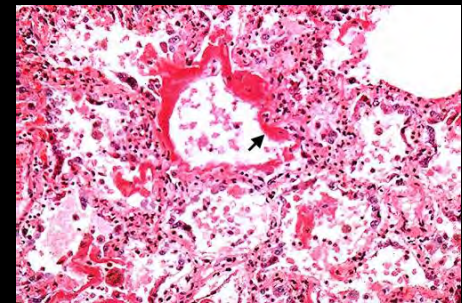


Exacerbation Aiguë de Fibrose Pulmonaire Idiopathique

*Jean-Marc Naccache
Service de Pneumologie
Hôpital Tenon*

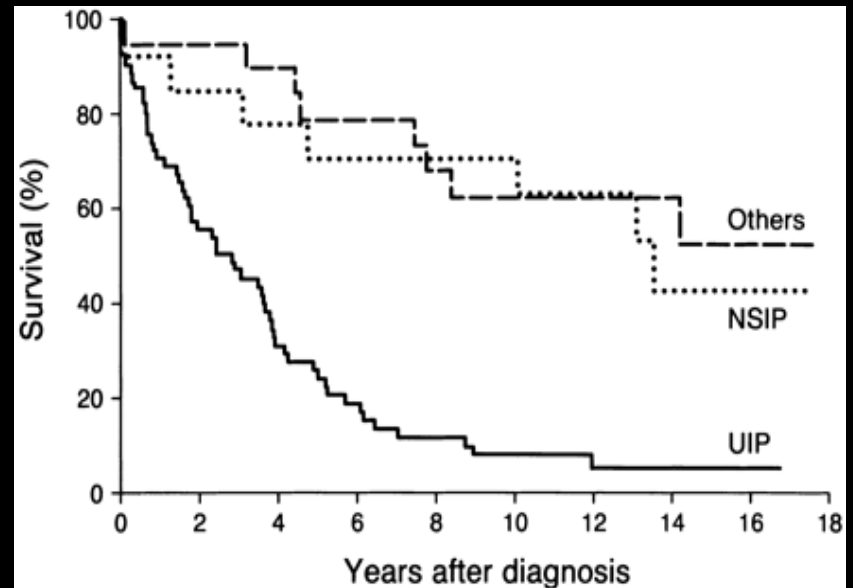
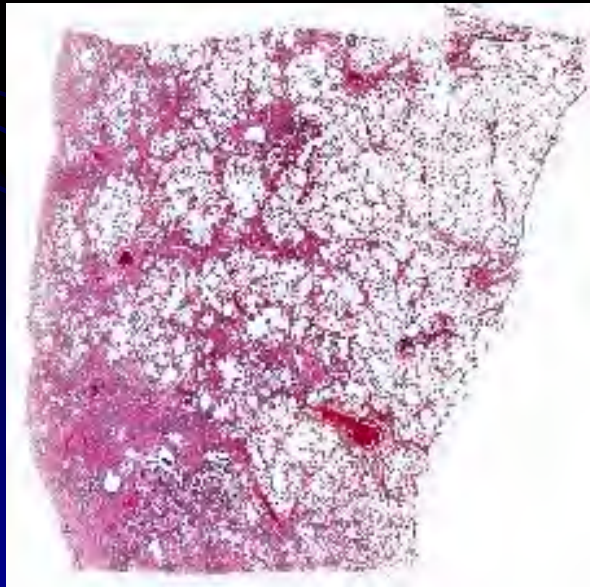


- La Fibrose Pulmonaire Idiopathique
 1. Est la fibrose pulmonaire la plus fréquente?
 2. Touche surtout les hommes âgés non fumeurs?
 3. Est toujours associée à une autoimmunité?
 4. ● A une médiane de survie de 3 ans?
 5. Est bien contrôlée par les traitements immunosuppresseurs?

