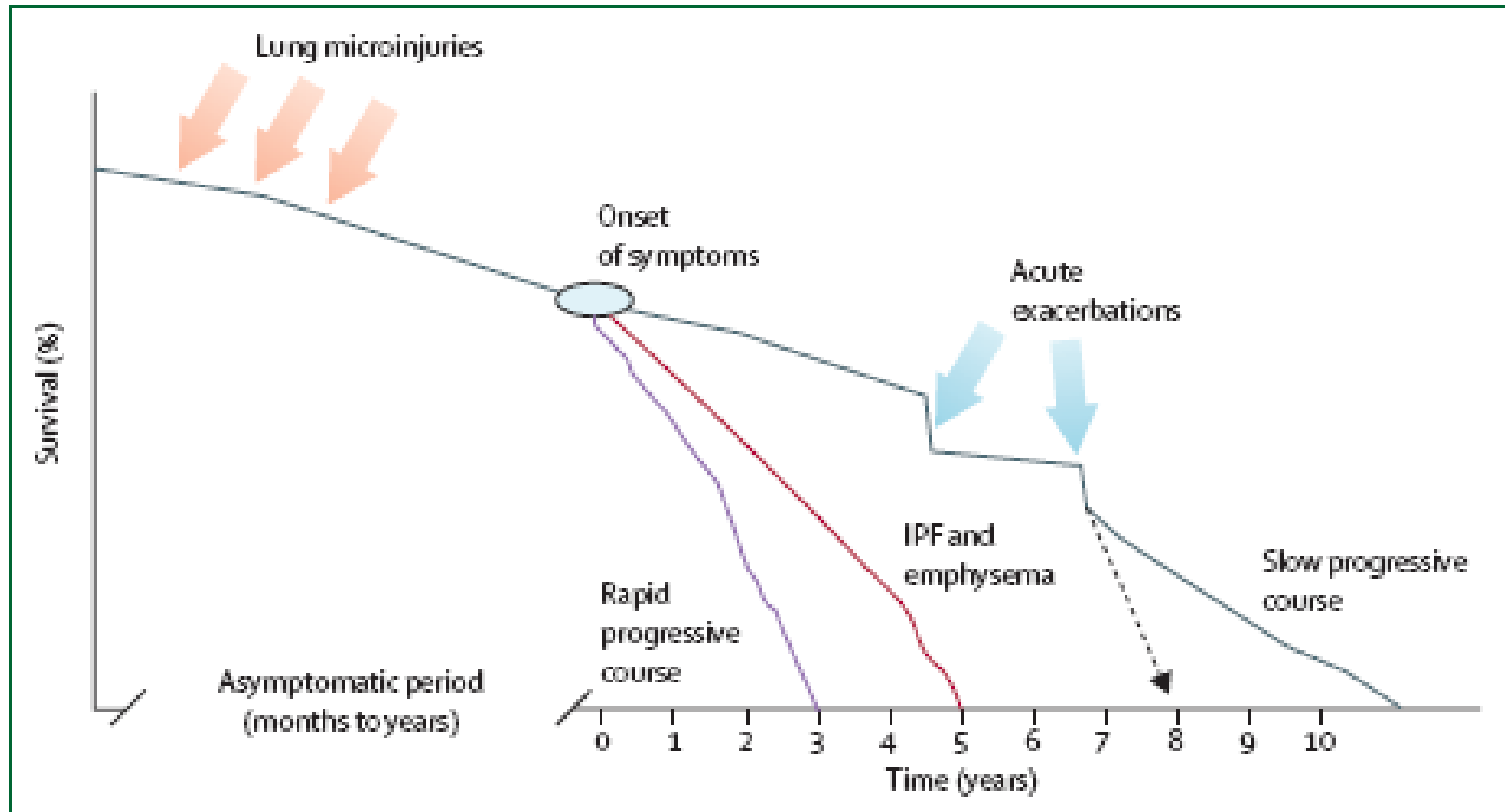


Figure 2: Clinical phenotypes of IPF

EFR dans l'évaluation pronostique au cours de la FPI

TABLE 3. MULTIVARIATE ANALYSES OF PREDICTORS OF ALL-CAUSE MORTALITY AMONG PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

