

**Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais**

## **FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**Année 2013**

**N°**

**Thèse**

**pour le**

**DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat**

**Par**

**DIOT Bruno  
Né le 05 Avril 1983**

**Présentée et soutenue publiquement le 09 octobre 2013**

### **Évaluation de la morbi-mortalité dans les exacerbations aiguës de fibrose pulmonaire idiopathique**

**Président de Jury : Monsieur le Professeur Patrice DIOT**  
**Membres du jury : Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM**  
**Monsieur le Professeur Etienne LEMARIE**  
**Monsieur le Docteur Philippe CARRE**

## **Résumé :**

### **Introduction :**

L'exacerbation aiguë (EA) de FPI (Fibrose Pulmonaire Idiopathique) est une des principales causes de mortalité des patients FPI. C'est une entité qui associe une dégradation rapide de la dyspnée à la présence de verre dépoli avec l'exclusion des autres diagnostics différentiels possibles pouvant expliquer cette aggravation. La mortalité d'une EA est comprise entre 50 et 100% mais la morbidité n'a pas été étudiée. Notre hypothèse est que les patients survivants à une EA présentent une dégradation respiratoire plus importante que les patients FPI n'ayant pas fait d'EA.

### **Matériel et méthodes :**

Nous avons analysé 78 dossiers de patients ayant une FPI suivis entre mars 2007 et juin 2013. Nous avons divisé cette population en 3 groupes : les patients hospitalisés pour EA (soit 30 patients ayant présenté 44 EA), ceux hospitalisés pour dyspnée aiguë d'une autre cause qu'une EA (30 patients pour 31 hospitalisations) et enfin un groupe de patients porteurs d'une FPI mais n'ayant jamais été hospitalisés pour le motif de dyspnée aiguë (soit 18 patients). Nous avons comparé les paramètres épidémiologiques, cliniques, fonctionnels respiratoires, d'imagerie et les traitements reçus avant, pendant et après l'hospitalisation des patients FPI du groupe EA et du groupe « autres causes de dyspnée aiguë ».

### **Résultats :**

Antérieurement à l'hospitalisation, le groupe de patients FPI allant être hospitalisés pour dyspnée aiguë (avec EA ou sans EA) présentait une CV plus basse que le groupe de patients qui ne seront jamais hospitalisés. Par contre, aucun des paramètres observés avant l'hospitalisation ne distinguait les 2 groupes de patients (avec ou sans EA). Pendant l'hospitalisation, les patients présentant une EA étaient plus graves, avaient plus de verre dépoli et avaient un risque de mortalité plus élevé que les patients hospitalisés pour « dyspnées aiguës sans EA ». Après l'hospitalisation, les patients ayant fait une EA présentaient plus de séquelles respiratoires avec une fonction respiratoire plus basse que les autres patients FPI hospitalisés. Cette accélération du déclin de la capacité vitale était associée à la persistance de verre dépoli et à une majoration des images de fibrose pulmonaire.

### **Conclusion :**

Notre étude montre que dans l'histoire naturelle de la FPI, une EA est délétère à la fois sur le plan clinique, fonctionnel et sur l'imagerie, sans qu'elle ne soit pour autant prévisible.

**Mots :** 377

### **Mots clés :**

- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Exacerbation aiguë
- Pneumopathies interstitielles diffuses

## **Abstract: Evaluation of the morbid-mortality of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis**

### **Background:**

Acute Exacerbation (AE) of Idiopathic pulmonary Fibrosis (IPF) is one of the main causes of patient mortality. This setting associate rapid deterioration of dyspnoea and ground opacity excluding other differential diagnoses. Mortality is including between 50% and 100% but the morbidity was not yet evaluated. Our hypothesis is that survivors after AE have a worst deterioration than those who haven't experimented AE.

### **Methods:**

We analyse 78 files of patients with IPF followed between March 2007 and June 2013. We have separated this population in 3 groups: patients hospitalised for AE (30 patients for 44 AE hospitalisations), patients hospitalised for acute dyspnoea caused by another reason (30 patients for 31 hospitalisations) and the third group witch is composed of patient never hospitalised for acute dyspnoea. We compared epidemiological, biological, clinical, therapeutic and computed tomography data before, during and after AE for each group.