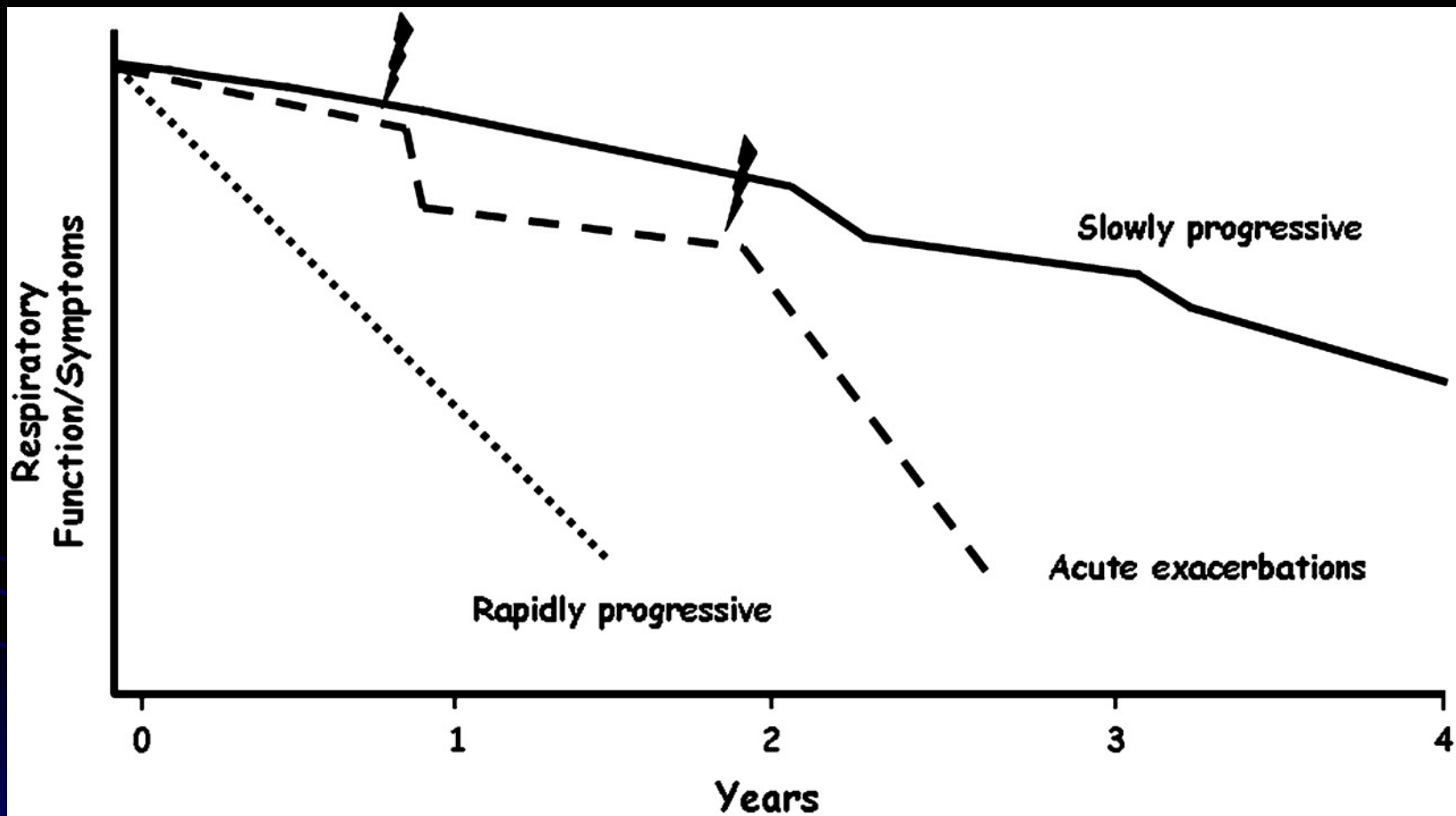
FPI

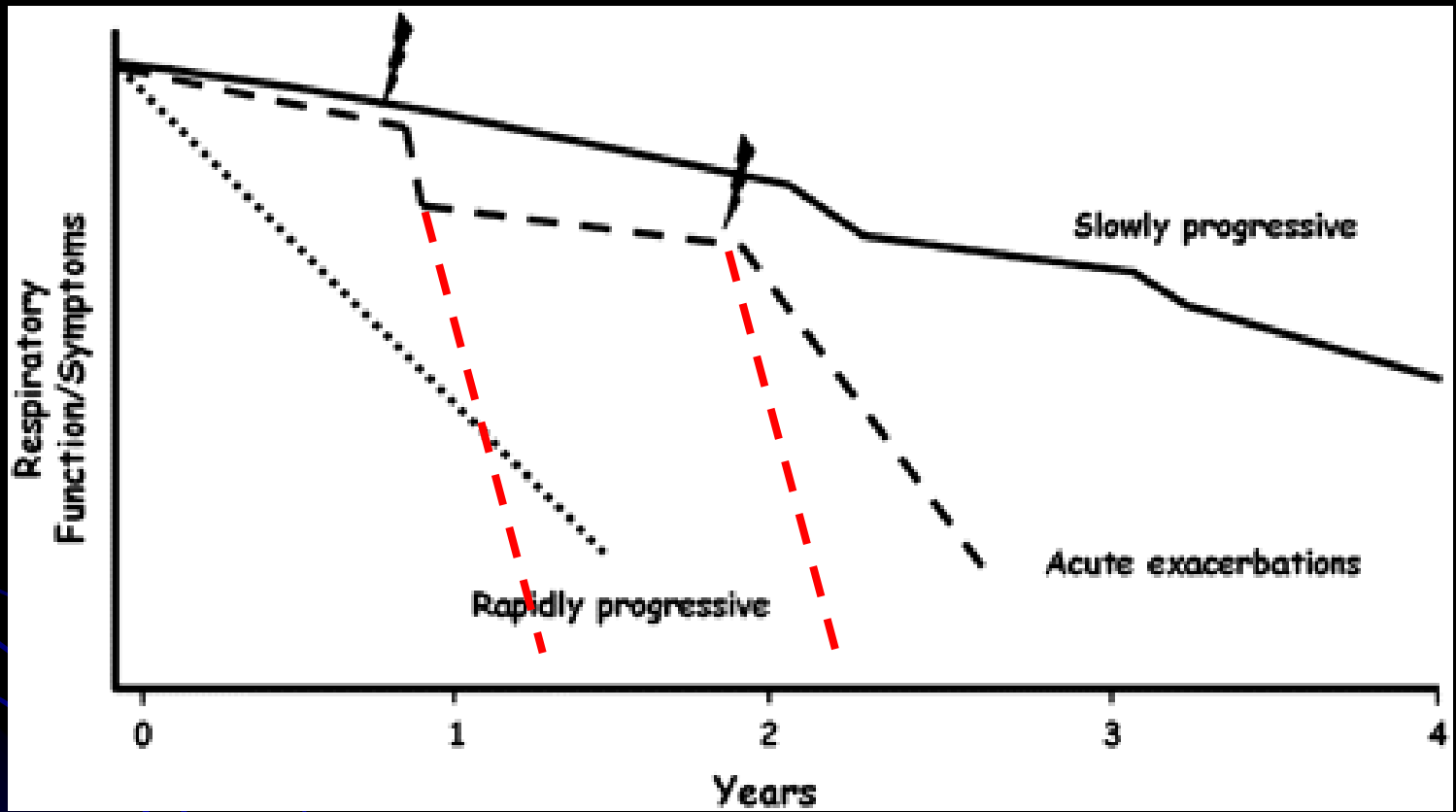
“Pneumopathie Interstitielle Fibrosante chronique, progressive, d'étiologie inconnue, survenant principalement chez le sujet agé, limitée au poumon et associé à un profil radiologique et/ou histologique de pneumopathie interstitielle commune (PIC/UIP)”

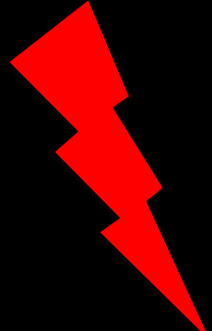
Raghu, AJRCCM 2011



(Bjoraker, AJRCCM 1998;157: 199-203)







Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Harold R. Collard¹, Bethany B. Moore², Kevin R. Flaherty², Kevin K. Brown³, Robert J. Kaner⁴, Talmadge E. King, Jr.¹, Joseph A. Lasky⁵, James E. Loyd⁶, Imre Noth⁷, Mitchell A. Olman⁸, Ganesh Raghu⁹, Jesse Roman¹⁰, Jay H. Ryu¹¹, David A. Zisman¹², Gary W. Hunninghake¹³, Thomas V. Colby¹⁴, Jim J. Egan¹⁵, David M. Hansell¹⁶, Takeshi Johkoh¹⁷, Naftali Kaminski¹⁸, Dong Soon Kim¹⁹, Yasuhiro Kondoh²⁰, David A. Lynch²¹, Joachim Müller-Quernheim²², Jeffrey L. Myers²³, Andrew G. Nicholson²⁴, Moisés Selman²⁵, Galen B. Toews², Athol U. Wells²⁶, and Fernando J. Martinez², with the Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators

AJRCCM, 2007

Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

An International Working Group Report

Harold R. Collard¹, Christopher J. Ryerson², Tamera J. Corte³, Gisli Jenkins⁴, Yasuhiro Kondoh⁵, David J. Lederer⁶, Joyce S. Lee⁷, Toby M. Maher^{8,9}, Athol U. Wells⁹, Katerina M. Antoniou¹⁰, Juergen Behr¹¹, Kevin K. Brown¹², Vincent Cottin¹³, Kevin R. Flaherty¹⁴, Junya Fukuoka¹⁵, David M. Hansell¹⁶, Takeshi Johkoh¹⁷, Naftali Kaminski¹⁸, Dong Soon Kim¹⁹, Martin Kolb²⁰, David A. Lynch²¹, Jeffrey L. Myers²², Ganesh Raghu²³, Luca Richeldi²⁴, Hiroyuki Taniguchi⁵, and Fernando J. Martinez²⁵

AJRCCM, 2016

Définition

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

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

(AE idiopathique et AE avec facteur déclenchant)

