

# **Pneumopathies interstitielles et Hypertension pulmonaire (PID-HTP)**

**Dr JM Fellrath**

Genève, le 20 septembre 2012

## **Plan**

- Introduction
- Données épidémiologiques
- Approche diagnostique pratique
- Modalités thérapeutiques
- Conclusion

## PID : introduction

- Groupe hétérogène de maladies idiopathiques ou secondaires / associées à une cause connue
- Caractéristiques fonctionnelles communes
- **HRCT pulmonaire** : étape importante dans l'approche diagnostique
  - Atteinte diffuse
  - Sémiologie parfois très évocatrice d'un diagnostic (UIP, PLCH)
- **Certitude diagnostique** : histologie pulmonaire

- **Pathologie**

- remodelage du parenchyme pulmonaire

- HTP : remodelage vasculaire

Mécanismes pathogéniques similaires

Haute prévalence de l'HTP chez patients avec PID (30-40 %)

J Behr et al. ERJ 2008, 31: 1357-67  
Shlobin OA et al. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 179-89

# HTP et PID

- Peut survenir à n'importe quel stade de la PID
- Symptômes non spécifiques et stt assez similaires à ceux de la PID
- Glt sévérité de degré léger à modéré
- Parfois HTP sévère
- PID-HTP
  - Groupe 3 de Dana Point
  - Exceptions
    - BBS, PLCH... : groupe 5
    - HTP disproportionnée : à reclasser dans groupe 1 ?
- Facteur de mauvais pronostic

## 1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- 1.1 Idiopathic
- 1.2 Heritable
  - 1.2.1 BMPR2
  - 1.2.2 ALK1, endoglin (with or without hereditary haemorrhagic telangiectasia)
  - 1.2.3 Unknown
- 1.3 Drugs and toxins induced
- 1.4 Associated with (APAH)
  - 1.4.1 Connective tissue diseases
  - 1.4.2 HIV infection
  - 1.4.3 Portal hypertension
  - 1.4.4 Congenital heart disease
  - 1.4.5 Schistosomiasis
  - 1.4.6 Chronic haemolytic anaemia
- 1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn

## 1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis

- 2 Pulmonary hypertension due to left heart disease
  - 2.1 Systolic dysfunction
  - 2.2 Diastolic dysfunction
  - 2.3 Valvular disease

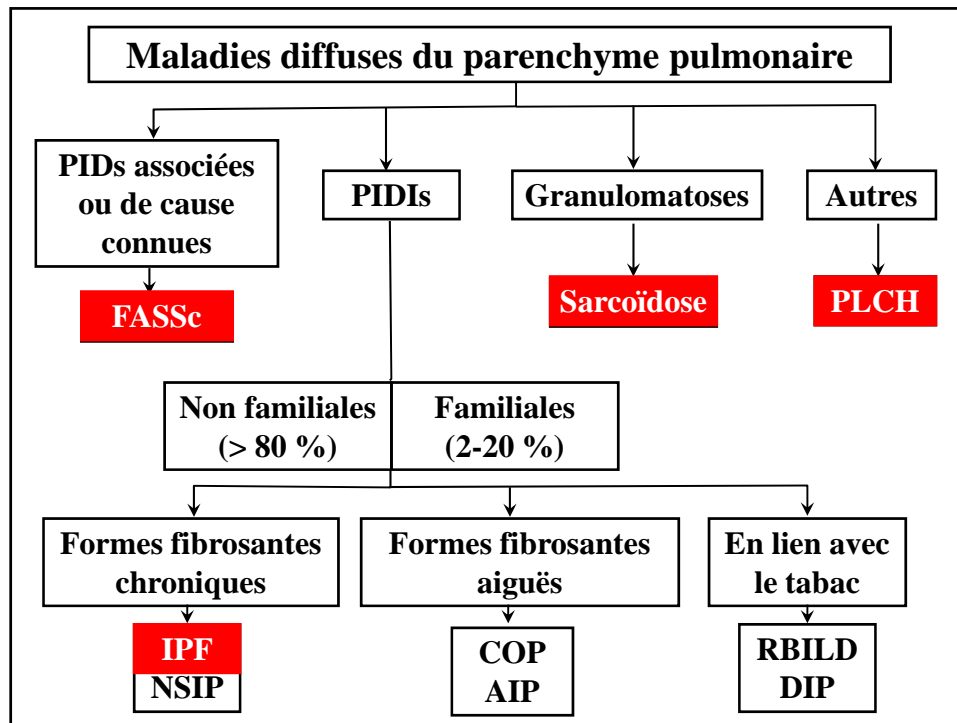
## 3 Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2 Interstitial lung disease
- 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4 Sleep-disordered breathing
- 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6 Chronic exposure to high altitude
- 3.7 Developmental abnormalities