### **Results:**

Before hospitalisation, patients who went to became hospitalised for acute dyspnoea (with or without AE) had a lower Vital Capacity than patients not hospitalised. However, never parameters could discern patient with AE or not AE. During hospitalisation, patients who present AE had more ground glasses and the mortality was more elevate compared to the group "acute dyspnoea without AE". After hospitalisation, patients who had suffered from an AE had more respiratory consequences with a lower reparatory function than patient not hospitalised. This worse course was associated with persistence of ground glasses and an increase lesion of fibrosis.

### **Conclusion:**

Our study shows that AE is a serious adverse event in the natural story of IPF, both in clinical, functional and histological level, even if it isn't predictable.

**Words:** 366

### **Key-words:**

- Idiopathic pulmonary Fibrosis
- Acute Exacerbation
- Diffuse Interstitial Pneumonia

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS

**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Professeur Dominique PERROTIN**

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESSEURS**

Professeur Daniel ALISON, Moyens  
Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

## PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - J. BARSOTTI A.  
BENATRE - Ch. BERGER – J. BRIZON - Mme M. BROCHIER – Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P.  
FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN - P. JOBARD – J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE J. LANSAC -  
J. LAUGIER - G. LELOD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Melle C. MERCIER E/H METMAN - J.  
MOLINE – Cl. MORAIN - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL Ph. RAYNAUD – J.C.  
ROLLAND - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI D. SAUVAGE - M.J.  
THARANNE - J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM. ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M. BARON Christophe	Immunologie
Mme BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM. BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET Pierre	Physiologie
Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM. BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement

CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition
DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastro-Entérologie ; Hépatologie
DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel clinique)	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie
HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
HUTEN Noël	Chirurgie générale
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
LEBRANCHU Yvon	Immunologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEMARIE Etienne	Pneumologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	O.R.L.
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction

Mme SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM. SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme TOUTAIN Annick	Génétique
MM. VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine générale
-------------------------------	-------------------

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

MM. HUAS Dominique	Médecine générale
LEBEAU Jean-Pierre	Médecine générale
MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mmes ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M. BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM. BOISSINOT Eric	Physiologie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M. EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mmes FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
GAUDY- GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
GUILLEUX Valérie	Immunologie
MM. GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
GYAN Emmanuel	Hématologie ; Transfusion
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MARUANI Annabel	Dermatologie
MM. PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme SAINT MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M. TERNAND David	Pharmacologie - toxicologie
Mme VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M. VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

## **MAITRES DE CONFERENCES**

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
MM.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

## **CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM**

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M.M.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ethique Médicale***

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier.
-----	------------------	------------------------



# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## **Remerciements :**

A Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, l'encadrement de mes travaux de mémoire et de thèse ainsi pour que l'enseignement tout le long de mes stages et de façon plus large pour avoir suscité en moi l'intérêt pour la discipline. Ton goût pour l'enseignement, ta disponibilité, ta gentillesse, la passion qui t'anime pour la pneumologie m'ont beaucoup apporté depuis le début de mon internat jusque dans ces derniers travaux de thèse.

A Monsieur le Professeur Patrice DIOT, chef du service de pneumologie de TOURS, pour m'avoir reçu dans son service, enseigné son immense savoir, encadré tout le long de mon cursus et apporté toute la rigueur nécessaire à la poursuite de mon apprentissage et de mon activité professionnelle à venir.

A Monsieur le Professeur Etienne LEMARIE, pour m'avoir accueilli dans votre service d'hospitalisation de jour lors de mon premier stage de pneumologie au CHU en tant qu'interne. Je garde un très bon souvenir de ce semestre et des moments passés ensemble.

A Monsieur le Docteur Philippe CARRE qui m'a encadré lors de mon stage d'hospitalisation complète et enseigné beaucoup de choses parmi la rigueur, le goût pour le travail, le dévouement pour ses patients.