Critères Diagnostiques

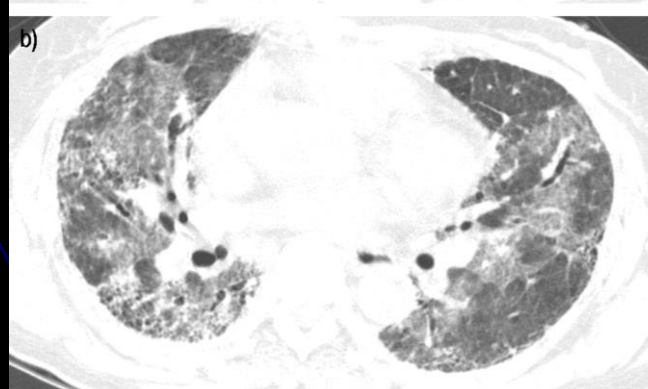
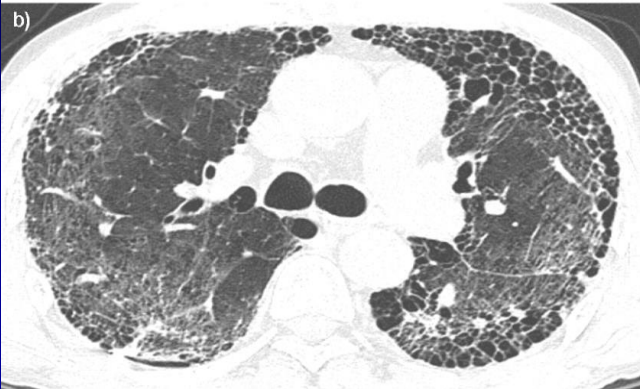
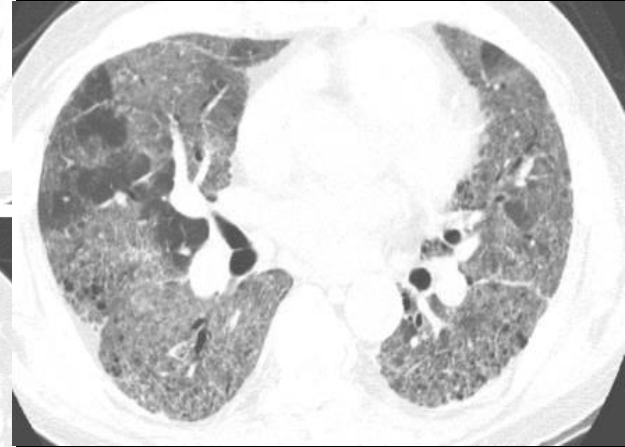
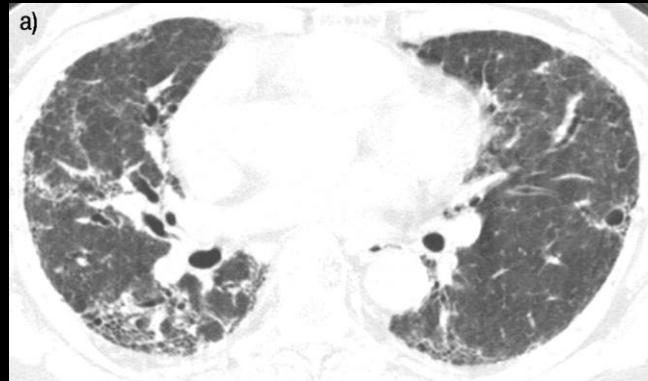
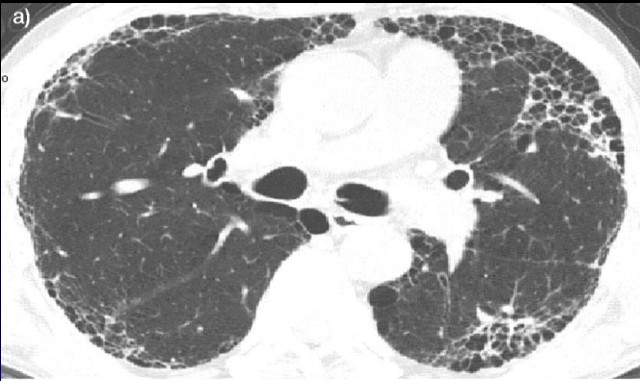
- *Diagnostic de FPI, antérieur ou contemporain de l'épisode aigu*
- Aggravation ou apparition de la dyspnée **typiquement** dans les 30 derniers jours
- HRCT: nouvelles opacités *bilatérales* en VD et/ou condensations surajoutées aux lésions de FPI
- **Aggravation non expliquée par une IVG ou une surcharge 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,)~~

EA probable

- Données manquantes (durée > 30j?)
- Anomalies radiographiques sans TDM disponible
- Opacités unilatérales
- L'absence de prélèvement endobronchique
- Mêmes caractéristiques que les EA (*Meilleur pronostic pour les formes avec symptômes > 30 j et unilatérales?*)

Imagerie

- lésions de FPI
- VD et condensations surajoutés



Epidémiologie

- **Fréquence annuelle: 5 à 10% / an**
- **Cohortes rétrospectives \approx 15%**
- **Essais thérapeutiques \approx 1,5 à 6%; COFI=8,9%**
- **Métaanalyse des bras placebo:**
 - **4,1 / 100 patients-année**

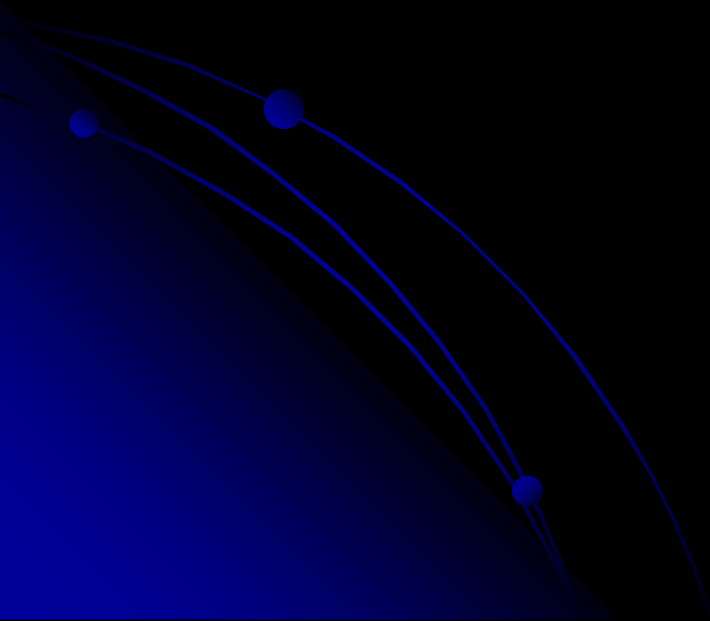
Kim, ERJ 2006; Song, ERJ 2011; King, AJRCCM, 2008; King, Lancet, 2009, Atkins, Resp Med 2014