## 4 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

## 5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

- 5.1 Haematological disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy.
- 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
- 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
- 5.4 Others: tumoural obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis



## FPI-HTP

- **Glt légère** (PAPm < 35 mmHg) et si IPF avancée
    - Vasoconstriction pulmonaire hypoxique
    - Destruction du parenchyme (yc lit vasculaire)
    - Fibrose englobant les vaisseaux
  
  - Parfois, **HTP disproportionnée**
    - PAPm > 35-40 mmHg
    - Faible atteinte de la mécanique resp
    - Faible scoring de fibrose au CT
- } Rôle prépondérant du remodelage vasculaire
- **HTAP?**

Pitsiou G et al. Respiration 2011; 82: 294-304  
 J Behr et al. ERJ 2008, 31: 1357-67  
 Shlobin OA et al. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 179-89

- **Prévalence**

- KTD (IPF avancées)

- 29-46 % des patients évalués au bilan pré-Tx
  - 9 % : PAPm > 40 mmHg

Lettieri C et al. Chest 2006; 129: 746-52  
Shorr AF et al. ERJ 2007; 30: 715-21

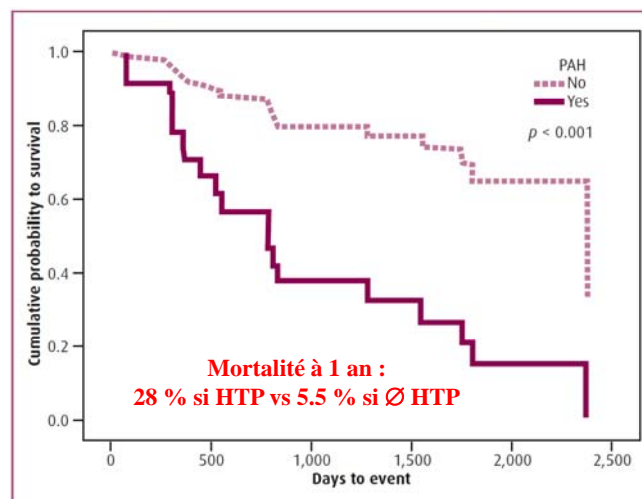
- 86 % des patients au moment de la Tx

Nathan SD et al. Respiration 2008; 76: 288-94

- US card : jusqu'à 84 % des patients

Nadrous HF et al. Chest 2005; 128: 2393-9

## FPI-HTP : impact pronostic +++

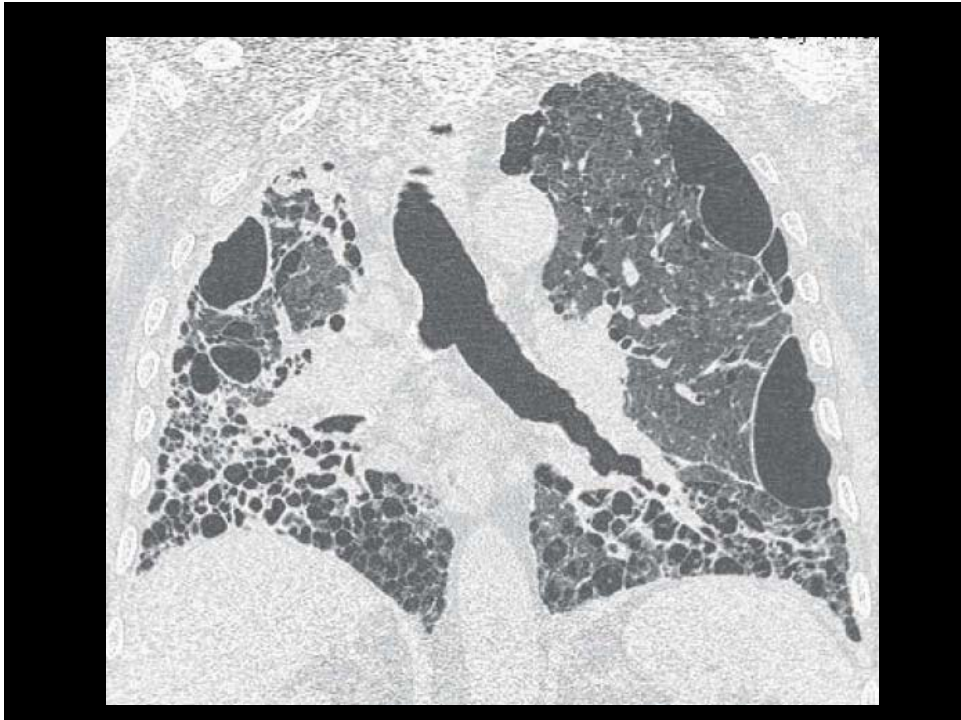


Lettieri CJ et al. Chest 2006; 129: 746-52

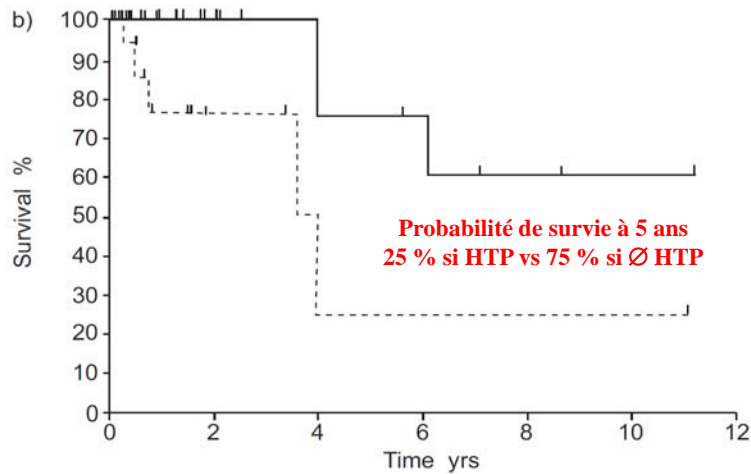
## CPFE-HTP

- Décrit en 2005
- Hommes fumeurs de 60-75 ans
- Sujets plus jeunes avec CTD : PR et SSc
- Mécanique respiratoire relativement conservée et diminution marquée de la DLCO
- HTP particulièrement fréquente
  - ~ 50 % des patients : PAPs > 45 mmHg à l'US cardiaque
  - Apparaît en moyenne 18 mois après le diag (données KTD)

