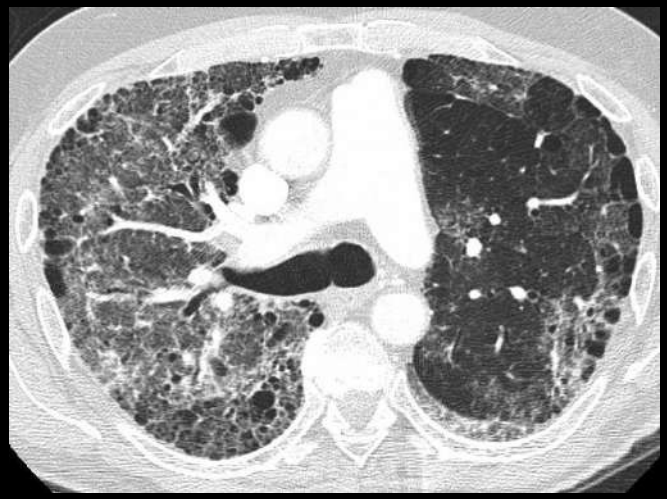
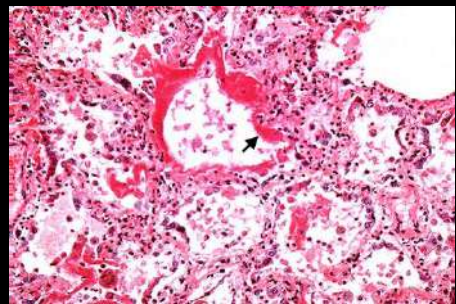


Exacerbation Aiguë de Fibrose Pulmonaire Idiopathique

Jean-Marc Naccache
Service de Pneumologie
Hôpital Tenon

Hôpitaux Universitaires Est Parisien
TENON
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



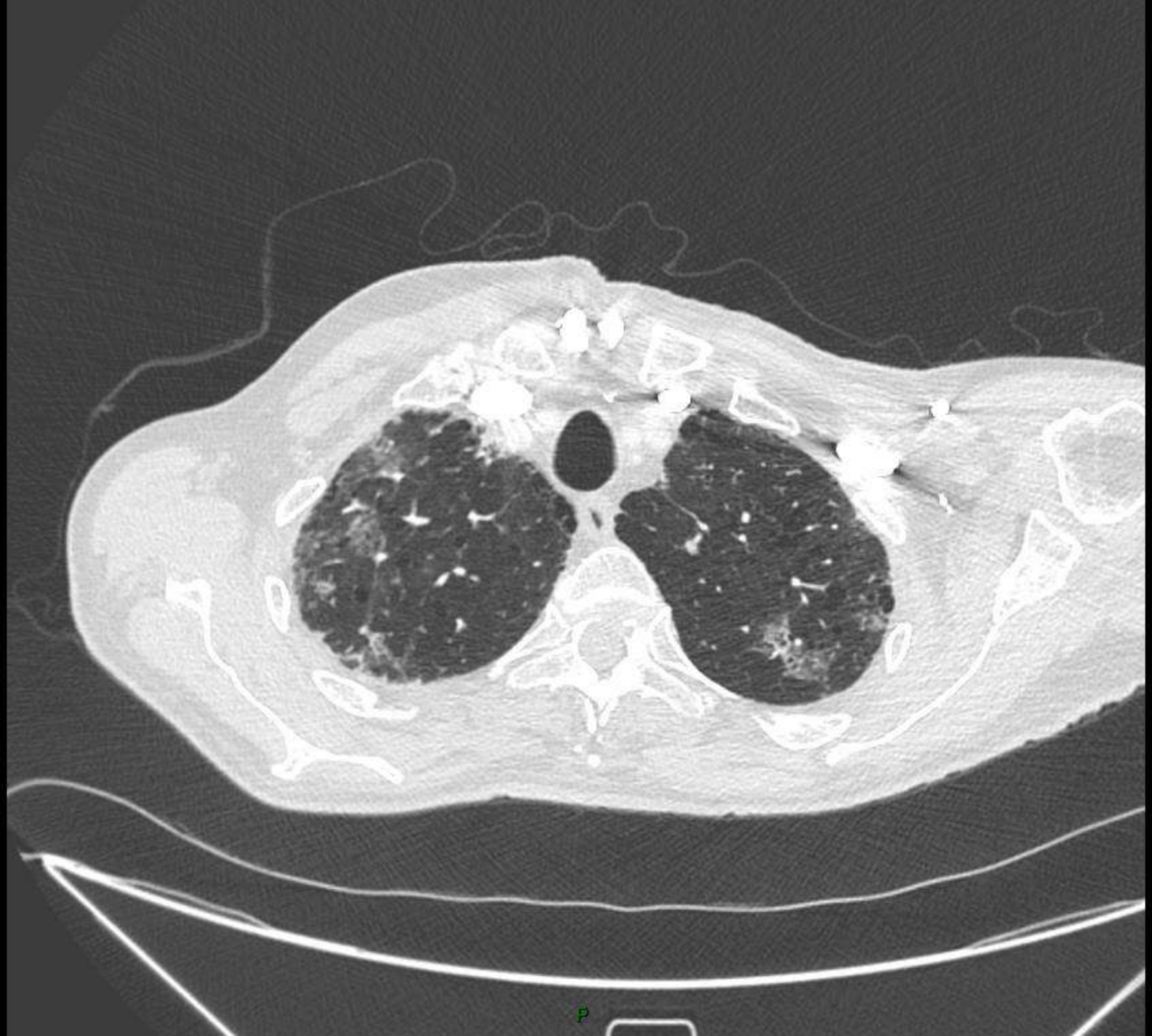
Cas clinique

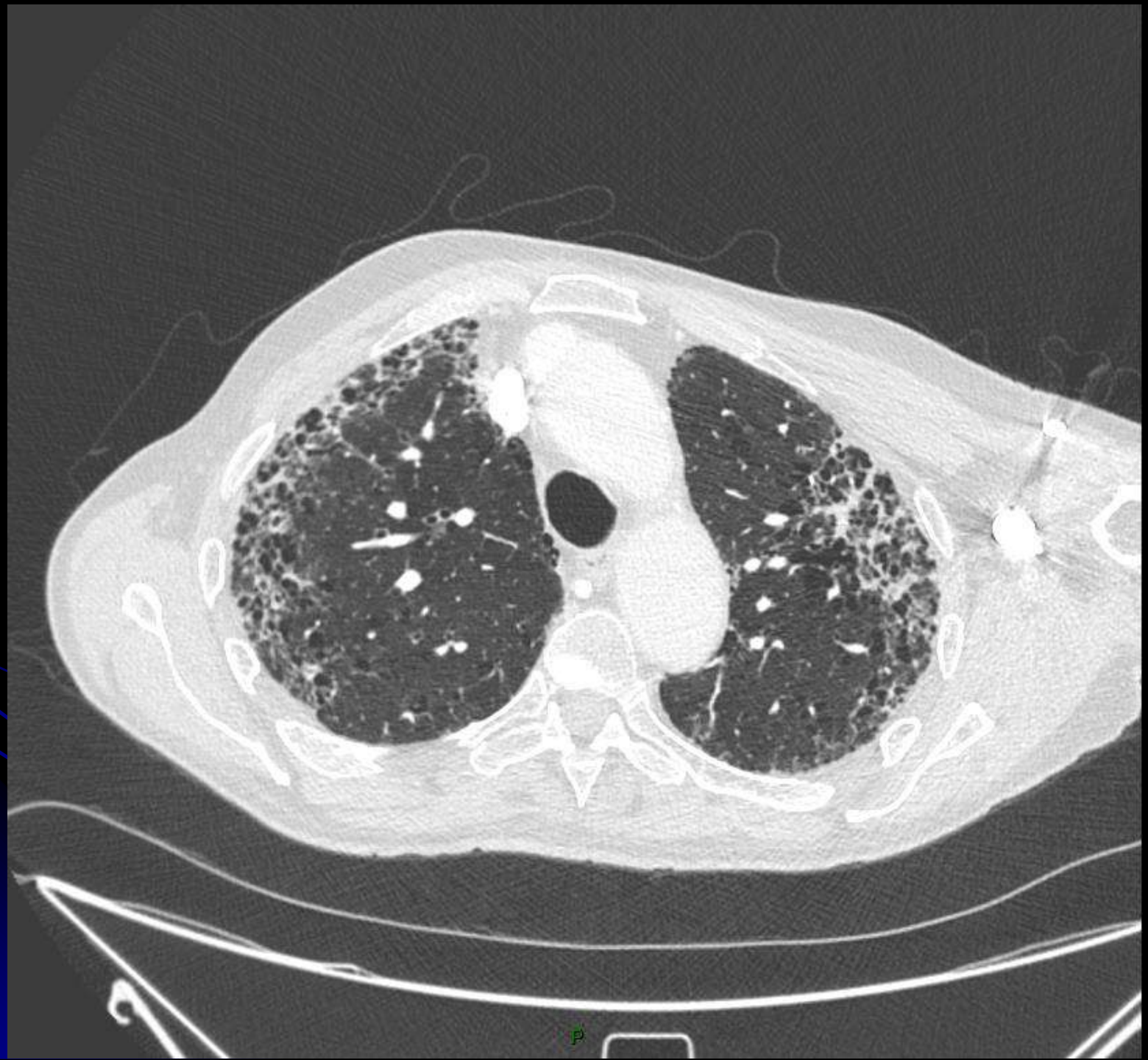
- Mr S, 78 ans
- Tabagisme sevré à 60 PA
- Pas d'exposition
- Pas d'ATCD

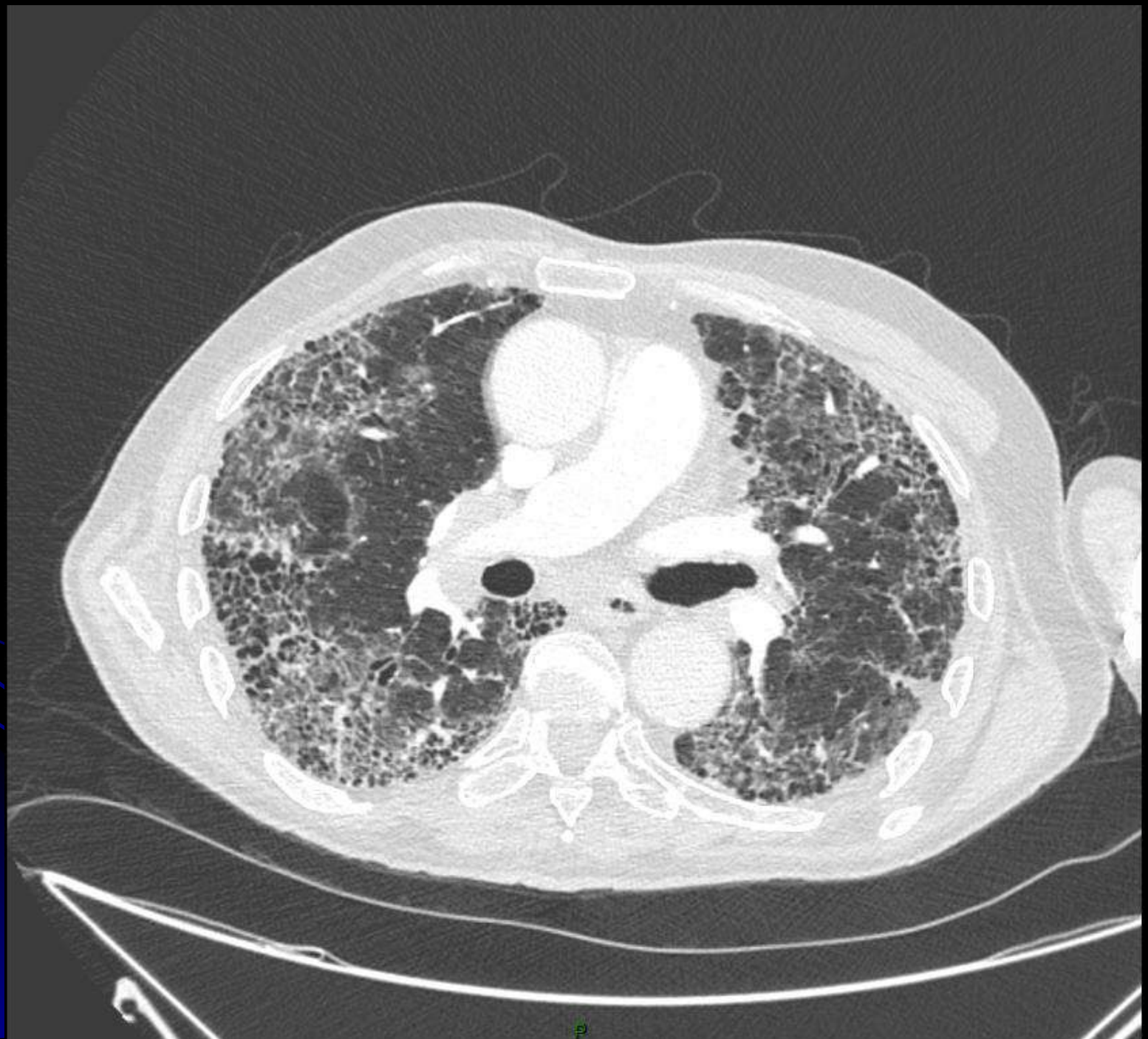
- Novembre 2015: douleur thoracique
  - Ne se plaint pas de dyspnée. Peut monter 3 étages
  - TDM thorax (non disponible): lésions de fibrose avec rayon de miel