Facteurs de Risque

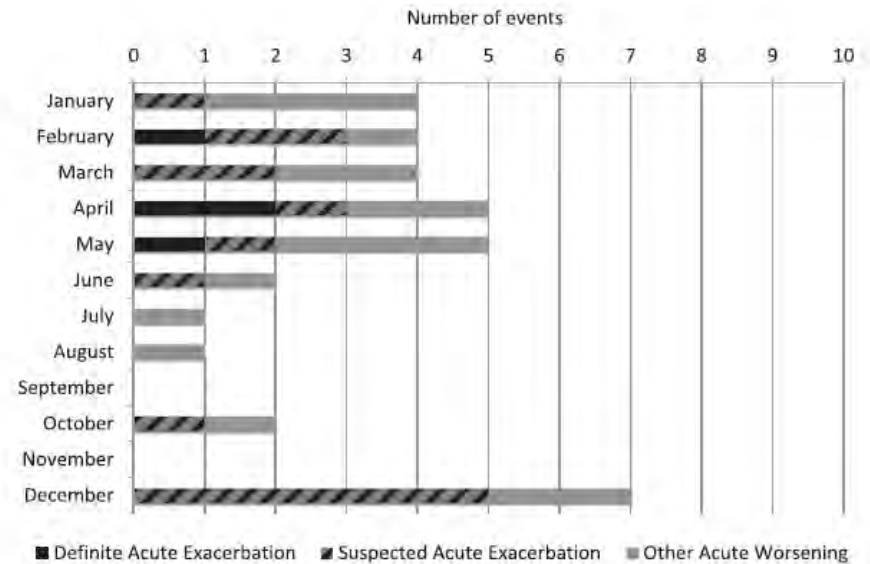
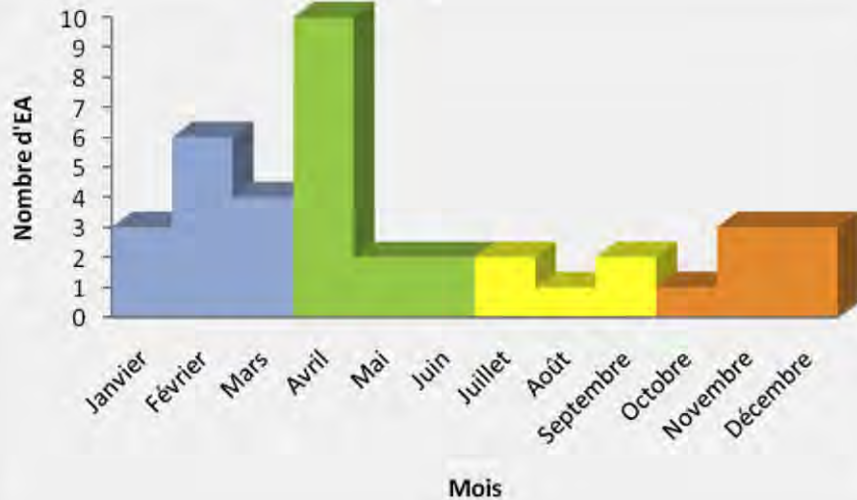
- Terrain
 - Pas d'association avec l'âge, le sexe
 - Sévérité de la FPI
 - CVF
 - DLCO
 - DAaO₂
 - HTAP dans une série de FPI sur liste d'attente de transplantation
 - Aggravation de la FPI - diminution de la CV > 10% (VA) en 6 mois: HR 8,6 (IC95 2,6-28,2)
 - EA antérieure

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

Facteurs Favorisants ou Déclenchants



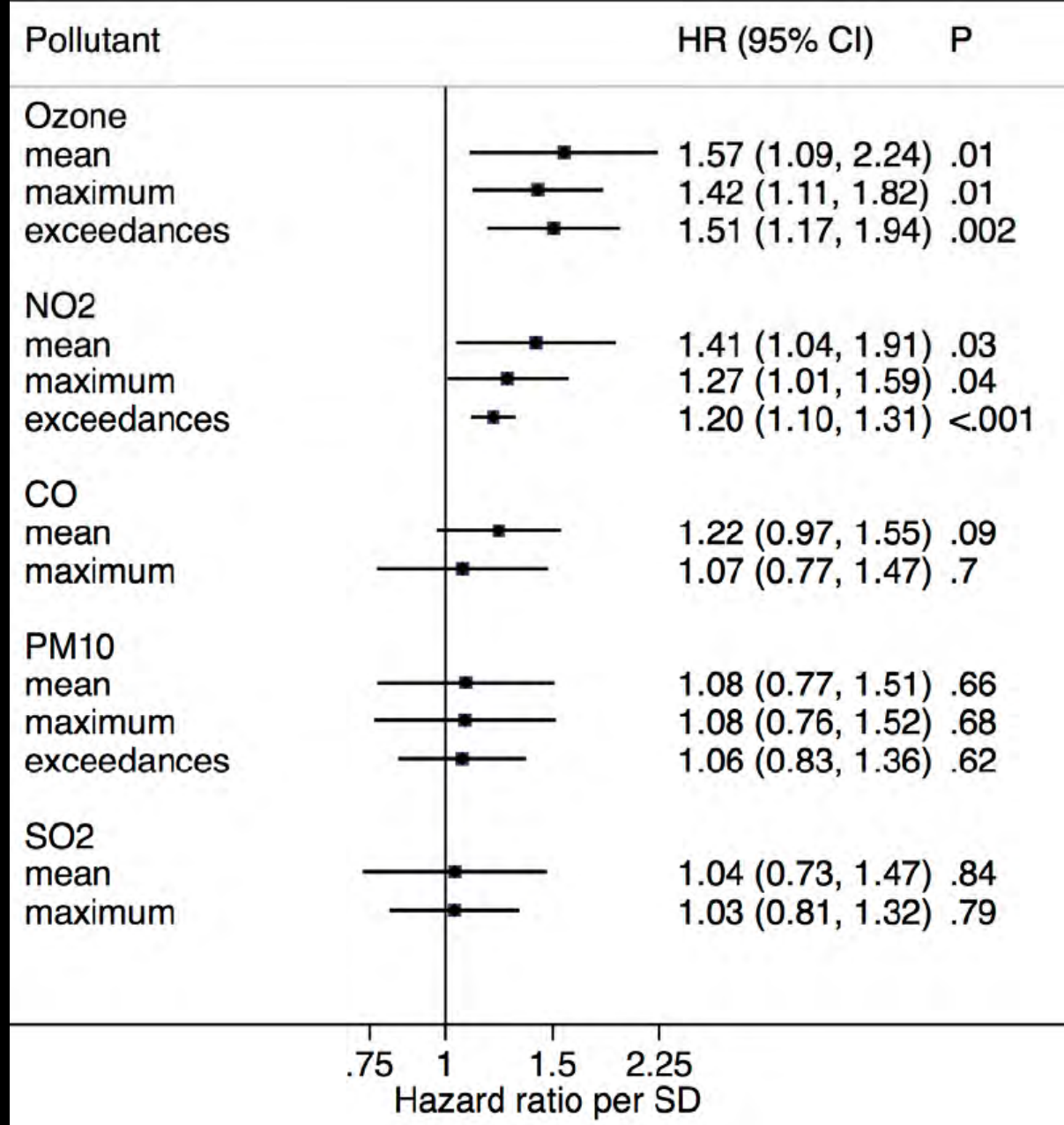
Hypothèse Infectieuse



- Variation Saisonnière
- Augmentation du risque sous corticoïdes

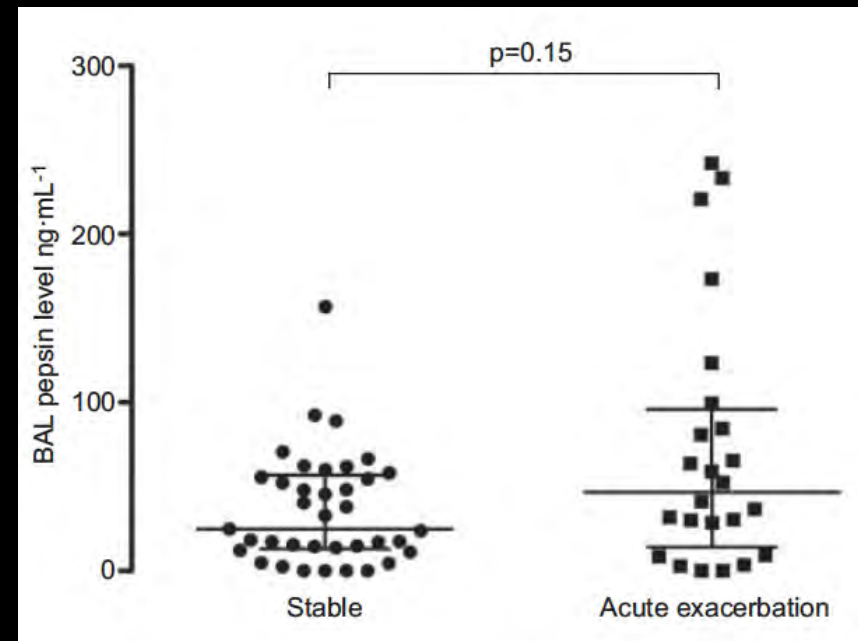
Simon-Blancal, Respiration 2012; Collard, Resp Res 2013, Costabel AJRCCM 2016