Cottin V et al. ERJ 2005; 26: 586-93  
Cottin V et al. ERJ 2010; 35: 105-11



## CPFE-HTP : impact pronostic +++



Cottin V et al. ERJ 2005; 26: 586-93

## Sclérodermie : PID et HTP FASSc-HTP

- Prévalence HTP et PID au sein d'une cohorte de patients SSc non sélectionnés = 2-8 %  
Avouac J et al. J Rheumatol 2010; 37: 2290-8
- Prévalence d'HTP au sein d'une cohorte de patients SSc avec PID (FASSc) = 20-40 %  
Chang B et al. J Rheumatol 2006; 33: 269-74
- Prévalence de PID au sein d'une cohorte de patients SSc avec HTP prouvée par KTD = 20-40 %  
Wells AU et al. Rheumatology 2009; 48 (Suppl 3): iii40-4
- MVOP : prévalente dans l'atteinte vasc pulm de la SSc  
– Impact pronostique et thérapeutique  
Hachulla E et al. Presse Med 2011; 40: 1546-53

- **PID modérée**  $\Leftrightarrow$  **< 30 % du parenchyme pulm et/ou faible retentissement sur la méc resp**

– HTP :

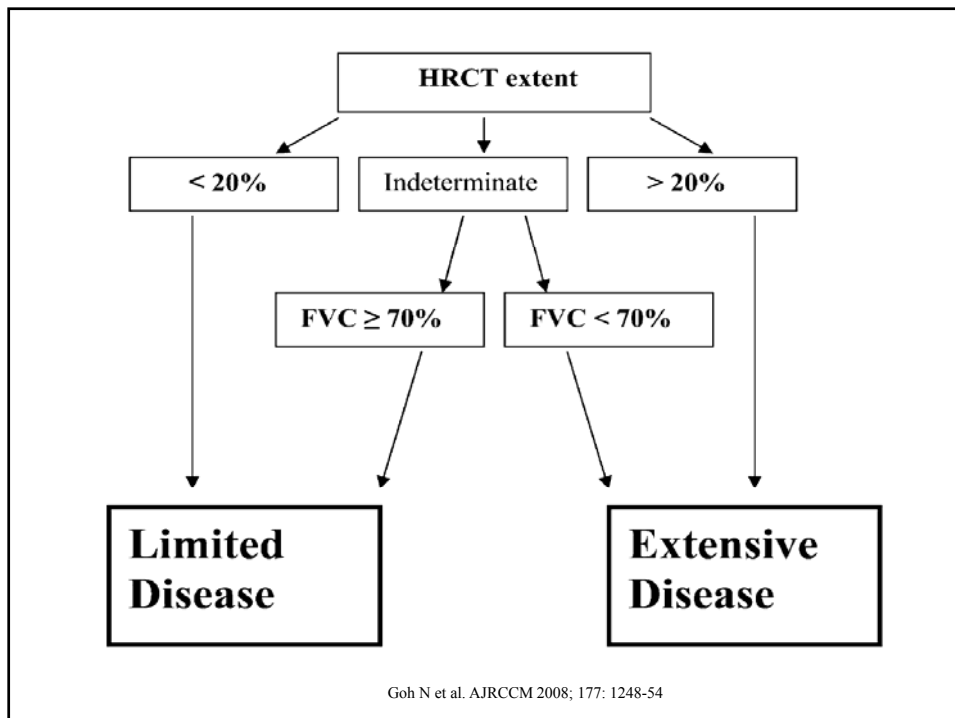
- Plus liée à une mal vasc pulm qu'une conséquence de la PID
- Glt : PAPm > 35-40 mmHg : HTP disproportionnée
- D'un point de vue pathogénique : HTAP (groupe 1)

- **PID sévère**  $\Leftrightarrow$  **> 30 % du parenchyme pulm et/ou fort retentissement sur la méc resp**

– HTP :