	HR for Death					
	Comprehensive Model*			Clinical Model†		
	HR	95% CI	P Value	HR	95% CI	P Value
Age						
≥70	2.19	1.22–3.95	0.009	2.21	1.35–3.62	0.002
60–69	1.64	0.91–2.94	0.10	1.49	0.90–2.46	0.120
<60	1.00	—	—	1.00	—	—
History of respiratory hospitalization						
Yes	2.82	1.61–4.97	<0.001	4.11	2.57–6.58	<0.001
% Predicted FVC						
≤50	3.90	1.49–10.19	0.006	5.79	2.55–13.15	<0.001
51–65	2.35	1.18–4.78	0.016	3.54	1.95–6.44	<0.001
66–79	1.46	0.73–2.92	0.291	2.20	1.19–4.09	0.012
≥80	1.00	—	—	1.00	—	—
24-Week change in % predicted FVC						
≤ -10	3.65	2.03–6.57	<0.001	7.99	5.26–12.14	<0.001
-5 to -9.9	1.95	1.24–3.09	0.004	2.60	1.75–3.85	<0.001
> -5	1.00	—	—	1.00	—	—
% Predicted DLco						
≤35	1.74	1.01–2.99	0.046			
36–45	1.29	0.78–2.13	0.319			
>45	1.00	—	—			
24-Week change in % predicted DLco						
≤ -15	2.41	1.19–4.87	0.015			
-14.9 to -10	1.61	0.79–3.28	0.190			
-9.9 to 0	1.29	0.78–2.13	0.317			
>0	1.00	—	—			
24-Week change in HRQL (SGRQ)						
>20	3.63	2.08–6.34	<0.001			
11–20	1.59	0.98–2.58	0.058			
≤10	1.00	—	—			

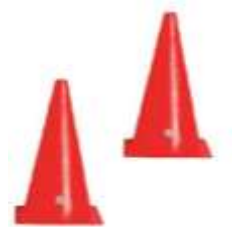
N=1156

La mortalité est associée de façon indépendante à :

- CV initiale <80%
- DLCO initiale < 45%
- Déclin de CVF >5% en 6 mois
- Déclin de DLCO >15% en 6 mois