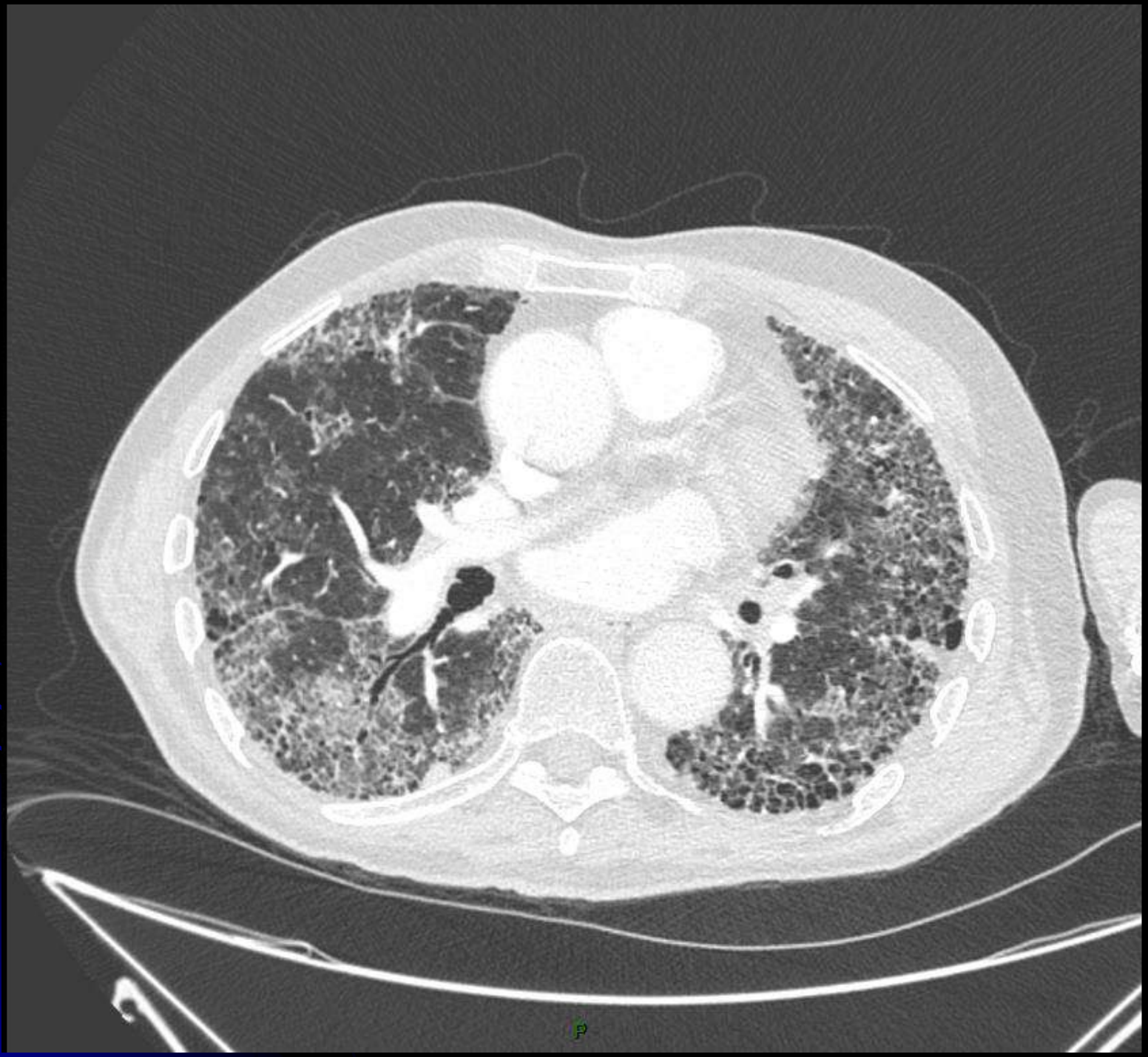
- 07/04: dyspnée au moindre effort après un voyage prolongé en voiture
- Examen
  - Apyretique
  - Crépitants bilateraux
  - Pas de signe d'insuffisance cardiaque
- Biologie
  - CRP: 189 mg/L, HLPNN (13G/L), BNP: 71 ng/L (N<100), D-dimere: 1245 ng/mL
  - PaO_2: 48 mmHg, $PaCO_2$: 32 mmHg, pH: 7,48

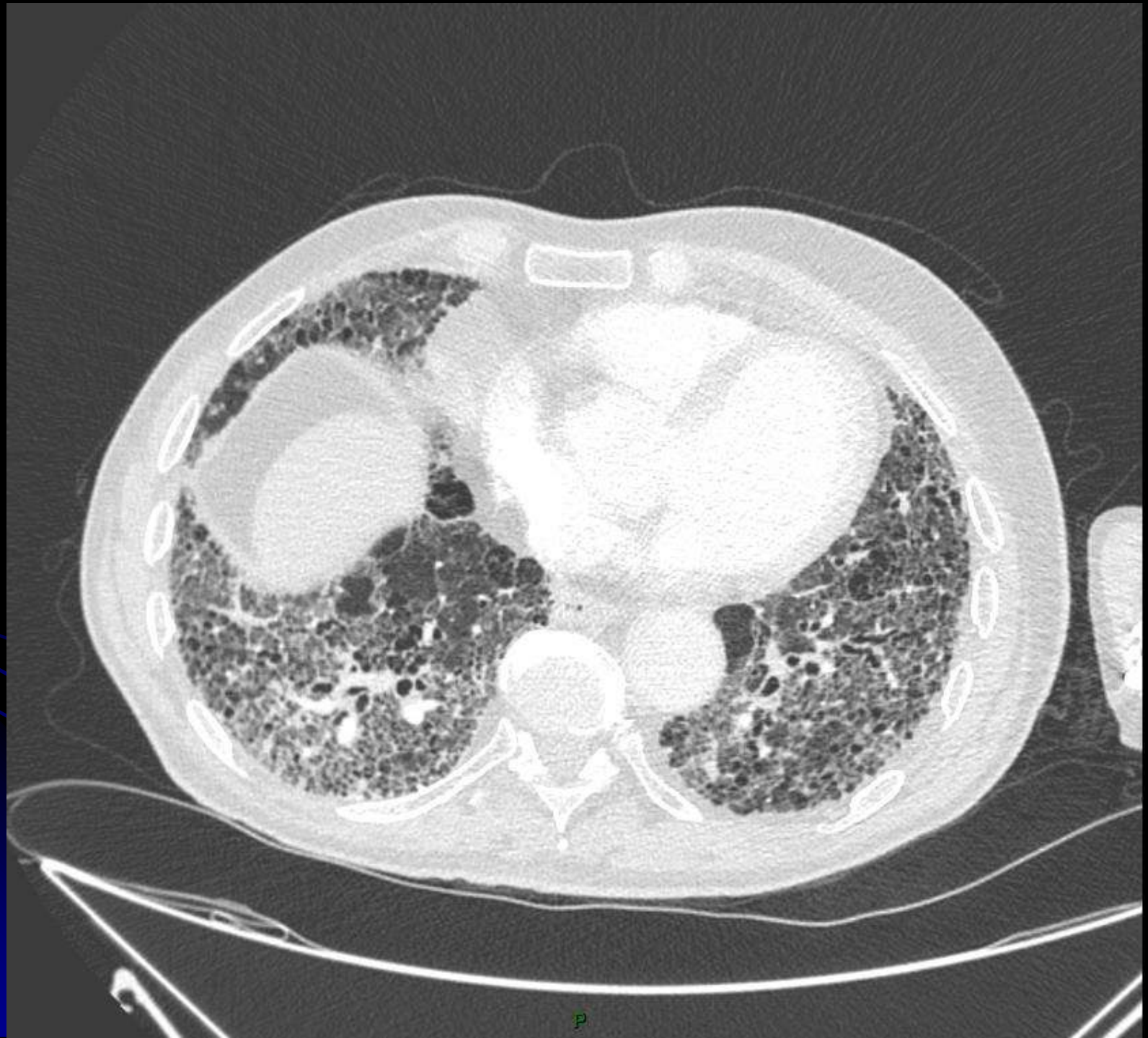
- Echographie Cardiaque: FEVG à 65%, PAPs 41 mmHg
- Angioscanner thoracique: pas d’EP