Pollution de l'air



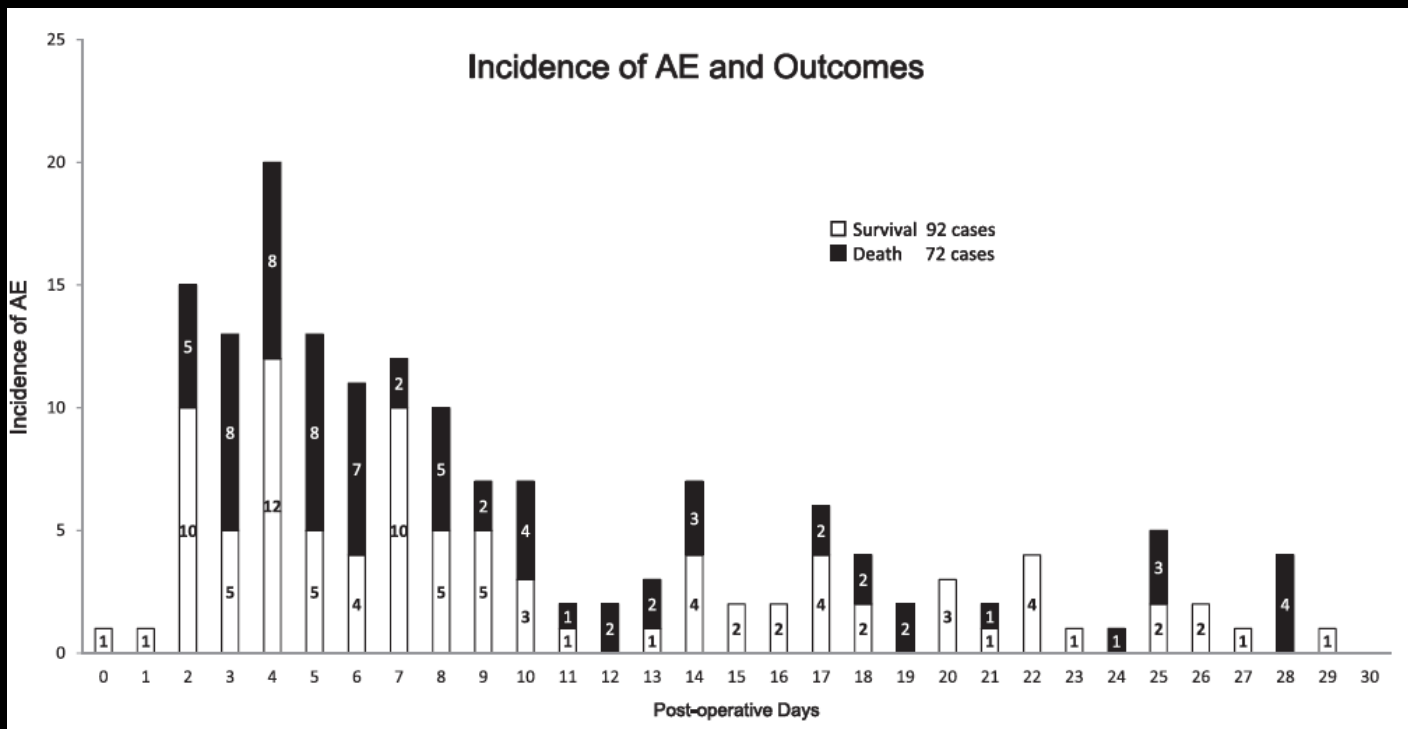
RGO

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



Chirurgie pour Cancer

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

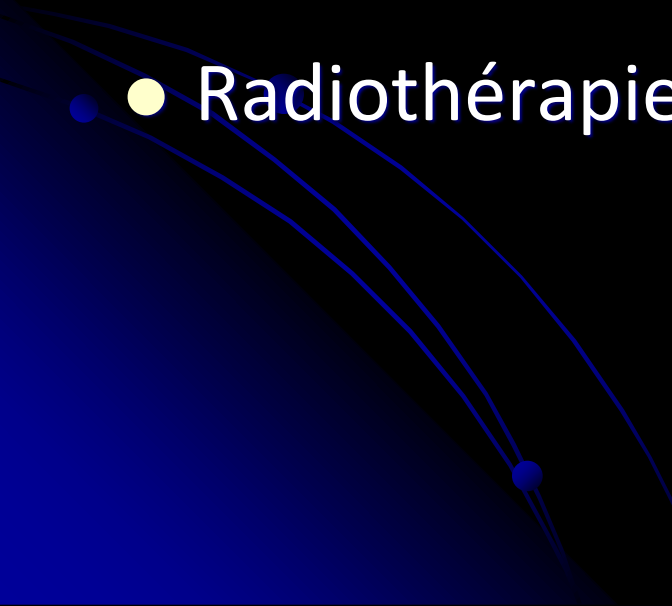


- Facteurs de risque

- Résection
- Sexe
- CV
- ATCD d'EA
- Corticoïdes pré-op
- PIC radiologique
- KL6