Aux médecins de l'équipe de pneumologie 1, 2, hôpital de jour et de semaine :

Le Docteur PICHON, le Dr BOISSINOT, le Dr MAGRO, le Dr HENRIET, le Dr CARMIER, le Dr MANKIKIAN, le Dr GUILLEMINAULT,

A l'équipe de pneumologie de Blois et notamment les Docteurs VIDAL et KANJHARI qui m'ont détourné de la médecine interne pour me faire découvrir leur merveilleuse spécialité.

A mes co-internes de pneumologie: Céline TOSSIER, Geoffrey GAILLET, Julie CHAMARD, Claire LETHROSNE, Clairelyne DUPIN, Thomas FLAMENT,

Et plus récemment : Maud RUSSIER, Madah GANHEM, Anne Laure MOUNAYAR, Guillaume BOTTO, Louis DEMONDION, Ravi.

A mes co-internes croisés parmi les services de réanimation, radiothérapie, oncologie ou médecine interne : Benoît PERNOT, Mickael PREAULT, Antoine SOUBIEUX, Marie-Agnès BY, Sarah HABRI, Charlotte SALMON-GANDONNIERE, Sophie DESSOUTER,...

Un gros merci à Mylène pour sa relecture de dernière minute.

Aux équipes infirmières et aides soignantes qui sont indispensables au bien-être des patients et d'une équipe.

A mes parents pour tout ce qu'ils m'ont apporté et notamment pour leur soutien sans limite durant toutes mes études.

A mes amis de Vendôme (Toto, Ludo, Vincent, Seb). De chaque côté, nous avons progressé vers des horizons différents en restant unis et se soutenant les uns les autres. Votre vision hors du monde médical m'est toujours aussi précieuse.

A la médecine et sa faculté Tourangelle qui m'a fait rencontrer des amis extraordinaires avec qui j'ai partagé de grands moments entre les sous colles acharnées (Arnaud, Nico, Benoît), les conférences à n'en plus finir, les longues après midi passées à la BU, des stages et des semestres inoubliables (Benoît P), et aussi pour les soirées médecine (Frédo et les autres), les contrats et les répèt' fanfare (Beubeu), les après-midi foot et rugby (Tonio et les autres), les soirée Guitare (Thibaud, Lise et Julie), les vacances entre amis (Cathie, Marie, Brice, Laeti, Pauline...), la musique (Flavien) et les membres du groupe Men on the Hill (Guillaume, Grégoire, Bertrand et les autres).

A Mathilde, ma copine. J'espère te rendre autant d'attention que tu m'as porté durant mes soirées et week-end que j'ai consacré uniquement à ma thèse ; j'espère t'en rendre autant pour ta propre thèse que tu démarres. Sans toi, ces années d'études m'auraient paru longues, elles sont passées finalement vite à tes côtés, tant de choses nous reste à accomplir et l'avenir s'offre à nous.

## **Table des matières :**

<b>Introduction</b>	<b>14</b>
<b>Matériel et méthodes :</b>	<b>17</b>
1) Population globale	17
2) Ethique	17
3) Paramètres de la population	18
4) Paramètres radiologiques et méthode d'analyse	18
5) Paramètres de la prise en charge thérapeutique	19
6) Evaluation avant/après exacerbation aiguë	19
7) Statistiques	20
<b>Résultats</b>	<b>21</b>
<b>Discussion</b>	<b>24</b>
<b>Conclusion</b>	<b>29</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>30</b>
<b>Figures et tableaux</b>	<b>33</b>

## **Abréviations :**

CT : Corticothérapie

CV : Capacité Vitale

DLCO : Diffusion du monoxyde de carbone

EA : Exacerbation Aiguë

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

FPI : Fibrose Pulmonaire idiopathique

HH : Hernie Hiatale

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LDH : Lactate déshydrogénase