P


P



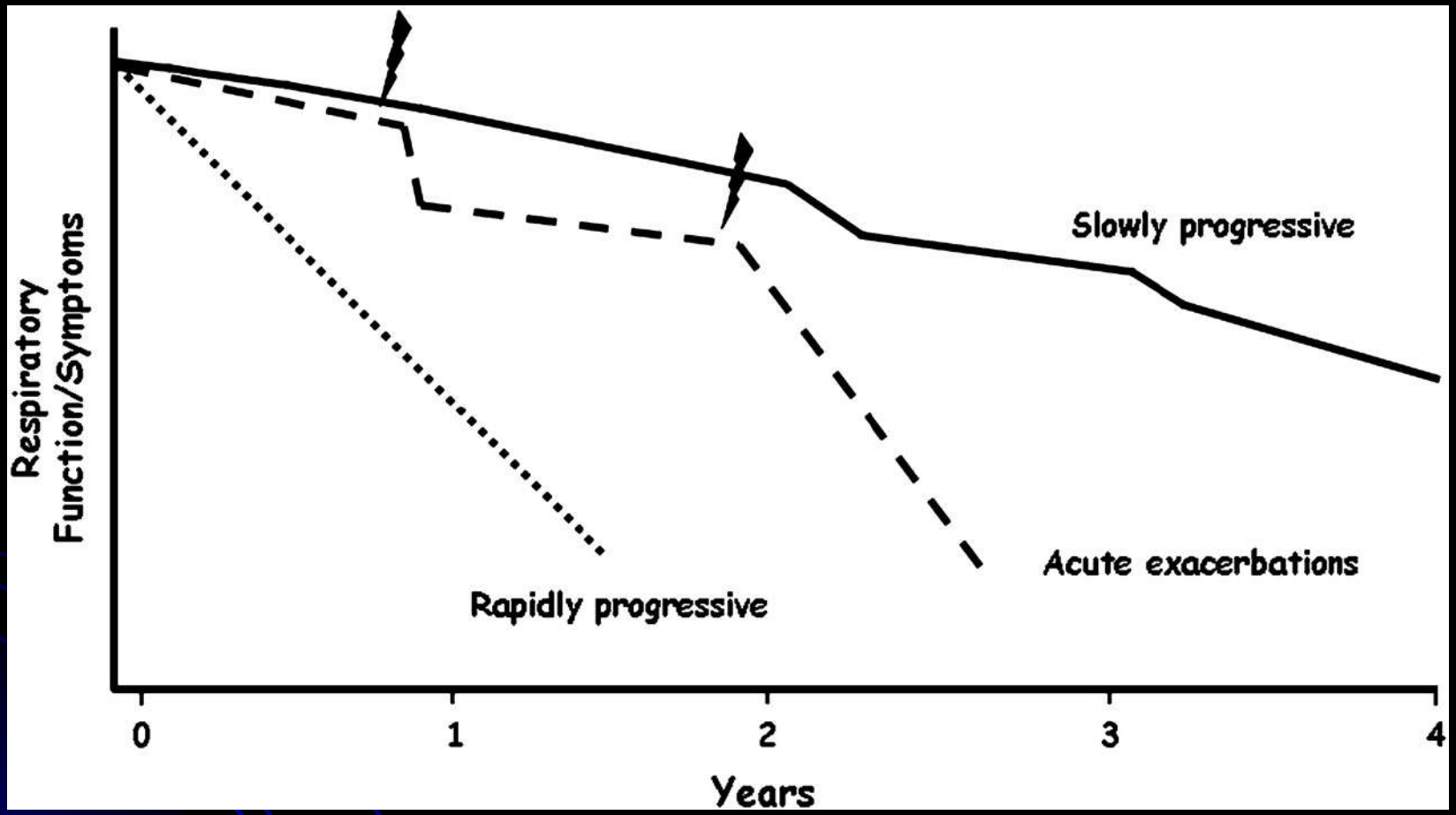

P


P

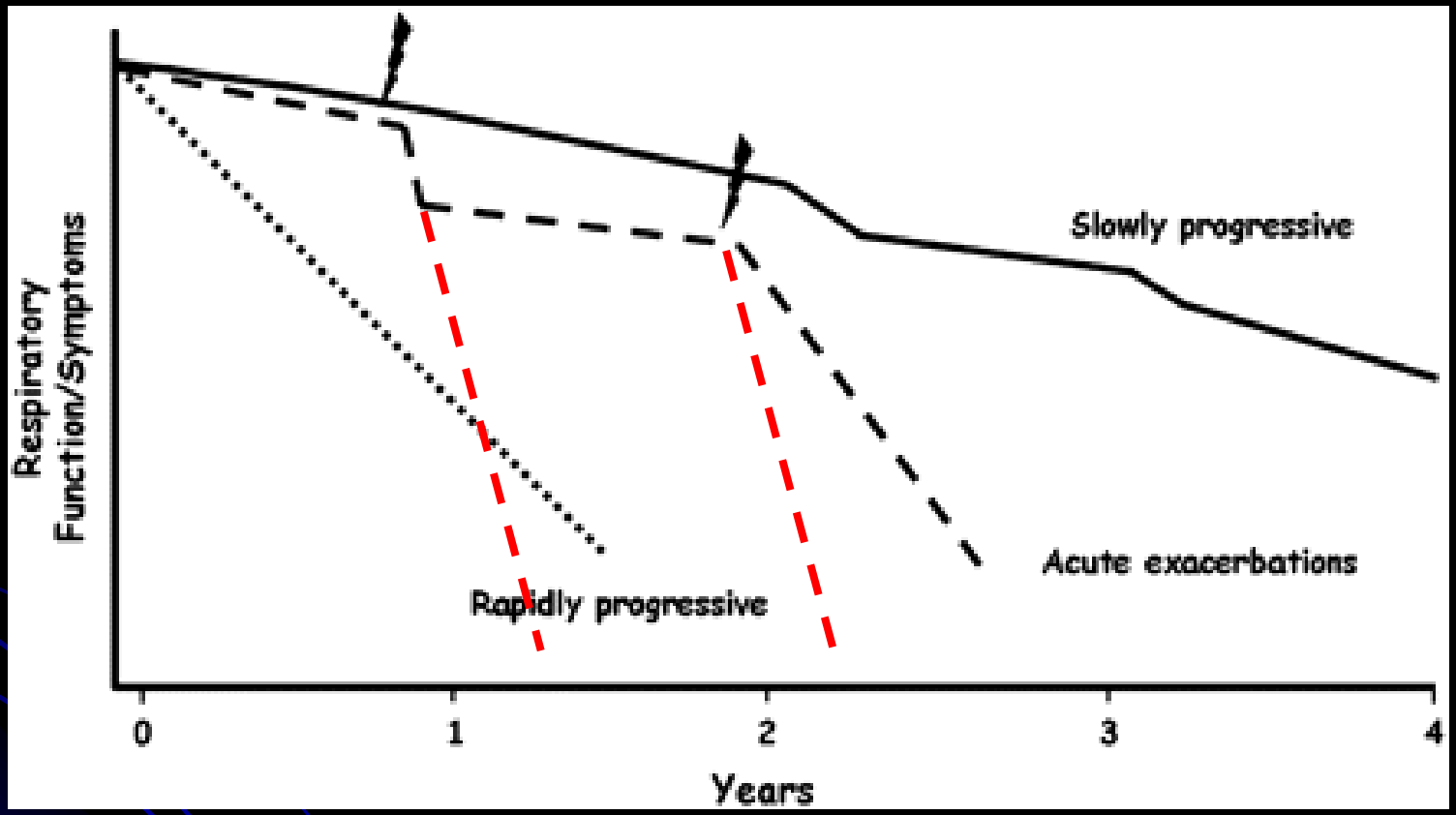
Quelles sont vos hypothèses diagnostiques

- Insuffisance cardiaque
- Pneumothorax
- Embolie pulmonaire
- Pneumopathie infectieuse

- EA de FPI ?



Kim, Proc Am Thorac Soc 2006


Respiratory Function/Symptoms
Slowly progressive
Acute exacerbations
Rapidly progressive
0
1
2
3
4
Years

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

AJRCCM, 2007

Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

An International Working Group Report

Harold R. Collard[1], Christopher J. Ryerson[2], Tamera J. Corte[3], Gisli Jenkins[4], Yasuhiro Kondoh[5], David J. Lederer[6], Joyce S. Lee[7], Toby M. Maher[8,9], Athol U. Wells[9], Katerina M. Antoniou[10], Juergen Behr[11], Kevin K. Brown[12], Vincent Cottin[13], Kevin R. Flaherty[14], Junya Fukuoka[15], David M. Hansell[16], Takeshi Johkoh[17], Naftali Kaminski[18], Dong Soon Kim[19], Martin Kolb[20], David A. Lynch[21], Jeffrey L. Myers[22], Ganesh Raghu[23], Luca Richeldi[24], Hiroyuki Taniguchi[5], and Fernando J. Martinez[25]

AJRCCM, 2016

Définition

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

Aggravation clinique aiguë caractérisée par la par la mise en évidence de nouvelles opacités alvéolaires

(AE idiopathique et AE avec facteur déclenchant)

Critères Diagnostiques

- *Diagnostic de FPI, antérieur ou contemporain de l'épisode aigu*
- Aggravation ou apparition de la dyspnée typiquement dans les 30 derniers jours
- HRCT: nouvelles opacités *bilatérales* en VD et/ou condensations surajoutées aux lésions de FPI
- Aggravation non expliquée par une IVG ou une surcharge hydro-sodée
- ~~*Absence d'infection objectivée par l'aspiration trachéale ou le LBA*~~
- ~~Exclusion d'une autre cause d'aggravation: OAP, EP, PNO, SDRA (sepsis, traumatisme, médicaments, transfusion, ….)~~

Epidémiologie

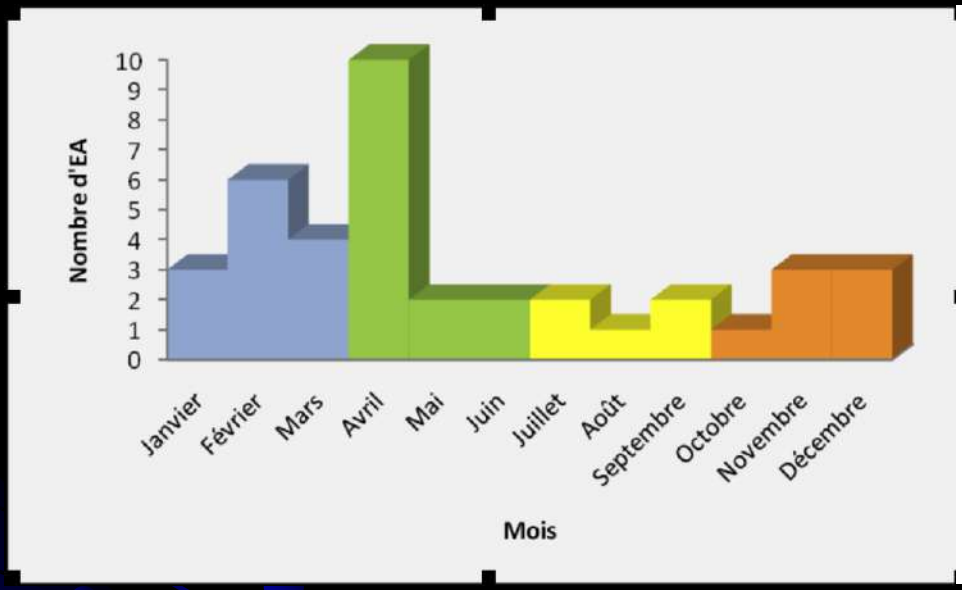
- Fréquence annuelle: 5 à 10% / an
- Cohortes rétrospectives ≈ 15%
- Essais thérapeutiques ≈ 1,5 à 6%; COFI=8,9%

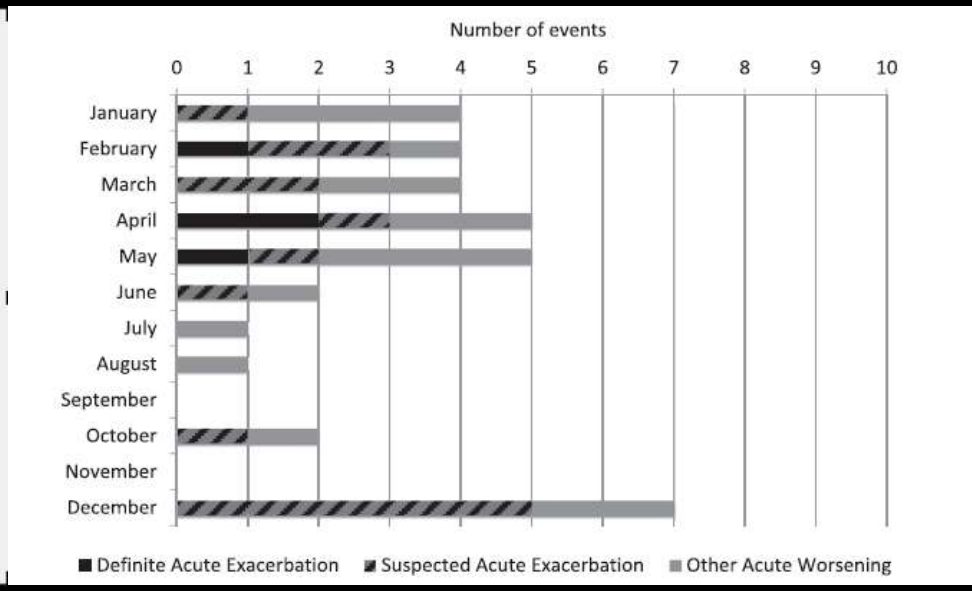
- Métaanalyse des bras placebo:
  - 4,1 / 100 patients-année

Kim, ERJ 2006; Song, ERJ 2011; King, AJRCCM, 2008; King, Lancet, 2009, Atkins, Resp Med 2014