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

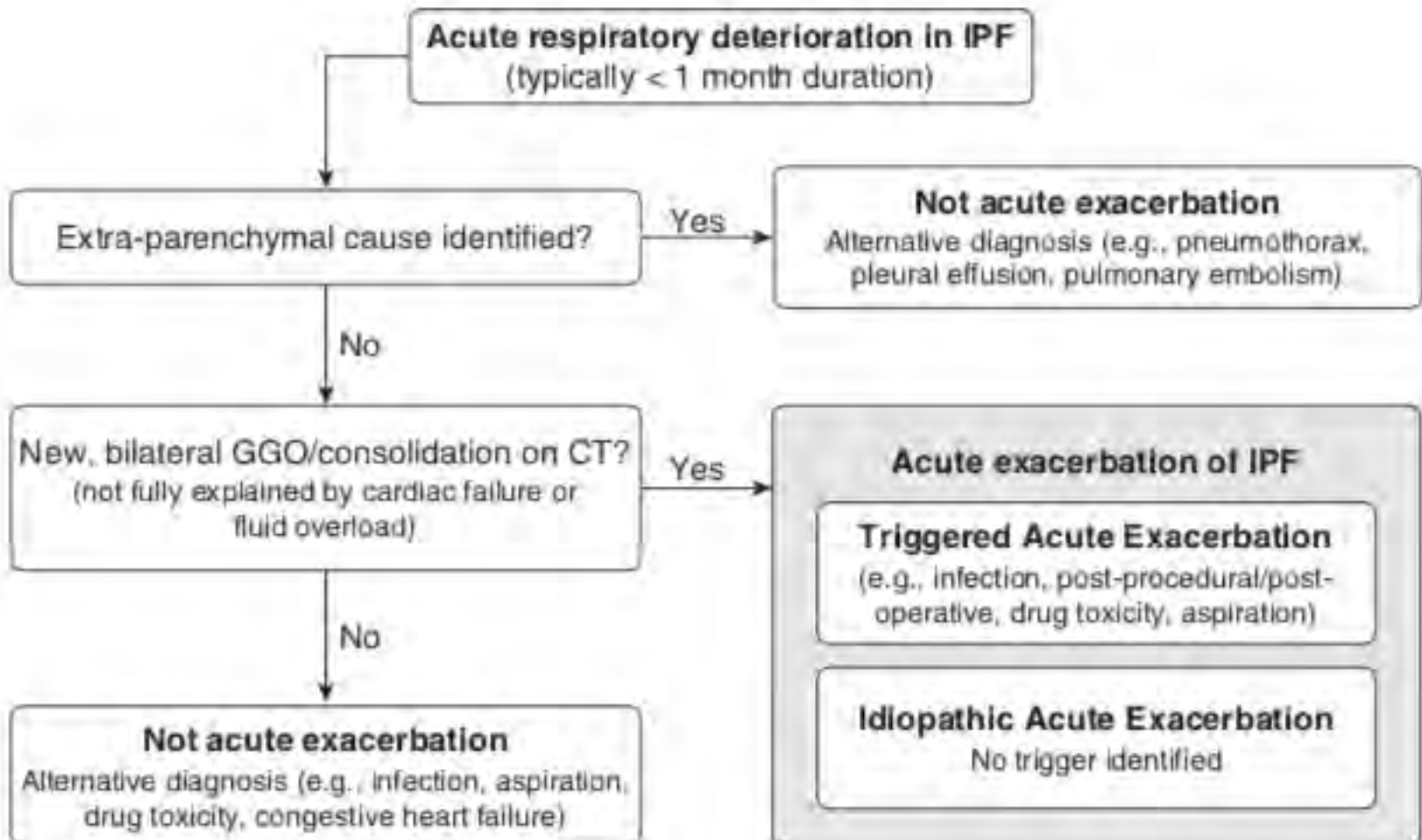
Autres Facteurs Déclenchants

- Fibroscopie-LBA *Sakamoto, Resp Med 2012*
 - Biopsies pulmonaires chirurgicales
 - Radiothérapie, chimiothérapie, IFN γ
- 

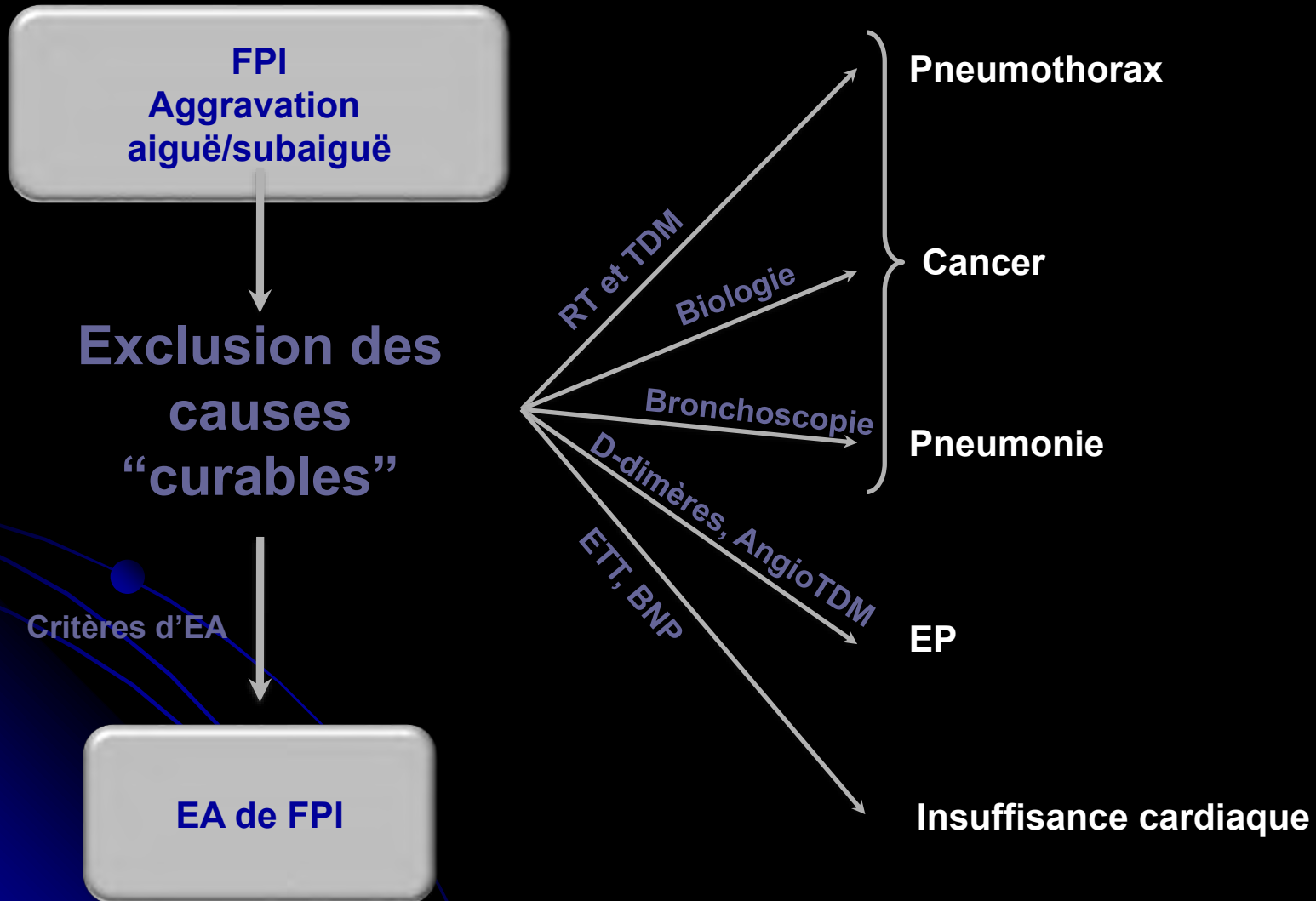
Question

- Quels examens réalisez vous devant une aggravation de FPI
 1. Angio-scanner thoracique?
 2. Echographie cardiaque?
 3. Bronchoscopie avec LBA?
 4. Biomarqueurs: CRP+/-PCT, D-dimère, BNP?
 5. Tous ces examens?