MMRC : Modified Medical Reserch Council dyspnea scale

OLD : Oxygène Longue Durée

PA : Paquet Année

PCT : Procalcitonine

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

TDM : Tomodensitométrie

UIP : Usual Interstitial Pneumonia

USI : Unité de Soins Intensifs

VD : Verre Dépoli

VR : Volume Résiduel

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde

## **Introduction :**

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie grave dont la survie médiane est estimée entre 2 et 3 ans<sup>1</sup>. La progression de la maladie est irréversible et hétérogène. Il est ainsi défini les progressseurs lents dont l'aggravation fonctionnelle, clinique et/ou para clinique évolue sur plus de 6 mois, les progressseurs rapides avec une détérioration entre 1 et 6 mois et enfin les patients présentant des exacerbations aiguës (EA) avec une aggravation respiratoire s'installant en moins d'un mois<sup>2 3</sup>. Il semble que les EA tiennent un rôle primordial dans le déclin des patients ayant une FPI.

Des critères diagnostiques d'une exacerbation aiguë sont proposés par Collard en 2007<sup>4</sup>.

Ils réunissent les points suivants :

- Diagnostic antérieur ou actuel de FPI,
- Aggravation inexpliquée de la dyspnée depuis moins d'un mois,
- Hypoxémie avec baisse de la PO<sub>2</sub> > 10 mmHg par rapport aux valeurs de base du patient,
- Infiltrats pulmonaires de novo sur une TDM thoracique (verre dépoli bilatéral de novo ou consolidations surajoutés à des images préexistantes de réticulations ou de rayon de miel compatible avec un aspect de pneumopathie interstitielle commune (UIP),
- Absence d'infection mise en évidence par un lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou par une aspiration bronchique,
- Absence d'autres causes pouvant expliquer la dégradation (embolie pulmonaire, poussée d'insuffisance cardiaque, pneumothorax).

L'incidence annuelle d'EA par patient est difficile à estimer puisque dans les différentes études rétrospectives<sup>5</sup>, les taux étaient variables allant de 4,4% à 19% avec comme principaux biais : les autres causes de détérioration respiratoire aiguës, les exacerbations ne remplissant pas les critères cités plus haut, la majorité des études étant des travaux rétrospectifs portant sur des populations diverses et des critères diagnostiques différents. Cependant, certains essais

---

thérapeutiques ont apporté des éléments prospectifs dans les groupe placebo avec une incidence annuelle d'EA était de 18,5%<sup>6</sup>.

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas connus. Plusieurs facteurs déclenchant les EA ont été proposés dans la littérature. Wootom et al. ont pu montrer (grâce à des techniques de pan-viral microarrays) la présence de virus (en particulier le Torque Teno virus) à des taux significativement plus élevés dans les LBA réalisés au cours des EA comparativement à des LBA réalisés chez des patients à l'état stable<sup>7</sup>. En pratique courante, la plupart des recherches effectuées sur LBA n'ont pas permis d'identifier des virus lors des EA. D'autres travaux soulignent le lien délétère du reflux gastro-œsophagien et des micro-inhalations<sup>8</sup>. Enfin, certains émettent la possibilité du rôle de la pollution de l'air dans la survenue d'EA<sup>5</sup>.

D'autres facteurs inducteurs iatrogènes sont quant à eux plus aisément identifiables et étudiés dans plusieurs études de cohorte pour la plupart japonaises. La chirurgie semble être un facteur précipitant reconnu puisque dans une cohorte de 39 patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale pulmonaire, 3 patients sont décédés d'une EA, soit 15% après un geste chirurgical (2 après lobectomie, 1 après biopsie). Shintani et al.<sup>9</sup> ont avancé des facteurs prédictifs préopératoires d'exacerbations aiguës postopératoires (CV et DLCO basses). D'autres équipes ont même pu mettre en évidence le risque d'intervention chirurgicale autre que thoracique. Ghatol et al.<sup>10</sup>, dans une revue de littérature, montrent que pratiquement toutes les EA de survenue en postopératoire sont mortelles. Les explications possibles selon Sakamoto sont l'utilisation d'oxygénothérapie à haute concentration et/ou la ventilation mécanique prolongée durant l'anesthésie nécessaire à l'intervention chirurgicale comme inducteur d'EA<sup>11</sup>.