Facteurs Favorisants ou Déclenchants

Hypothèse Infectieuse





- Variation Saisonnière
- Augmentation du risque sous corticoides

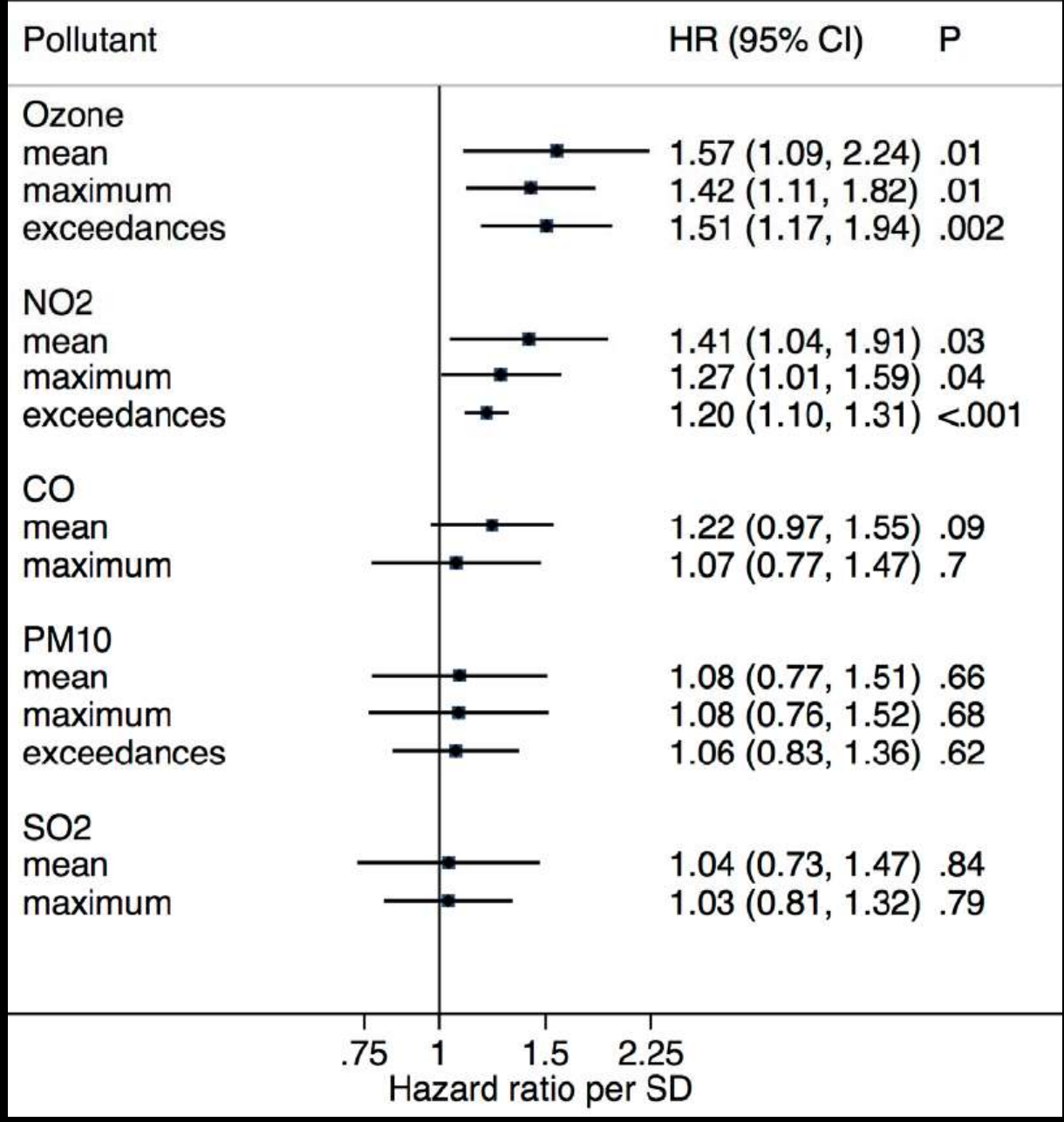
Simon-Blancal, Respiration 2012; Collard, Resp Res 2013, Costabel AJRCCM 2016

Hypothèse Infectieuse

- Arguments contre
  - PCR virales négatives dans le LBA: 43 EA vs 40 FPI stable (mais fibroscopie réalisée à J7)
  - Expression génique non en faveur d' une réponse à une agression infectieuse

Wooton, AJRCCM 2011; Konishi, AJRCCM 2009

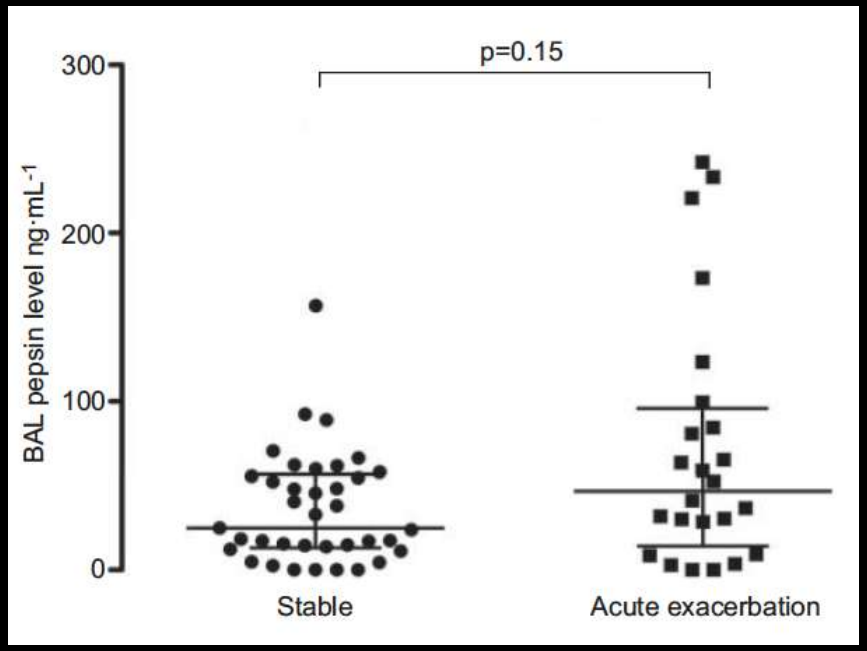
Pollution de l' air



Johannson, ERJ 2013

RGO

- EA chez des patients sans IPP (groupe placebo de 3 RCT)
- FPI asymétrique
  - RGO plus fréquent
  - EA plus fréquentes souvent unilatérales du coté le plus atteint
- Pepsine dans le LBA des EA

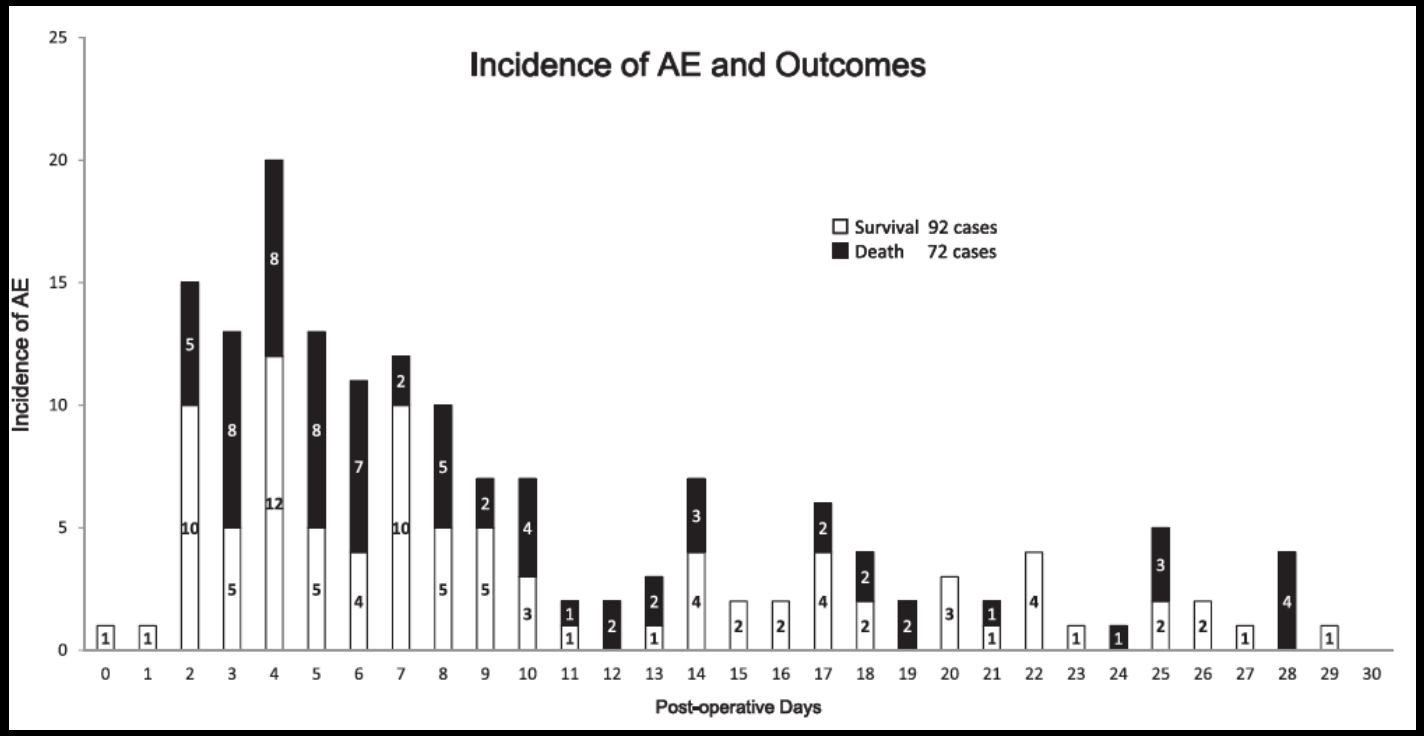


Lee, Lancet Respir Med 2014; Tcherakian, Thorax 2010; Lee, ERJ 2012

Chirurgie pour Cancer

- Association japonaise de chirurgie thoracique: 2000-2009
  - 41742 chirurgies de cancer
  - 2418 PID = 5,8%
  - Incidence des EA: 9,3%

Sato, J Thorac Cadiovasc Surg 2013



- Facteurs de risque
  - Résection
  - Sexe
  - CV
  - ATCD d'EA
  - Corticoides pré-op
  - PIC radiologique
  - KL6

- Mortalité globale: 2,6% dont 72% par EA.
- Mortalité des EA: 44%

Sato, J Thorac Cadiovasc Surg 2013

Autres Facteurs Déclenchants

- Fibroscopie-LBA *Sakamoto, Resp Med 2012*
- Biopsies pulmonaires chirurgicales
- Radiothérapie, chimiotherapie, IFNγ, …

Facteurs de Risque

- Terrain
  - Pas d'association avec l'âge, le sexe
  - Sévérité de la FPI
    - CVF
    - DLCO
    - $DAaO_2$
    - HTAP dans une série de FPI sur liste d'attente de transplantation
    - Aggravation de la FPI - diminution de la CV > 10% (VA) en 6 mois: HR 8,6 (IC95 2,6-28,2)
    - EA antérieure

Song, ERJ 2011; Judge, ERJ 2012; Kishaba, Lung 2013, Atkins Respir Med 2014, Kondoh Resp Invest 2015, Yu , Resp Med 2015

Clinique

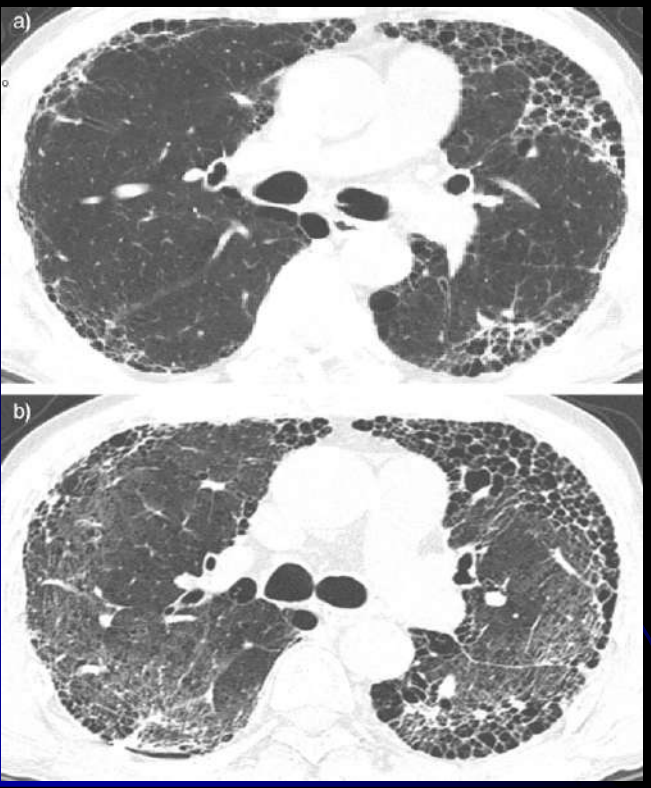
- Signes fonctionnels respiratoires
  - Aggravation de la dyspnée, toux sèche fréquente (77%), expectorations moins fréquentes (61%) et hemoptysies exceptionnelles
- Fièvre
  - Classique, le plus souvent < 38,5°C (23%)