Abord Diagnostique



Abord Diagnostique

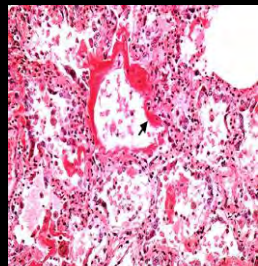


Pronostic des EA de FPI

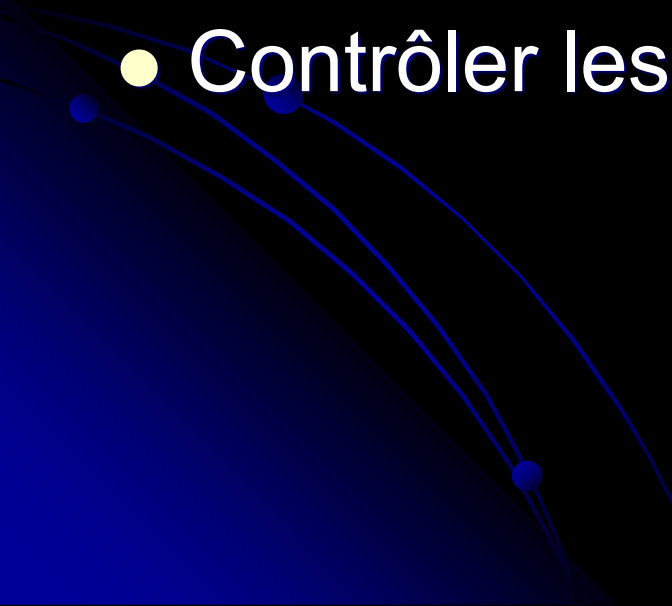
- Mortalité à 3 mois = 67,1 % (IC95 56,2-76,5)
- Médiane de survie: 3 à 4 mois
- Mortalité par EA au cours de la FPI
 - 17 à 34 %
- **Facteurs pronostiques**
 - Sévérité de la FPI avant l'EA
 - Aspect radiologique
 - PaO₂
 - CRP, LDH
 - Rapidité d'instauration du traitement de l'EA

Traitement

- Traitement préventif
- Traitement curatif



Traitement préventif

- Contrôler les facteurs déclenchants
 - Contrôler les facteurs de risques
- 

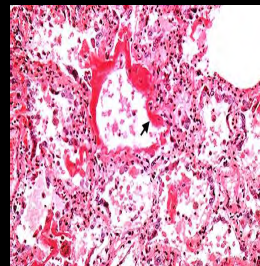
Comment traitez vous une EA de FPI?

1. Par des corticoïdes à forte dose?
2. Par des corticoïdes à forte dose associés à du cyclophosphamide?
3. Par des corticoïdes à 1 mg/kg/j?
4. Par des échanges plasmatiques?
5. Inclusion dans un essai thérapeutique?

Traitement curatif



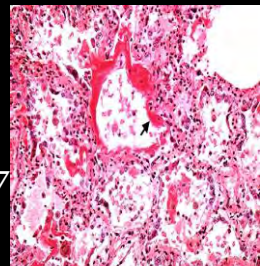
- Pas de traitement ayant fait la **preuve** de son efficacité
 - Antibiothérapie (ATB) à large spectre
 - Anti-inflammatoire et immunosuppresseur
 - Stigmates inflammatoires
 - Dommages alvéolaires diffus et pneumopathie organisée
 - Cas d'amélioration constatés et rapportés



Recommandations actuelles



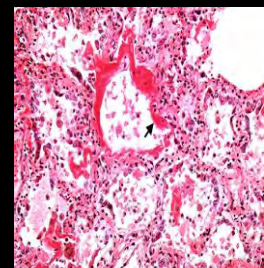
- **Recommandations internationales**
 - Une majorité de patients devraient recevoir des corticoïdes
- **Recommandations françaises**
 - Il est proposé d'utiliser des corticoïdes à posologie élevée
 - Il est proposé d'utiliser le cyclophosphamide dans les formes graves
 - Sur la foi des améliorations rapportées et de la mortalité importante





Pour passer de la foi à l'évidence

Les essais thérapeutiques



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

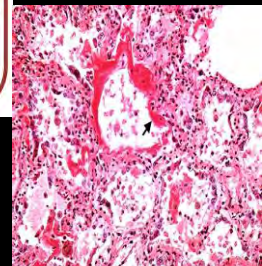
Clinical Research and Development Department

Hôpital St Louis, 1 avenue Claude Vellefaux – 75010 Paris

01.44.84.17.98 / aurelie.guimfack@aphp.fr

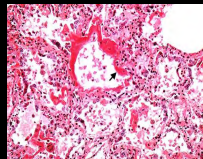
Une question?

Exafip.urcest@sat.aphp.fr
01.49.28.22.02





- 34 centres
- 120 patients (60 pts/groupe)
- 1ere inclusion: Janvier 2016
- Last inclusion: Juillet 2018
- Résultats attendus en Juin 2019



Therapeutic plasma exchange, rituximab and intravenous immunoglobulins (IVIg) for severe acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis admitted in ICU: an open, randomized, controlled trial

EXCHANGE-IPF

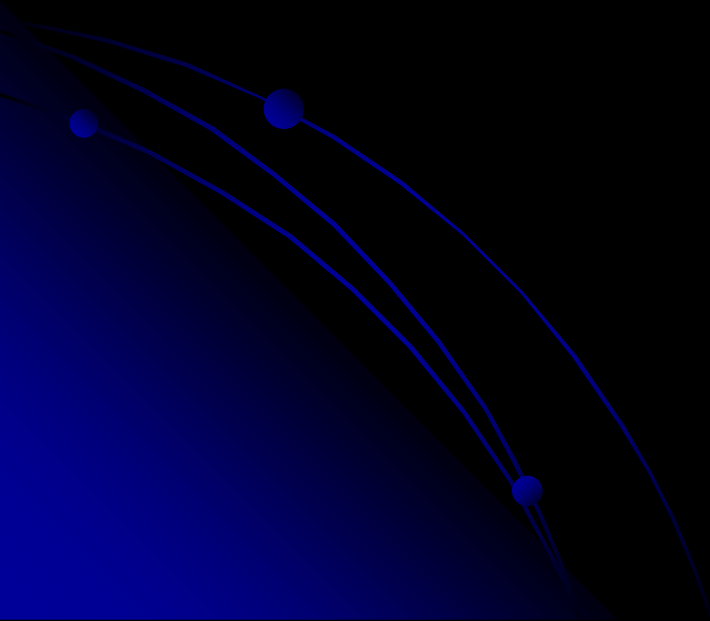
- EA de FPI: $PaO_2/FiO_2 < 200$
- $O_2 > 6$ L/min
- Bolus de corticoïdes (10 mg/kg/j, 3 j avec une diminution progressive)

VS

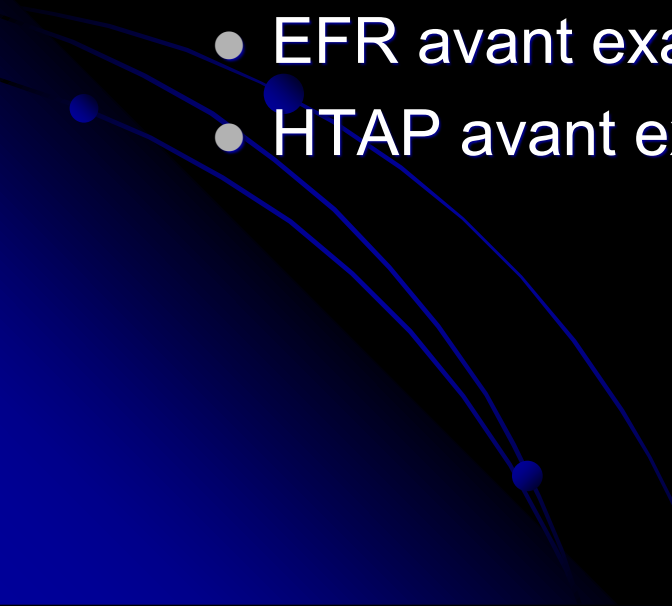
- Bolus de corticoïdes (1 g, 1j), 10 échanges plasmatiques, Rituximab (J7, J15), IgIV (J16-J19)