La radiothérapie lorsqu'elle est couplée à la chimiothérapie est plus à craindre que l'utilisation de la chimiothérapie seule<sup>12</sup>. Enfin, le rôle du LBA est aussi incriminé dans la survenue d'EA<sup>13</sup>. Le risque relatif d'EA dans le mois suivant un LBA comparativement à un mois exempt de toute « épreuve » diagnostique ou thérapeutique est de 4. Ce risque passe à 9,1 lorsque le LBA est répété. Ils soulignent que dans les 12 cas de la littérature répertoriant des EA post procédure de LBA, seulement 4 patients ont survécu. Les hypothèses émises sont que le LBA favorise la dissémination d'une infection infra clinique, une contamination iatrogène via la flore ORL ou l'aggravation du stress mécanique de par la diminution du surfactant et l'altération de la tension de surface alvéolaire.

Les taux de mortalité sont très élevés lorsque les patients sont admis en unités de soins intensifs : la série de Saydain et al.<sup>14</sup> portant sur 38 patients rapporte 92% de décès à 2 mois et celle de Al-Hameed et al.<sup>15</sup> présente des taux de mortalité de 96% parmi les patients admis en USI pour des EA de FPI. Ces chiffres diminuent légèrement lorsque les patients sont en secteur d'hospitalisation conventionnelle, possiblement du fait de la moindre gravité de l'EA présentée, mais aussi et sûrement par une participation délétère de la ventilation mécanique et des complications liées à une prise en charge plus lourde en réanimation. Globalement le taux de mortalité d'une EA se situe entre 50 et 100 %<sup>16, 17, 18</sup>.

Dans notre étude rétrospective menée sur des patients pris en charge au CHU de Tours, nous avons essayé d'isoler d'éventuels facteurs prédictifs d'EA et nous avons évalué la morbi-mortalité de ces EA. Ces éléments pourraient avoir un intérêt pratique dans l'hypothèse d'une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des FPI dont le pronostic est grevé par leurs exacerbations et ainsi pourraient modifier l'approche thérapeutique au sens global du terme.



## **Matériel et méthodes :**

### **1. Population globale :**

Ce travail est une étude rétrospective mono-concentrique effectuée sur le CHU de Tours qui reprend 78 dossiers de patients ayant une FPI suivis entre mars 2007 et juin 2013 (Figure 1). Nous avons divisé cette population en 3 groupes : les patients ayant été hospitalisés pour EA soit 30 patients ayant présentés 44 EA, les patients hospitalisés pour dyspnée mais n'ayant pas les critères d'EA (avec comme diagnostics possibles : une infection (n = 11), une poussée d'insuffisance cardiaque (n= 10), dyspnée sans étiologie retrouvée (n = 6), une progression d'un cancer pulmonaire (n = 3), une crise d'asthme (n = 1)) soit 30 patients pour 31 hospitalisations et enfin les patients atteints d'une FPI mais n'ayant jamais été hospitalisés pour le motif de dyspnée soit 18 patients.

Les critères diagnostiques de FPI et ceux d'EA étaient répertoriés et vérifiés<sup>4</sup>.

### **2. Ethique :**

En accord avec la législation française, un consentement éclairé et l'accord d'un comité d'éthique ne sont pas indispensables pour une étude rétrospective de recueil de données correspondant à la pratique courante. Cependant, l'accord du comité d'éthique de la Société de Pneumologie de la langue Française a été demandé (CEPRO : Comité d'Évaluation des protocoles de Recherche Observationnelle). Les données ont été rendues anonymes et compilées en accord avec les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

### **3. Paramètres de la population :**

Concernant les données épidémiologiques, nous nous sommes intéressés au sexe, à l'âge, au tabagisme (actif, ancien ou absent), au reflux gastro-œsophagien (RGO), aux antécédents et plus

particulièrement aux maladies cardiovasculaires (cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux (AVC), artérites oblitérantes des membres inférieures (AOMI), maladies thromboemboliques veineuses (MTEV), dyslipidémies, hypertensions artérielles systémiques (HTA), aux diabètes). Nous avons calculé le temps médian entre le diagnostic et la première EA. De plus, nous nous sommes intéressés à la survie des patients dans chacun des groupes, ainsi que la durée même des hospitalisations.