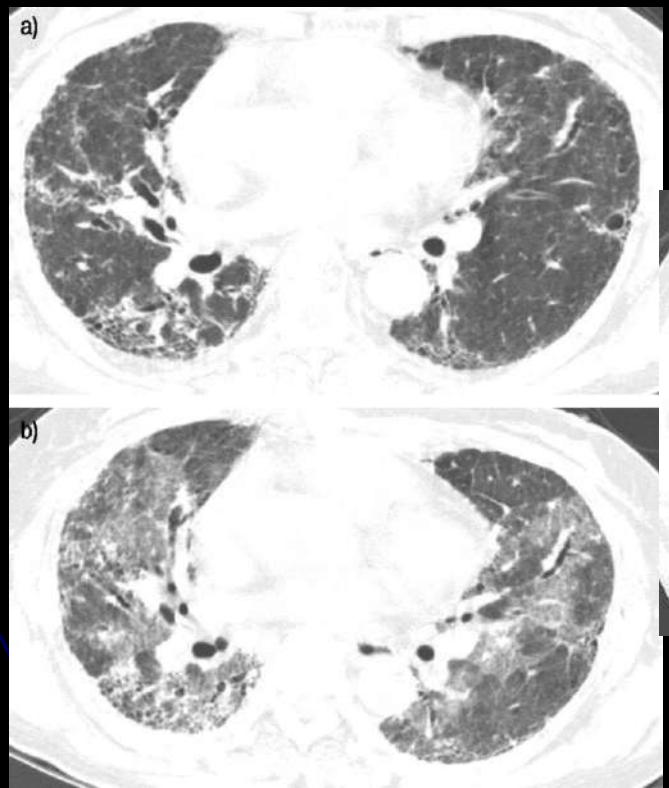
Biologie

- CRP : fréquemment élevée (69%)
- Numération formule sanguine: hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles modérée < 15000/mm^3 (58%), 2 cas de thrombopénie
- Fréquente augmentation des LDH (86%)

Imagerie

- lésions de FPI
- VD et condensations surajoutés



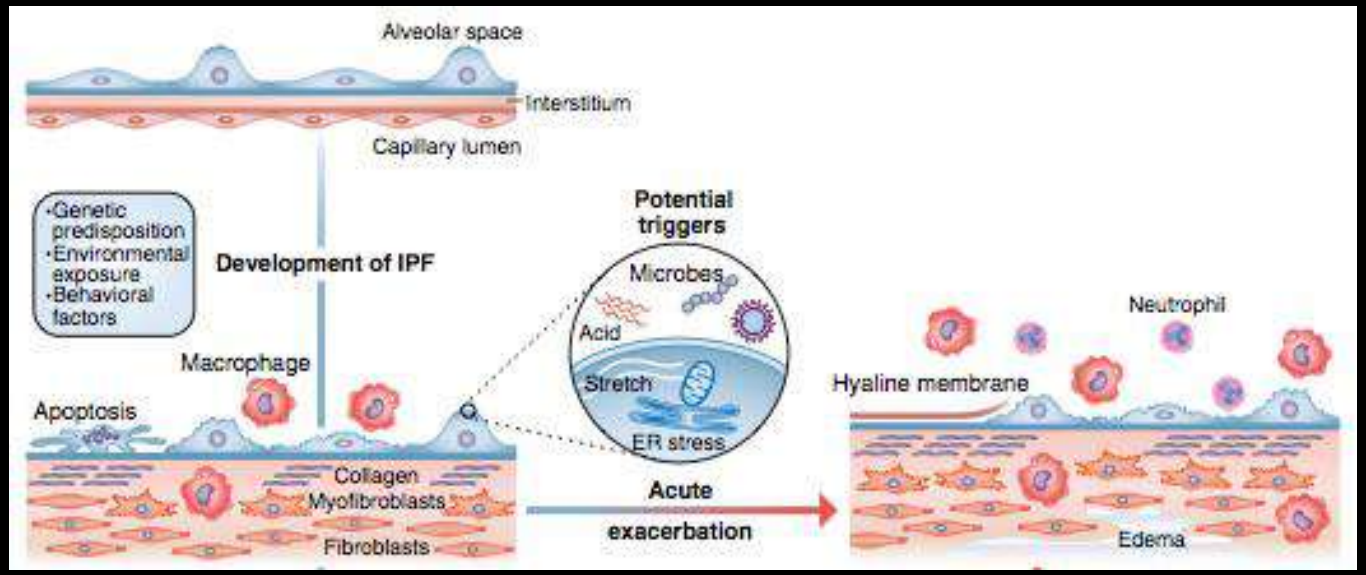


LBA

- Hypercellularité modérée: 150000-400000
- Augmentation constante des PN, jusqu'à 90%
- Augmentation fréquente des lymphocytes
  - rarement supérieurs à 15%
- PEo: exceptionnellement élevé < 10%

Park, Chest 2007, Song, ERJ 2011

Physiopathologie/Histologie

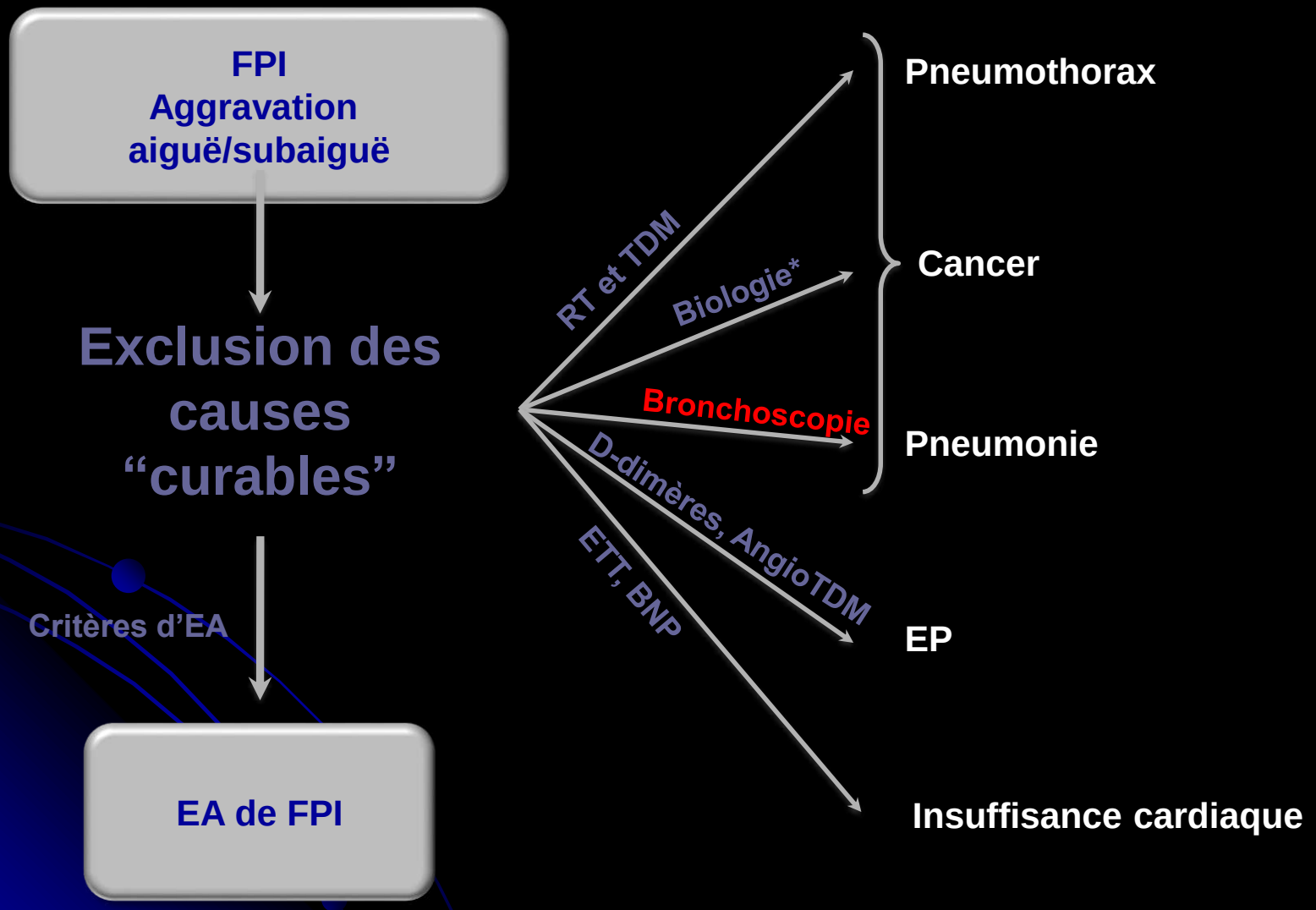


- Dommage alvéolaire diffus
- Pneumopathie organisée
- Foyer fibroblastique extensif

Collard AJRCCM 2016, Churg, Am J Surg Pathol 2007

Quels examens réalisez vous pour étayer votre diagnostic?

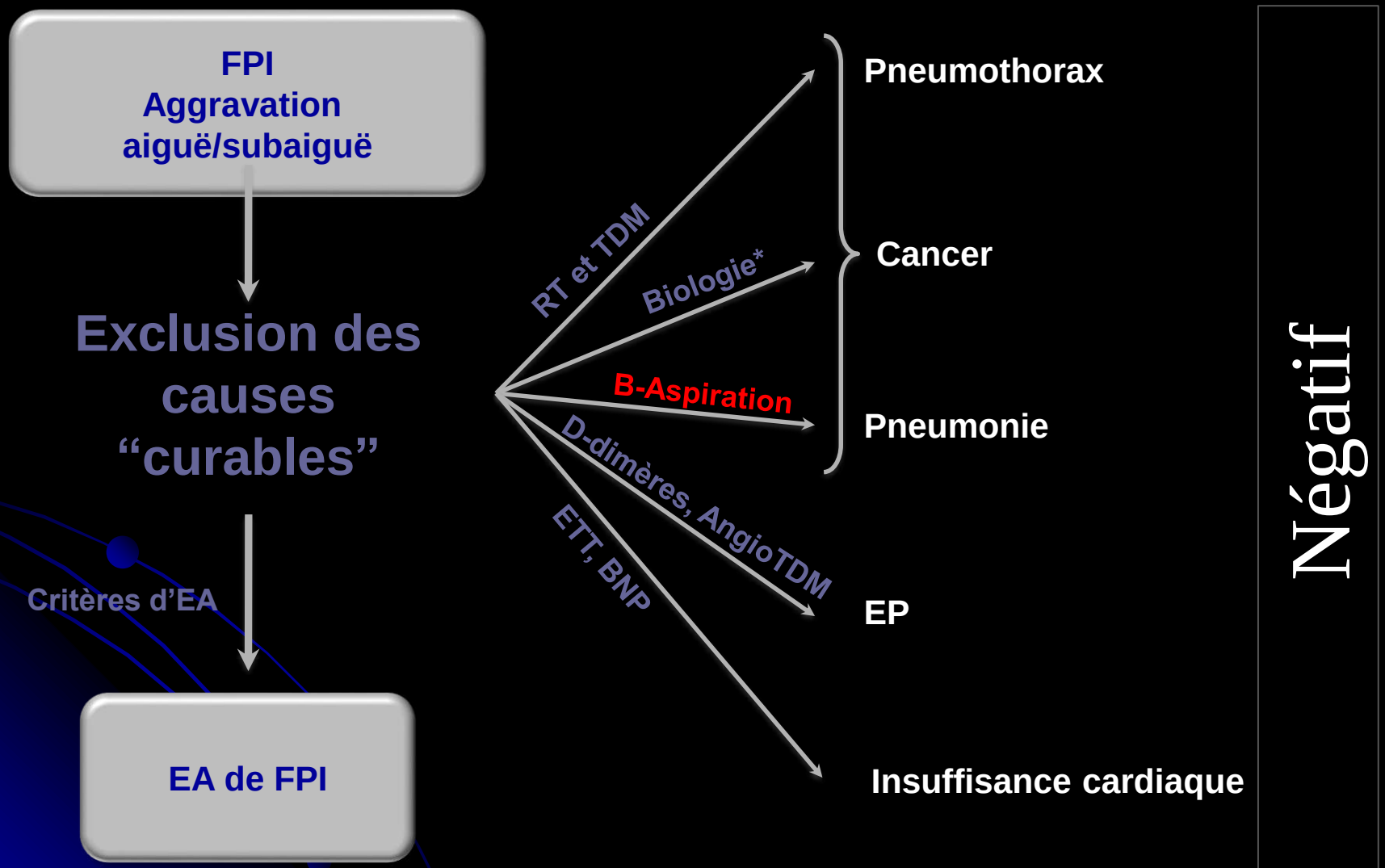
Abord Diagnostique



** CRP, PCT, Microbiologie*

D'après Papiris, *AJRCCM* 2012

Cas clinique



* *CRP, PCT, Microbiologie*

D’après Papiris, *AJRCCM* 2012

Prise en charge

- Lieu de la prise en charge: réanimation ?
- Traitement ?