Intérêt de l'évaluation à l'exercice

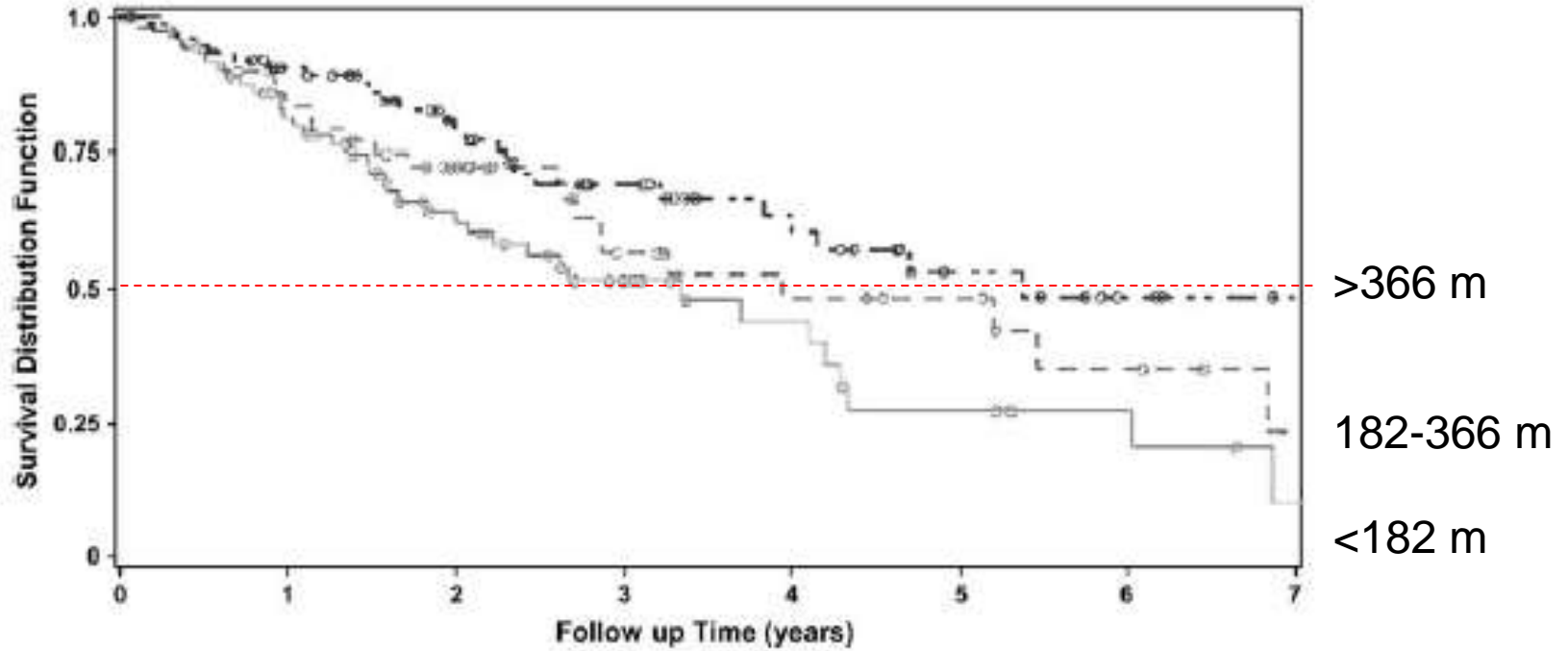
Test de marche de 6 minutes



Epreuve d'exercice cardio-respiratoire



Test de marche de 6 minutes



N=197

Test de marche de 6 minutes

Distance parcourue et désaturation

TABLE 6. COX PROPORTIONAL HAZARDS MODEL

	Patient Visits (n)	Deaths (n)	HR (95% CI)	P Value
Δ 6MWT distance, m				
< -50	317	40	4.27 (2.57-7.10)	<0.001
-50 to -26	117	18	3.59 (1.95-6.63)	<0.001
\geq -25	720	24		
6MWT distance, m				
<250	130	15	2.65 (1.48-4.74)	0.001
250 to 349	255	20	1.54 (0.91-2.60)	0.106
\geq 350	823	47		

N=822

Du Bois RM, AJRCCM 2011

Definition of abbreviations: Δ 6MWT distance = 24-week change in 6-minute walk test distance; CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

TABLE 3 Results of stepwise multivariate Cox proportional hazard model

Variables	HR (95% CI)	p-value
MMRC score	2.181 (1.333-3.568)	0.0019
Lowest Sp,O ₂ %	0.952 (0.924-0.981)	0.0014