Les données cliniques relevées étaient le poids, le débit d'oxygénothérapie, la toux et le score de dyspnée (selon la classification MMRC), la symptomatologie de RGO. Le débit d'oxygénothérapie à J0, J3 et J7 était également étudié. Nous avons aussi recueilli certaines données biologiques (LDH, D-dimères et CRP).

#### **4. Paramètres radiologiques et méthode d'analyse :**

Les éléments radiologiques s'appuyaient sur l'analyse des TDM thoraciques à différents temps : dernière TDM avant l'EA ou l'hospitalisation, TDM per-EA/hospitalisation et première TDM suivant l'EA et/ou hospitalisation. L'on prenait en compte un score de verre dépoli, un score de fibrose et un score de parenchyme sain décrivant l'étendue de parenchyme pulmonaire paraissant normal. Ces scores étaient calculés selon 6 zones découpées en partie supérieure (apex jusqu'à la crosse de l'aorte), zone intermédiaire (située entre les veines pulmonaires et la crosse de l'aorte) et zone inférieure (zone comprise entre les coupes diaphragmatiques et les veines pulmonaires), ceci appliqué aux deux poumons. Une pondération de 0 à 4 permettait d'obtenir une analyse semi-quantitative des TDM. Les scores de fibrose, verre dépoli et zone de parenchyme sain étaient calculés et s'échelonnaient entre 0 et 24<sup>6</sup>. Une analyse des images était également effectuée dans le temps selon l'amélioration, la tendance à l'amélioration, la stabilité, la tendance à l'aggravation et l'aggravation des images. Nous avons également répertorié la distribution des images en verre dépoli au cours des EA selon quelles étaient périphériques, multifocales ou diffuses<sup>6</sup>. Toutes ces analyses étaient effectuées en double lectures distinctes (B. Diot et Pr Sylvain Marchand-Adam).

Par ailleurs, en prolongement de précédents travaux (thèse du Dr Tossier : Etude rétrospective de la prévalence des hernies hiatales au cours des fibroses pulmonaires[ 2013TOUR3027]), nous avons complété notre recueil de données en relevant la présence ou non d'une hernie hiatale, son type, la mesure de sa surface, la présence d'air ou d'aliments éventuels en son sein.

## **5. Paramètres concernant la prise en charge thérapeutique de l'EA :**

Ces données recueillaient le traitement effectué durant l'EA et plus précisément si les patients avaient reçu des corticoïdes en bolus et la durée de mise en place de cette corticothérapie. De même, un éventuel traitement par cyclophosphamide (ENDOXAN®) lors de l'EA était également noté. Le traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) au long cours était également relevé.

## **6. Evaluation avant /après EA :**

Pour analyser la morbidité induite par l'EA, les données cliniques (poids, débit d'oxygénothérapie, toux et score de dyspnée MMRC), les données biologiques (LDH et D-dimères) et les données fonctionnelles ((Capacité vitale (CV), rapport de Tiffeneau (VEMS/CV), la diffusion du CO (DLCO) et le volume résiduel (VR)) étaient recueillies avant l'hospitalisation (M-3 et M-6) et après l'hospitalisation (M+3 et M+6).

Les éléments dits « dynamiques » étaient la vitesse de décroissance des paramètres fonctionnels respiratoires selon les différents groupes cités plus haut. Les scores de fibrose, de verre dépoli et de parenchyme pulmonaire sain sur les différents scanners des patients étaient également analysés dans le temps et selon leur groupe respectif. Ces scores permettaient d'obtenir une différence (avant/après l'hospitalisation pour dyspnée ; score scannographique final - score initial pour les patients non hospitalisés), différence séparant les scanners successifs permettait d'objectiver l'évolution radiologique de la FPI dans les 2 groupes de patients hospitalisés survivants.