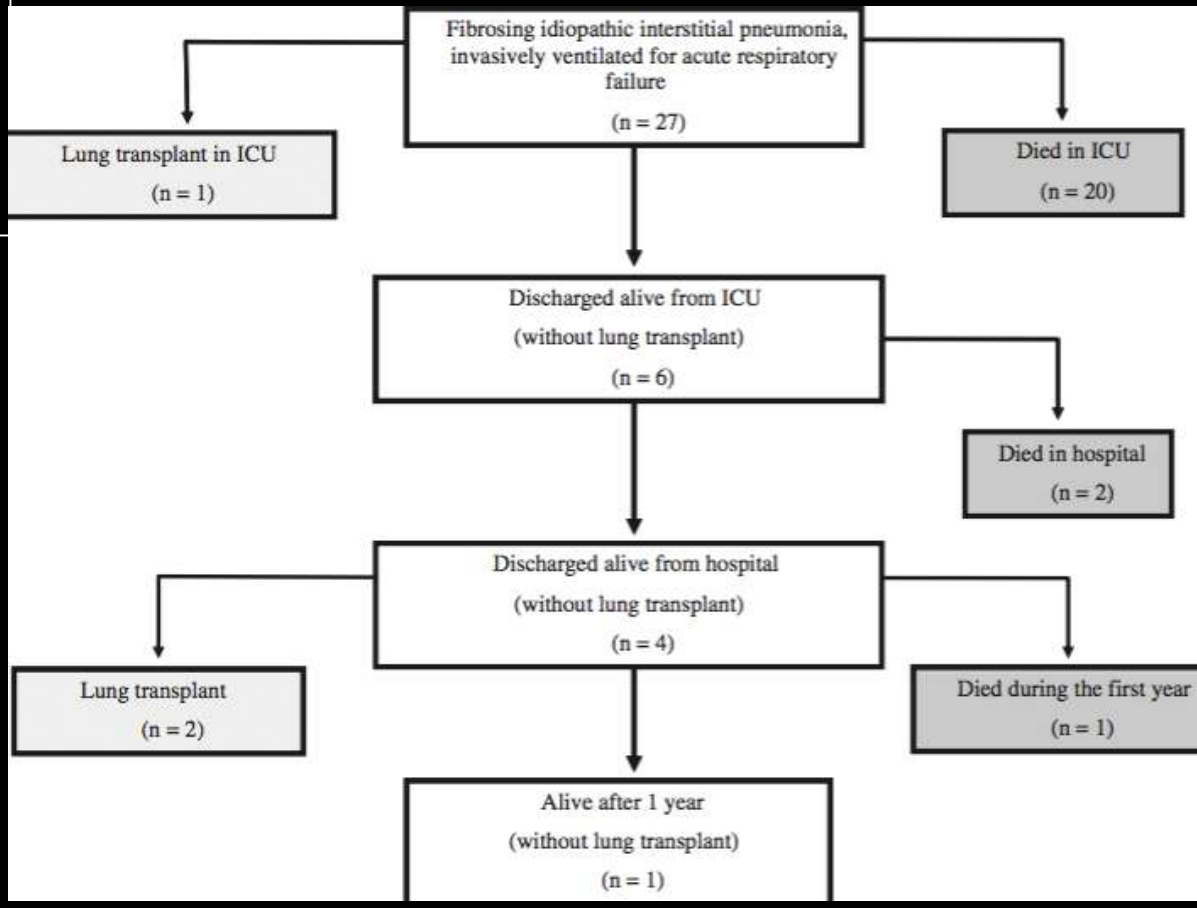
Réanimation des EA de FPI

- Séries des années 90: mortalité ≈ 100%
- Depuis:
  - Amélioration des traitements?
  - Possibilités de transplantation en urgence

D'après H. Mal, Rev Mal Respir 2011

Réanimation et Eligibilité à la Transplantation

- 27 patients sous IVM
  - 22 FPI; 5 PINS fibrosantes
  - 14 EA
  - 5 infections
  - 1 EP
  - 2 chocs septiques
  - 1 choc hémorragique
  - 1 carcinome bronchiolo-alvéolaire
  - 3 inconnus



Gaudry, J Thorac Cardiovasc Surg 2013

Traitement

Traitement préventif

- Contrôler les FDR et facteurs déclenchants
- Vaccination
- Traitement par IPP ?
- Traitements antifibrosants

Traitement curatif

- Pas de traitement recommandé!
- Littérature
  - Antibiothérapie à large spectre
  - Bolus de corticostéroïdes ≥ 500 mg/j, 3 jours de suite
  - Corticothérapie plus faible dose
  - Cyclophosphamide toujours associé à la corticothérapie
  - Autres: immunosuppresseur n=5; Ciclosporine n=11…, Rituximab…, hemofiltration sur colonne de polymyxin B
- Propositions du GERMOP 2007

Intérêt des immunosuppresseurs et notamment du CYC ?

- **Série Lilloise : n = 18 EA et EsubA sous CYC**
  - **Mortalité à 3 mois**
  - **28 % pour les 18 patients**
  - **45 % pour les formes aiguës**

- **Série Avicenne : n = 37 EA**
  - **Mortalité à 3 mois**
  - **Avec CYC (n = 9) : 33 %**
  - **Sans CYC (n = 28) : 55 %**

- **Série Coréenne**
  - **Mortalité hospitalière**
  - **Avec IS (n = 22) : 32 %**
  - **Sans IS (n = 59) : 59 %**

Simon-Blancal, Respiration 2011; Morawiec, ERJ 2011; Song, ERJ 2011

Intérêt du cyclophosphamide associé aux corticostéroïdes dans le traitement des EXAcerbations Aiguës de FIbrose Pulmonaire idiopathique

PHRC EXAFIP

EXAFIP study

Cyclophosphamide and corticosteroid in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

A placebo-controlled randomized trial

Biomedical research protocol relating to a medicinal product for human use

Project code: P140908
EudraCT No: 2015-000492-27

Coordinating Investigator:
Dr Jean-Marc NACCACHE
Department: Pneumology
Hospital: Tenon, 4 rue de la Chine – 75020 Paris
01.56.01.70.48 / jean-marc.naccache@aphp.fr

Scientific Director:
Pr Hilario NUNES
Department: Pneumology
Hospital: Avicenne, 125 route de Stalingrad - 93009 Bobigny
01.48.95.51.21 / hilario.nunes@aphp.fr

Clinical Research Department - AGEPS:
Blandine LEHMANN /Chrystelle FRAPPESAUCE
13 rue Lavoisier, 92000 Nanterre
01 46 69 14 02

Sponsor:
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Clinical Research and Development Department
Hôpital St Louis, 1 avenue Claude Vellefaux – 75010 Paris
01.44.84.17.98 / aurelie.guimfack@aphp.fr

Une question?
Exafip.urcest@sat.aphp.fr
01.49.28.22.02

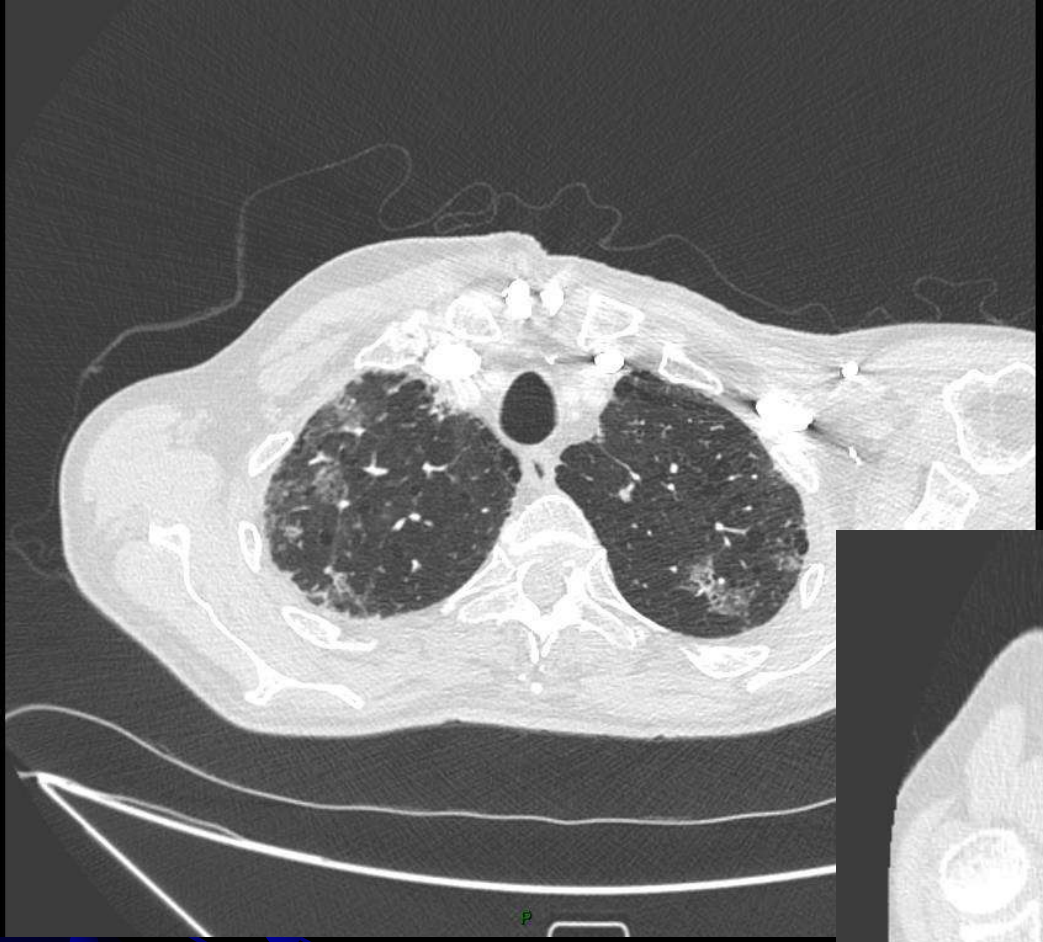
- Nombre de patients (différence de mortalité de 25 %) :
  - 120
- Période de recrutement de 2 ans
- Nombre de centres : 35
- Actuellement 27 patients inclus