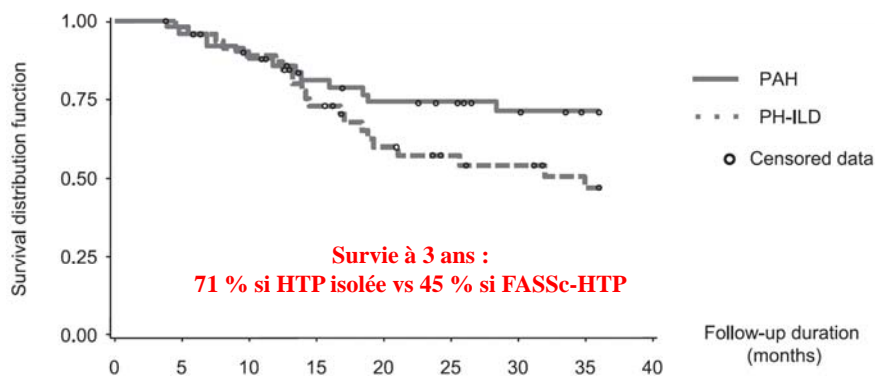
- Conséquence de la PID
- Glt modérée : PAPm < 35 mmHg
- Groupe 3

**Cette dichotomie : jamais réellement validée et probable gros overlap**





## FASSc-HTP



Launay D et al. Chest 2011; 140: 1016-24

## Histiocytose x (PLCH)-HTP

- Très fréquente
  - Étude US : 17 patients avec PLCH prouvée histologiquement : PAPs  $\geq$  35 mmHg chez 15
  - Quasi 100 % lors du bilan pré-Tx
- Stade précoce / avancé de la maladie
- Forme sévère pas slt retrouvée lors de maladies end-stage
  - HTP évolue indépendamment de la fct pulm  $\Rightarrow$  **vasculopathie pulmonaire intrinsèque**
- Atteinte veino-occlusive svf associée à l'atteinte art
- HTP sévère / évolutive : facteur de mauvais pronostic

Fartoukh M et al. AJRCCM 2000; 161: 216-23  
Shlobin OA et al. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 179-89

## Sarcoïdose-HTP

- Peut survenir à tous stades radiologiques, mais stt aux stades III et IV
- Composante veino-occlusive fréquente
- Parfois cortico-sensibilité (vasculite granulomateuse)
- Prévalence
  - Étude prospective portant sur population générale de BBS
    - PAPs > 40 mmHg chez 5.7 % des patients

Handa T et al. Chest 2006; 129: 1246-52
  - Étude de cohorte portant sur population de BBS en liste de Tx
    - 74 % des patients au KTD

Shorr AF et al. ERJ 2005; 25: 783-8
- Facteur de mauvais pronostic

J Behr et al. ERJ 2008, 31: 1357-67  
Shlobin OA et al. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 179-89

## Approche diagnostique

- Pas de guidelines relatives à
  - Si
  - Quand
  - Comment

} Rechercher une HTP  
chez patients avec PID
- Comme HTP chez patients PID = facteur pronostique indéniable (mortalité)  
**⇒ screening semble prudent**

## **Données cliniques et fonctionnelles**

- Aggravation (inexpliquée) de la dyspnée
- DLCO (< 40 % VP) « hors proportion avec les troubles de la mécanique respiratoire »
- Hypoxémie de repos mal expliquée (ie justifiant > 3 L/min d'O<sub>2</sub>)
- Importante hypoxémie d'effort

J Behr et al. ERJ 2008, 31: 1357-67  
Shlobin OA et al. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 179-89  
Cottin V et al. Presse Med 2011; 40: 1539-45

## **Imagerie CT**

- Mauvais test de screening de l'HTP
- Dilatation du TP en l'absence d'HTP chez patients PID
- dPA/dAA ratio > 1

## NT-proBNP

- Données actuelles : utile pour la détection de HTP chez patients PID (IPF, BBS, FASSc)
  - Intérêt diagnostique et pronostique
- Probablement peu utile pour le diagnostic précoce d'HTP légère ou latente
  - Taux normal  $\Rightarrow$  faible probabilité d'HTP sévère

J Behr et al. ERJ 2008, 31: 1357-67  
Shlobin OA et al. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 179-89