N=87

Nishiyama, Eur Respir J 2010

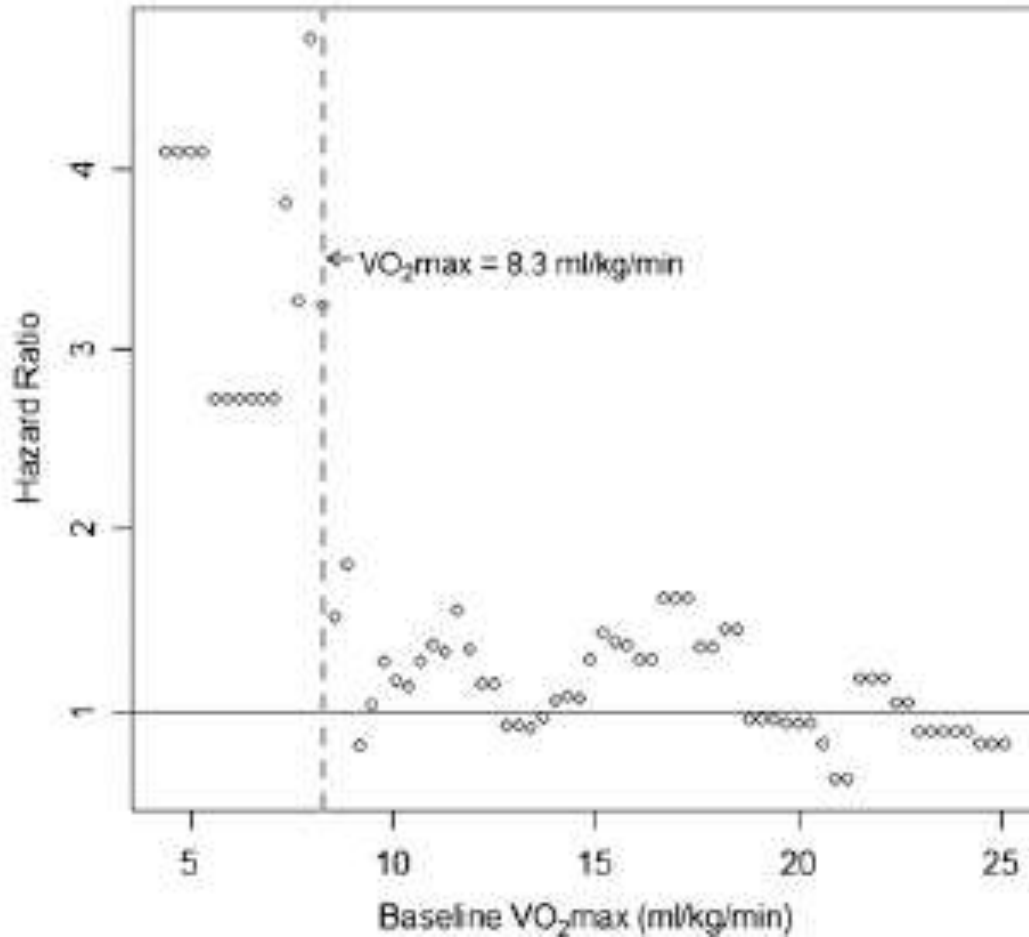
Seuil : 88% (HR >3)

Flaherty KR, AJRCCM 2006

Le test de marche apporte des informations pronostiques supplémentaires par rapport à l'EFR de repos

Intérêt pronostique de l'épreuve d'exercice cardio-respiratoire?

N=117 FPI



Fell CD, AJRCCM 2009

La VO₂max est peu ou pas associée à la mortalité

Intérêt pronostique de l'exploration à l'exercice ?

TABLE 3. Factors from clinical findings on survival

	Univariate analysis			Multiple regression analysis		
	Hazard ratio	95% CI	p value	Hazard ratio	95% CI	p value
Circulatory parameters						
HR, at max. ex. (beats/min)	0.981	0.963 – 1.000	0.056			
Heart rate reserve (HRR) (%)	1.020	0.989 – 1.051	0.206			
Oxygen pulse ($\dot{V}O_2$ / HR), at max. ex. (ml/beats)	0.690	0.512 – 0.929	0.014			
$\dot{V}O_2$, at max. ex. (ml/min/kg)	0.997	0.995 – 0.999	0.012			
Lt, at max. ex. (mg/dl)	0.976	0.944 – 1.008	0.141			
Gas exchange parameters						
DtCO (% predicted)	1.009	0.974 – 1.045	0.622			
PaO ₂ -slope (per 10%) (mmHg/l/min)	0.677	0.514 – 0.893	0.006	0.841	0.731 – 0.967	0.015
PaO ₂ at max. ex. (mmHg)	0.975	0.936 – 1.016	0.230			
Ventilatory equivalent for O ₂ , ($\dot{V}E / \dot{V}O_2$), at max. ex.	1.018	0.989 – 1.047	0.230			
Ventilatory equivalent for CO ₂ , ($\dot{V}E / \dot{V}CO_2$), at max. ex.	1.036	1.006 – 1.067	0.020			
Ventilatory parameters						
VC (% predicted)	0.977	0.951 – 1.003	0.079			
TLC (% predicted)	0.996	0.966 – 1.028	0.817			
FEV ₁₀ /FVC (per 10%) (%)	1.088	0.646 – 1.832	0.752			
$\dot{V}E$, at rest, (l/min)	1.101	0.998 – 1.214	0.054			
Breathing reserve, ($\dot{V}E / MVV$), at max. ex. (%)	0.990	0.974 – 1.007	0.264			
Others						
Age (years)	1.099	1.019 – 1.184	0.014	1.096	1.012 – 1.187	0.025
Gender male/female	0.607	0.519 – 3.075	0.607			
Smoker / non-smoker	0.979	0.415 – 2.314	0.962			