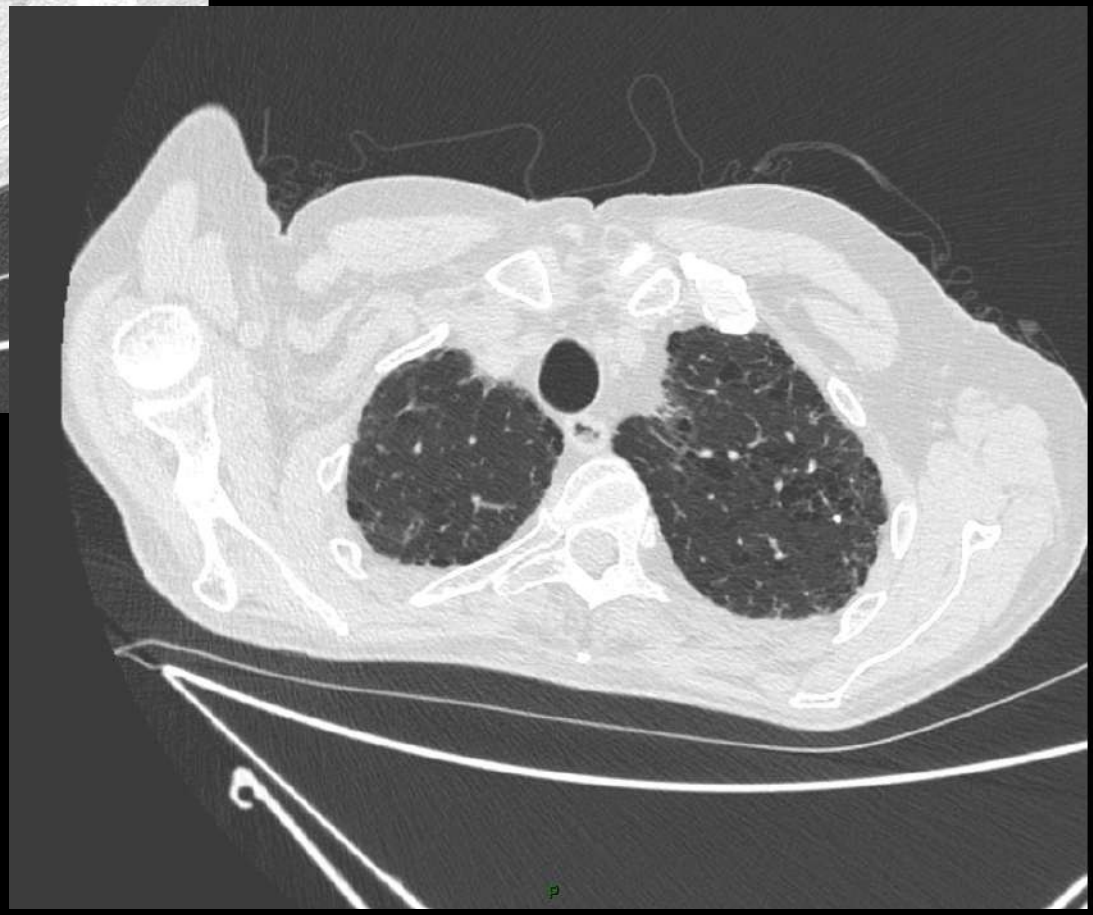
Cas clinique: traitement

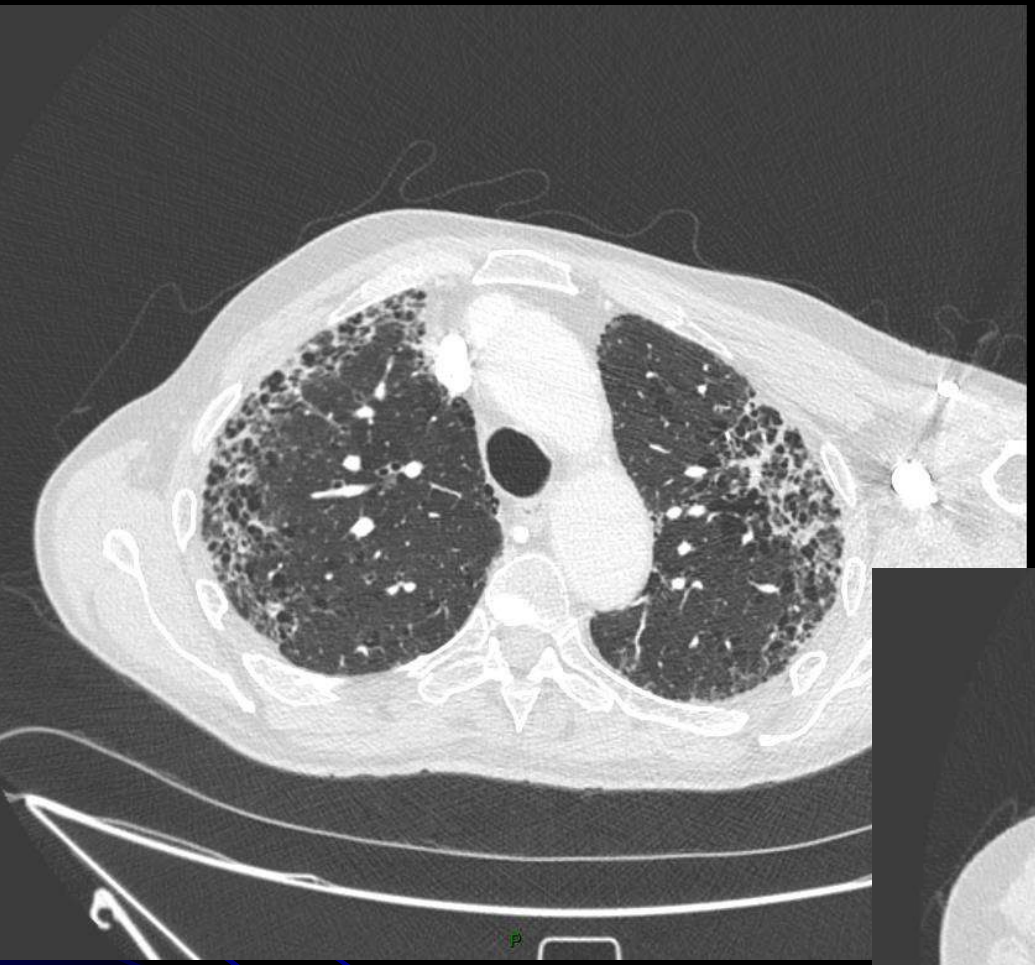
- Pas de transfert en réanimation
- Biantibiothérapie: pneumopathie communautaire sévère
- J4: Bolus de corticoides
  - 10 mg/kg/j, 3 jours, décroissance progressive.
- Refus du protocole EXAFIP

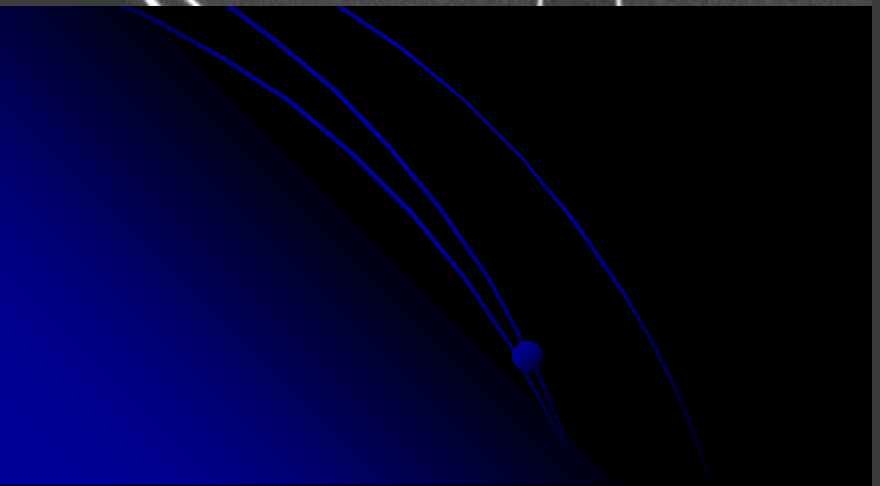
J10: C1 de Cyclophosphamide

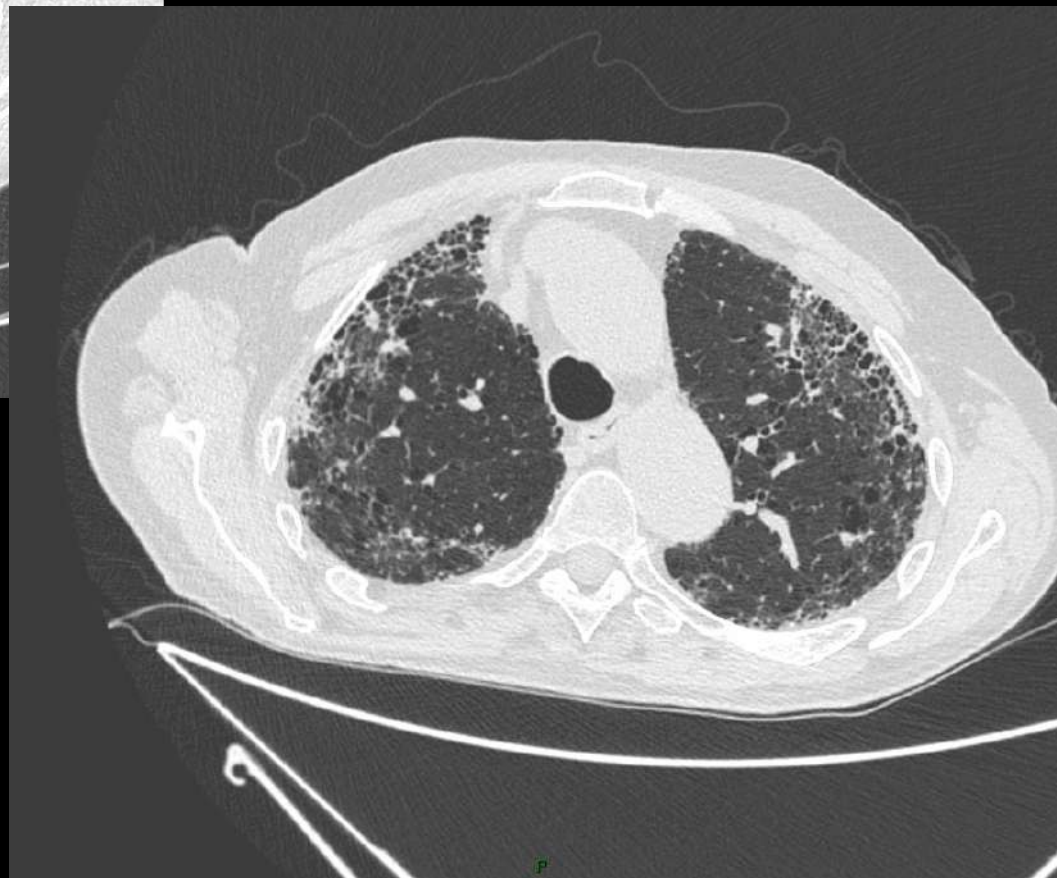
- Amélioration progressive
- Réévaluation en juin:
  - GdS sous 2L/min en avril: 70/41
  - GdS sous 1L/min en juin: 85/36