## US cardiaque

- Examen de dépistage
- $\emptyset$  recommandations pour le suivi
  - Avis d'expert : 1x/an et si suspicion clin / fctelle d'HTP
- PAPs
  - $> 50$  mmHg : HTP probable
  - $35-50$  mmHg : bordeline + items morphol / fctels de cœur D } **KTD**  
↓  
**HTP**  
**disproportionnée**
  - $< 35$  mmHg : HTP improbable
- $\emptyset$  IT ds au moins 20 % : items morphol / fctels du cœur D

## KTD

- Diagnostic de certitude
- Eliminer une composante post-capillaire
  - 10-30 % des patients avec HTP ds cadre IPF, FASSc, BBS : dysfonction diastolique
- PAPm  $\geq$  25 mmHg avec PAPO  $\leq$  15 mmHg au repos
  - **Même définition à appliquer au groupe 3 ?**
    - 61 patients avec FPI
      - PAPm < 17 mmHg : survie à 5 ans = 62 %
      - PAPm > 17 mmHg : survie à 5 ans = 17 %

Hamada K et al. Chest 2007; 131: 650-6

J Behr et al. ERJ 2008, 31: 1357-67

Shlobin OA et al. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 179-89

## PID-HTP confirmée

- Eliminer les autres causes d'HTP, notamment une maladie thrombo-embolique chronique
- Analyse du sommeil ?

## Approche thérapeutique

- Oxygénothérapie
- AVK souvent prescrits si HTP disproportionnée
- Tx bi-pulmonaire si l'âge du patient le permet
- Similitudes clin et pp entre certaines HTP associées à PID et HTAP  $\Rightarrow$  ttt spécifique envisagé si HTP importante  $> 35-40$  mmHg
- Agent vasoactif si PID : risque d'aggravation des échanges gazeux en réversant la vasoconstriction hypoxique ds les zones à faible rapport VA/Q

Pitsiou G et al. Respiration 2011; 82: 294-304  
J Behr et al. ERJ 2008, 31: 1357-67  
Shlobin OA et al. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 179-89

## Agents sélectifs vasoactifs

- Données de la littérature : petites séries, cas rapportés
  - Essais en cours ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))
  - Prostanoides iv/topiques, inhibiteurs PDE5, ERA
- **Active study**
  - Étude prospective randomisée en double aveugle
  - Effet de l'Iloprost en aérosol chez 51 patients IPF avec HTP à l'US card
  - Étude négative (abstract)

Krowka MJ et al. Presented at 36th ACCP Annual Meeting 2007

## **STEP-IPF study**

**Sildenafil Trial of Exercise Performance in IPF**

- Étude prospective randomisée placebo-contrôlée
- 180 patients avec IPF avancées (DLCO < 35 % VP)
- Endpoint primaire (6MWD à 12 sem) : pas de différence
- Petite amélioration significative de la SaO<sub>2</sub>, de la DLCO, de la dyspnée et de la QoL ds le grpe Sildénafil
- Trend en faveur d'une diminution de mortalité
- Point nég : Ø KTD identifiant quels patients ont réellement une HTP

NEJM 2010; 363: 620-8

## **TTT vasoactifs et PID-HTP**

- Qq faibles évidences mais parfois controversées de bénéfice
- Véritable efficacité encore à prouver
- Sous-groupes de patients à déterminer
- Slt patients avec HTP disproportionnée
- Centre avec expertise

## Conclusions

- HTP : complication sévère des PIDs et de mauvais pronostic, stt si disproportionnée
- Stt IPF, CPFE, FASSc, PLCH, BBS
- Évolue indépendamment de la fct pulm
- À évoquer si anomalies cliniques et trouble des échanges gazeux dans un registre disproportionné
- Dépistage : US cardiaque (meilleure efficacité diagnostique si corrélé à d'autres items)
- Confirmation : KTD (10-30 % : HTP post-capillaire)
- Prise en charge stt palliative
- Place des agents vasoactifs encore à définir