N=41

Intérêt de l'exploration à l'exercice ?

Imputabilité de la limitation à l'exercice

Table 6: Statistically significant relationships between the MRC chronic dyspnea score and the parameters of the cardiopulmonary exercise testing (CPET) in the study population quantified using Spearman's rank correlation coefficient

CPET parameter		MRC score
VO ₂ peak	r	-.496
	p	.012
VO ₂ peak %	r	-.481
	p	.017
VO ₂ peak/kg	r	-.731
	p	<.001
SPO ₂ peak	r	-.682
	p	<.001
BR peak %	r	-.437
	p	.029
VE/VCO ₂ slope	r	.731
	p	<0.001
HR recovery	r	-.629
	p	.001

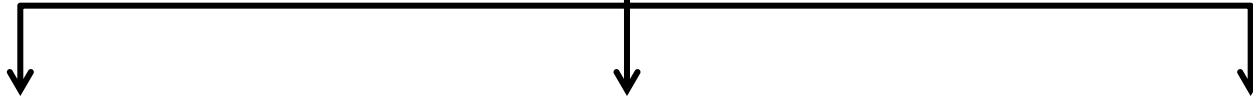
Exploration fonctionnelle dans la FPI

Synthèse

FPI : Lésions hétérogènes



Retentissement fonctionnel hétérogène



Restriction

(Volumes pulmonaires)

Echanges gazeux

(DLCO)

Capacité d'exercice

(Test de marche)



Pronostic

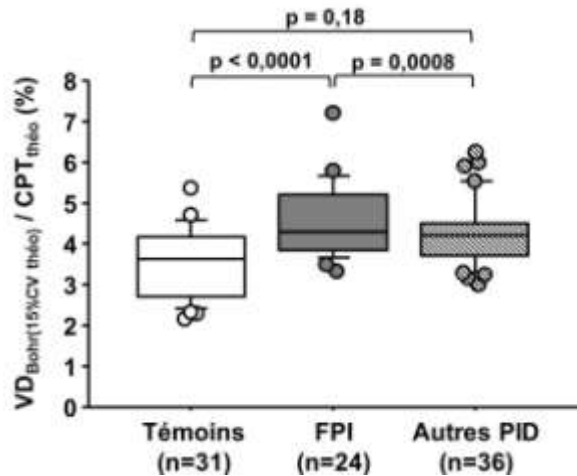
La mortalité est associée de façon indépendante à

- CV <80% et/ou déclin > 5% en 6 mois
- DLCO < 45% et/ou déclin >15% en 6 mois
- DM6 < 250 m et/ou déclin >26m en 6 mois
- SpO2 < 88 % au test de marche

Perspectives : Développement technologique

Relations structure / fonction

Détection précoce des lésions des voies aériennes



Interactions cardiopulmonaires
à l'exercice

Débit cardiaque non invasif

- Bioimpédance
- Bioréactance

Analyse de l'air expiré

Nez électronique
Composés organiques volatils

Merci de votre attention