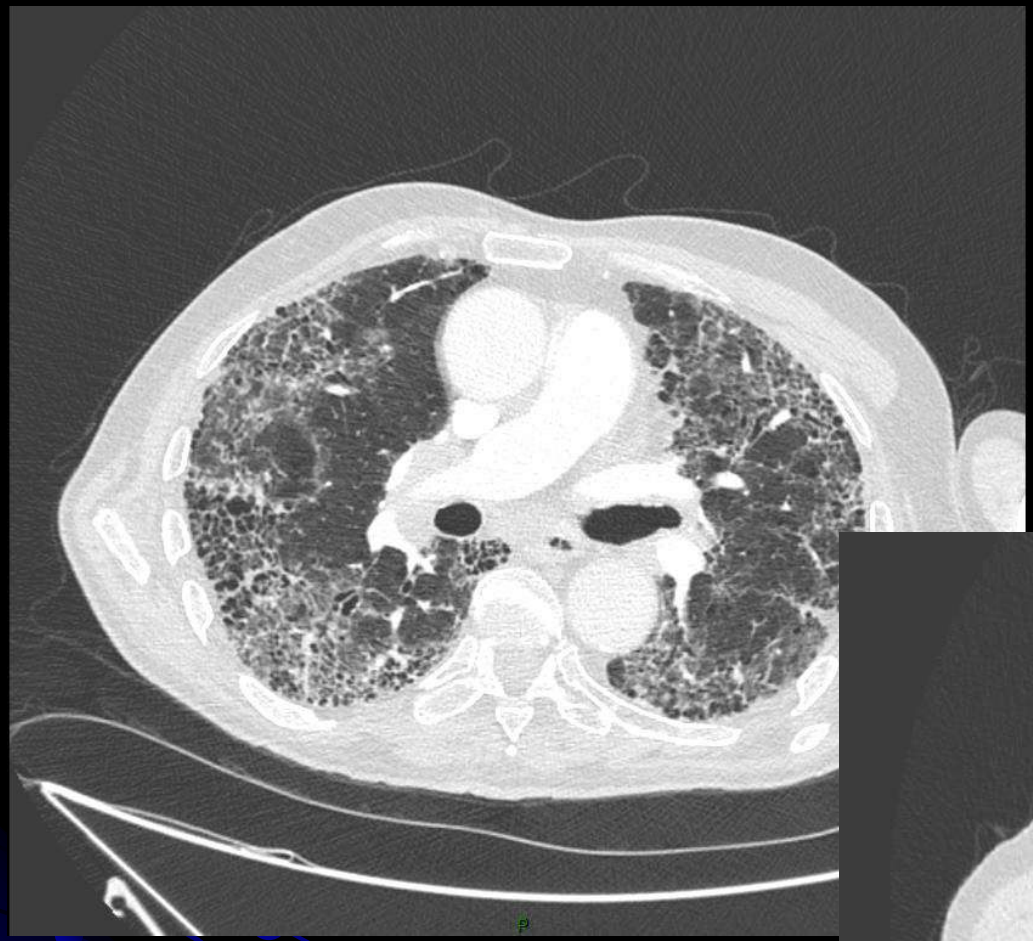


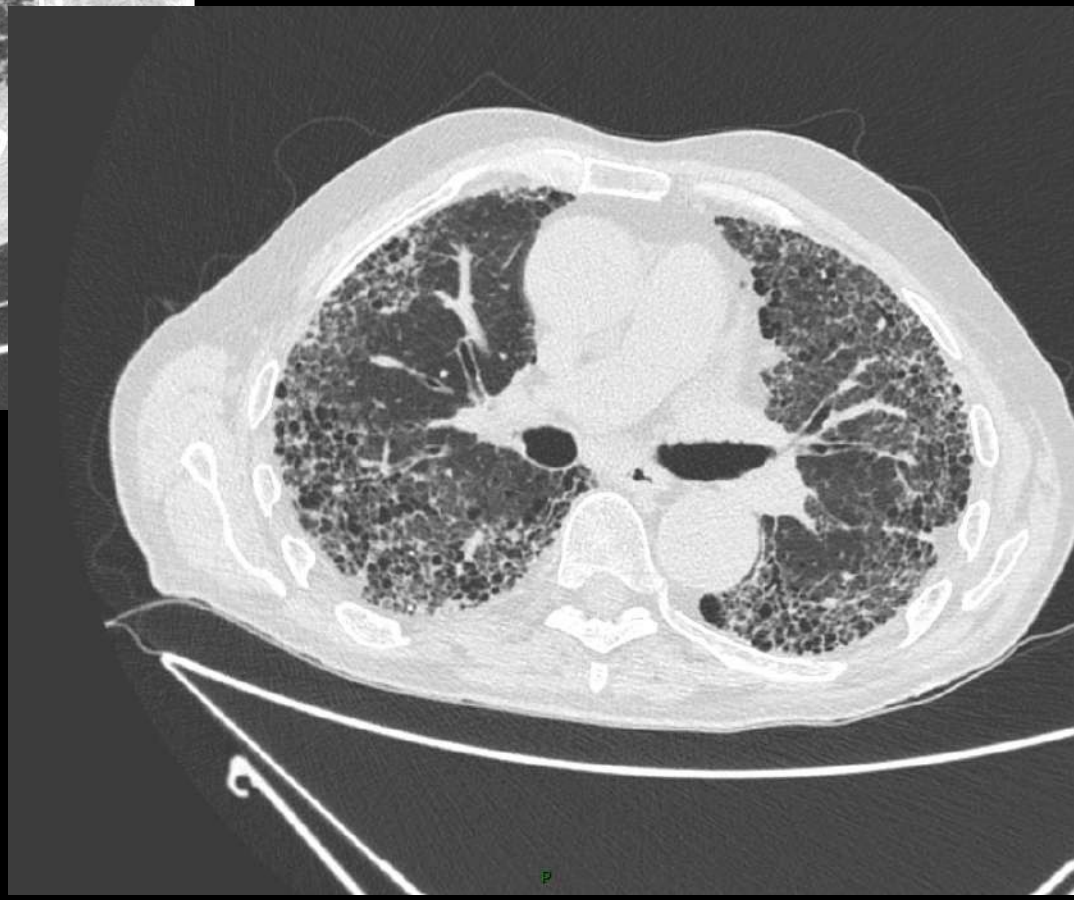


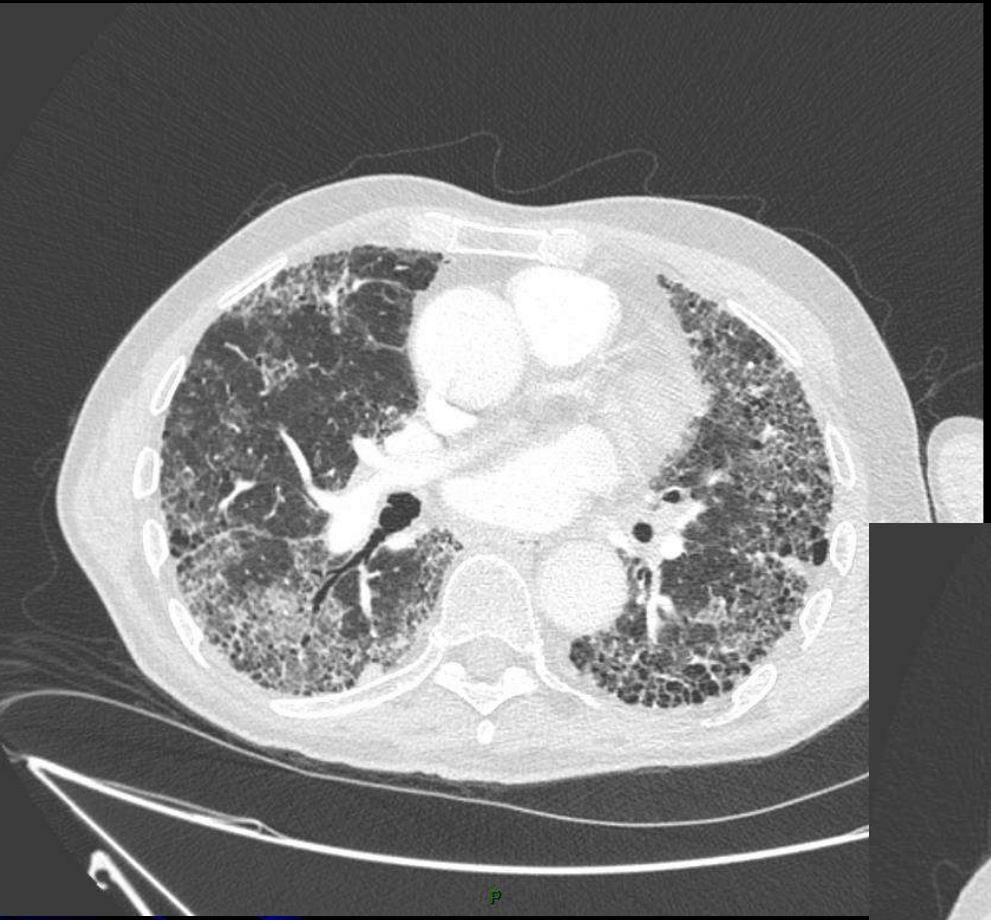


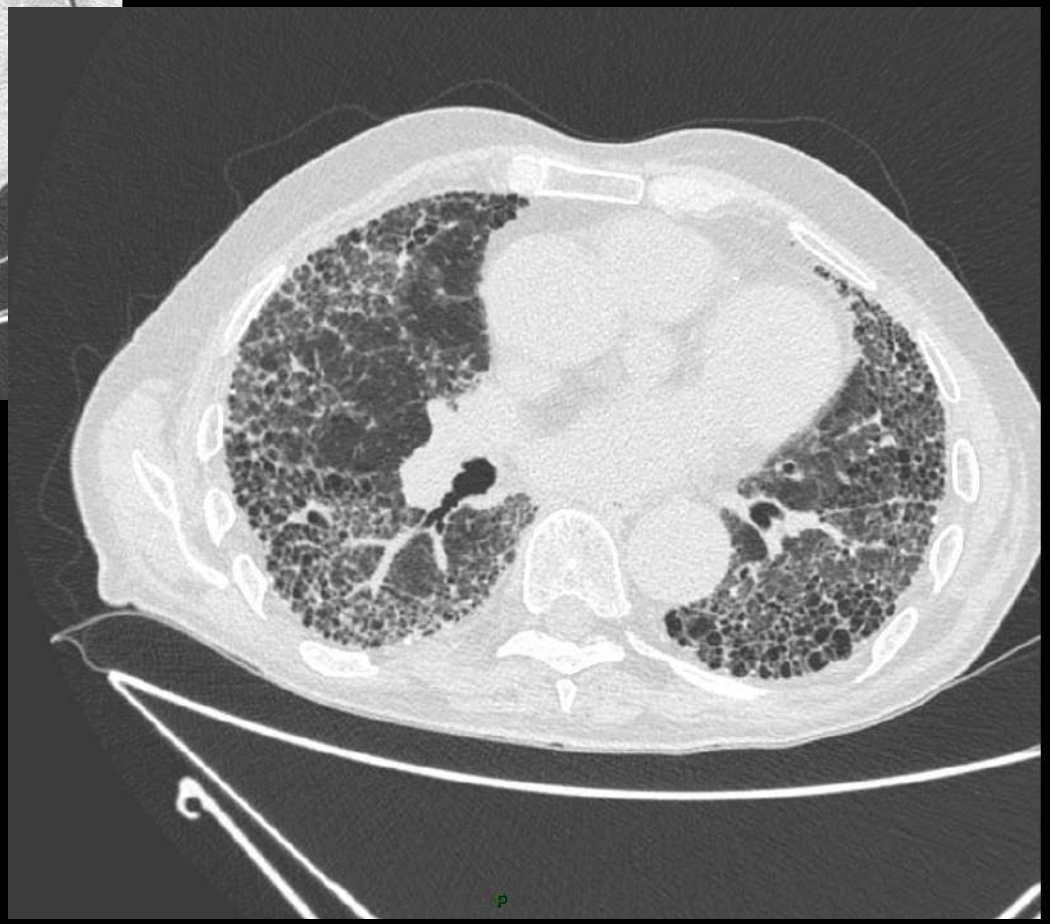










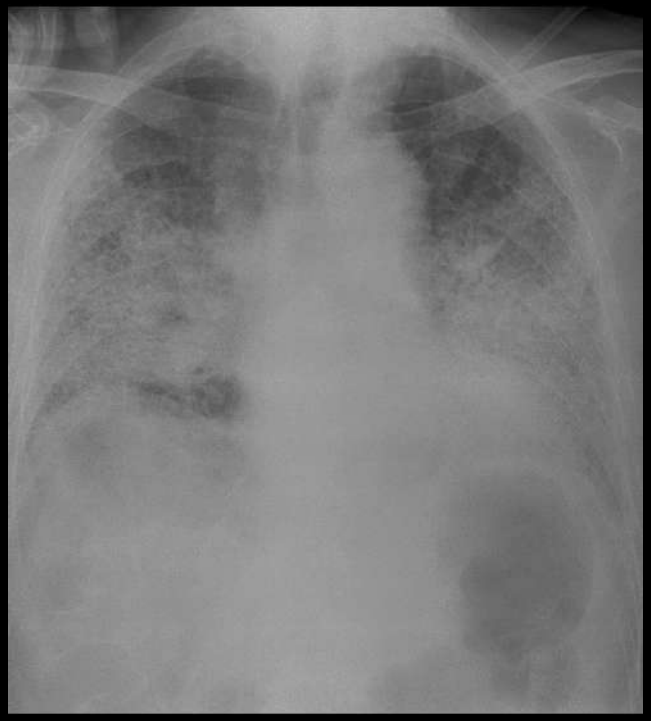


- 31/07: nouvelle hospitalisation pour IRA
- Décès le 04/08
  - Infection?
  - EA?

Avril

Juin

Août



Pronostic

- Mortalité à 3 mois = 67,1 % (IC95 56,2-76,5)
- Médiane de survie: 3 à 4 mois
- Mortalité par EA au cours de la FPI
  - 17 à 34 %

Facteurs pronostiques

- Sévérité de la FPI avant l'EA
- Aspect radiologique
- PaO2
- CRP, LDH
- Rapidité de l'instauration du traitement de l'EA

Agarwal, *Eur J Int Med* 2008; Simon-Blancal, *Respiration* 2011; Morawiec, *ERJ* 2011; Akira, *AJRCCM* 2008; Song, *ERJ* 2011; Kataoka, *Chest* 2015

Conclusions

- L'EA de FPI est un événement majeur de l'histoire naturelle de la maladie
- L'EA est responsable d'une mortalité importante :
  - ≈ 70 % de décès à 3 mois
  - 1/3 des décès de patients avec une FPI
- Mieux définir et reconnaitre les FDR et facteurs déclenchants pour prévenir les EA
- Le meilleur traitement curatif reste à déterminer (Exafip…)
- La réanimation des EA doit prendre en compte l'éligibilité à la transplantation