Question

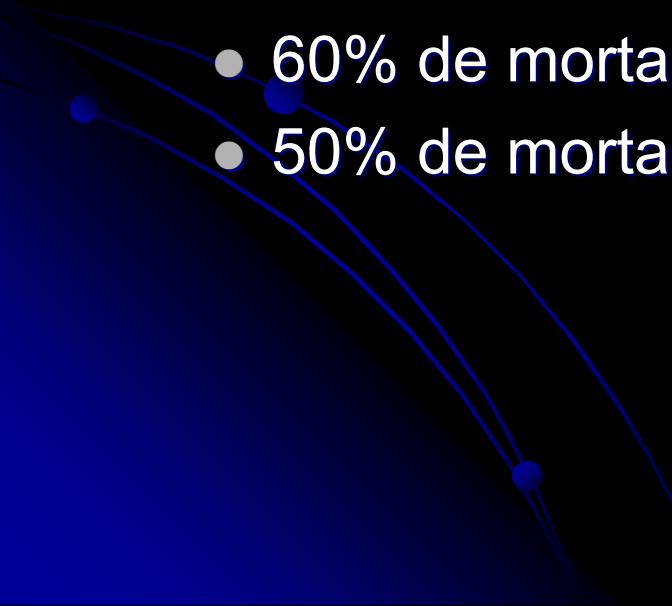
- Est il licite d'hospitaliser une EA de FPI en réanimation
 - Oui?
 - Non?



Question

- Si oui, selon quels critères?
 - Age?
 - Sexe?
 - Poids ou perte de poids?
 - EFR avant exacerbation?
 - HTAP avant exacerbation?
- 

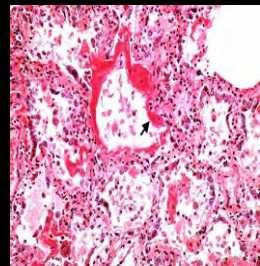
Question

- Quel est actuellement le pronostic des EA de FPI hospitalisées en réanimation
 - 90% de mortalité?
 - 80% de mortalité?
 - 70% de mortalité?
 - 60% de mortalité?
 - 50% de mortalité?
- 

Réanimation des EA de FPI



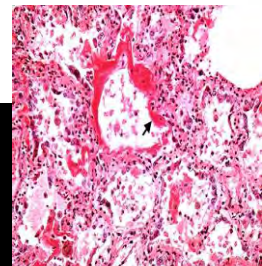
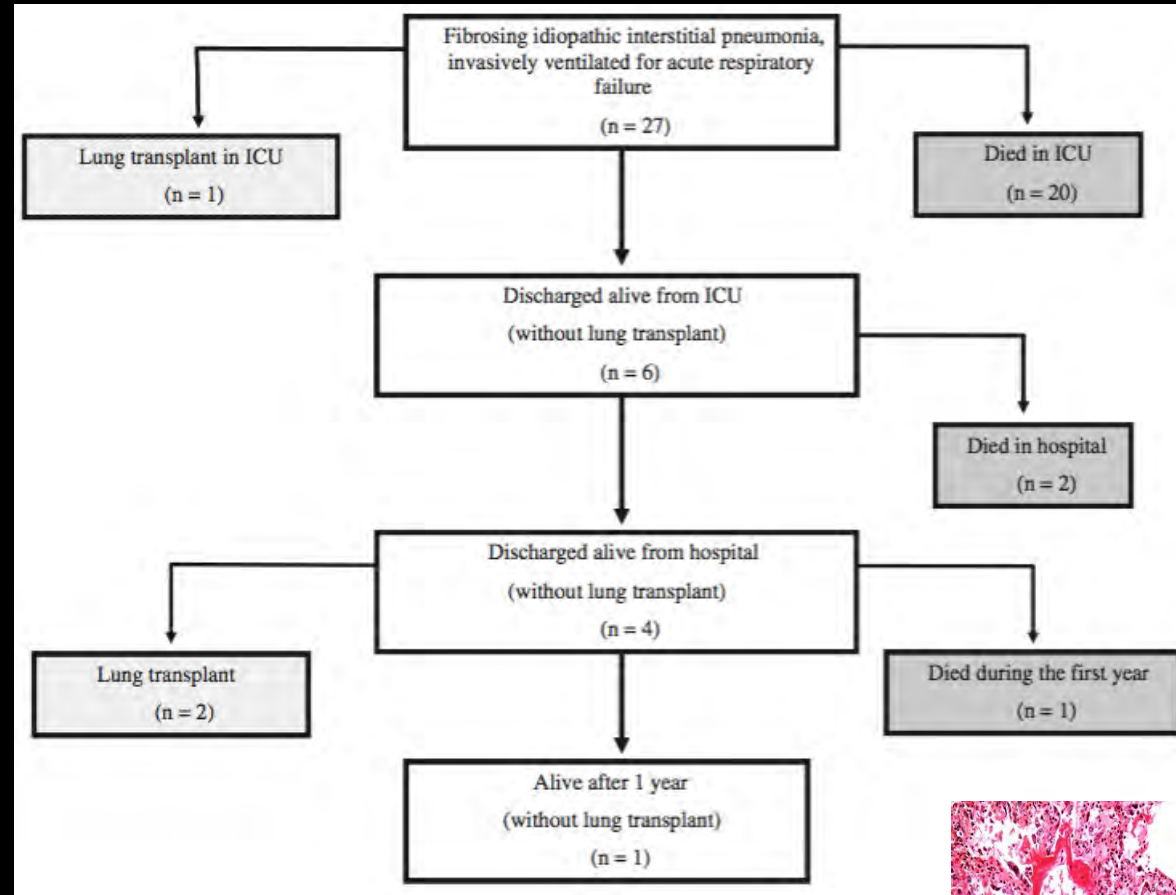
- Séries des années 90: mortalité \approx 100%
- Depuis:
 - Possibilité d'éviter l'intubation avec l'oxygène à haut débit (OHD)
 - Amélioration des traitements?
 - Amélioration de la mortalité des FPI sous VM au Canada (PMSI): 2006, 58,4%.....2012, 49,3%
 - Possibilités de transplantation en Super Urgence (SU)



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



Conclusion

- L'EA est un événement majeur de l'histoire naturelle de la FPI
- Elle est responsable d'une mortalité importante
 - 70% de décès à 3 mois
 - 1/3 des décès de patients avec une FPI
- Son traitement de l'EA repose tout d'abord sur son traitement préventif
 - Contrôle des facteurs déclenchant
 - Contrôle des facteurs de risque (dont l'aggravation de la FPI)
- Le traitement curatif n'est pas déterminé
 - Intérêt des essais thérapeutiques...EXAFIP, IPF Exchange
 - Augmenter le niveau de preuve
 - Faisabilité d'étude multicentrique sur ce sujet....en France
- La prise en charge en réanimation dépend de l'éligibilité du patient à la transplantation