## **7. Statistiques :**

Les résultats ont été exprimés en médiane [minimale ; maximale]. Le test de Kruskal Wallis a été utilisé pour comparer les 3 groupes de FPI (EA, autres causes de dyspnée aiguë et non hospitalisés). Le test de Mann Whitney a été utilisé pour comparer le groupe des patients FPI hospitalisés pour EA ou pour une autre cause de dyspnée aiguë, en analysant les données cliniques et paracliniques recueillies, ainsi que les caractéristiques de la TDM thoracique. Un test de  $\chi^2$  ou un test de Fischer ont été utilisés pour l'analyse des données nominatives. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour suivre l'évolution des caractéristiques des 2 groupes de patients FPI hospitalisés pour EA ou pour une autre cause de dyspnée aiguë. L'analyse statistique comparative des résultats a été faite grâce à un test de Log rank. Une courbe de Kaplan/Meier a été utilisée pour représenter la courbe de survie des patients atteints de FPI. Un  $p < 0,05$  était considéré comme significatif.

## **Résultats :**

### **1/Données épidémiologiques, cliniques, biologiques, fonctionnelles dans chacun des 3 groupes de patients FPI (tableau 1 et 2) :**

Lors de la première année de suivi, 12/70 patients FPI présentaient une EA (17%). Lors de la seconde année 6/43 patients FPI présentaient un EA (14%). Trente-sept pourcent des patients (11/30) font plusieurs exacerbations.

Dans notre étude, aucune différence significative n'est mise en évidence dans les 3 groupes de patients étudiés concernant l'âge, le sexe, le poids, le tabagisme, les comorbidités (cardiovasculaires, le diabète, les symptômes de RGO, la présence ou non d'une hernie hiatale, la prise d'IPP), la durée de suivi depuis le diagnostic de FPI, le niveau de dyspnée (3 à 6 mois avant l'épisode d'hospitalisation) et l'oxygénothérapie de longue durée. De même, les données biologiques (LDH et D-dimères) ne permettent pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative. Par contre, le groupe des patients qui n'étaient pas hospitalisés avait une CV et une DLCO plus élevées que les 2 autres groupes de patients ( $p < 0,05$ ).

### **2/Comparaison entre les 2 groupes de patients hospitalisés pour dyspnée aiguë (avec ou sans EA)**

**Avant l'hospitalisation** (tableau 1 et 2), aucune des caractéristiques épidémiologiques (sexe ratio, âge), cliniques ou biologiques ne permettait de prédire l'apparition de l'EA. Seul le score de poumon normal était significativement plus bas 3 à 6 mois avant l'EA en comparaison avec les patients qui seront hospitalisés pour une dyspnée aiguë d'une autre cause ( $p < 0,001$ ). Le temps entre le diagnostic de FPI et la première hospitalisation pour dyspnée aiguë n'était pas différent entre les 2 groupes (23 jours [0 à 118 jours] en cas d'EA ( $n=29$ ) et 11 jours [0 à 95 jours] en cas d'hospitalisation pour une autre cause ( $n=30$ ,  $p=0,424$ )).

**Durant l'hospitalisation** (tableau 3), il n'y avait pas de différence significative concernant, le poids, l'ancienneté des symptômes ( $<$  ou  $>$  7 jours), la présence ou non de toux. Cependant, la présentation initiale des patients avec une EA semblait plus sévère devant une dyspnée traduite

par l'échelle MMRC significativement plus élevée dans le groupe EA ( $p=0,005$ ). Les besoins en oxygène reflétés par le taux médian d'oxygénothérapie sont plus élevés à l'admission ainsi qu'à J3 et J7 pour le groupe EA comparé aux patients avec une autre cause de dyspnée aiguë ( $p<0,01$ ). Il apparaît que les taux de LDH et de D-dimères à l'admission étaient plus élevés dans les EA ( $p=0,003$  et  $p=0,048$ , respectivement) alors que la différence entre les valeurs de CRP n'est pas significative. Les patients avec EA présentaient aussi plus de verre dépoli et avaient un score de poumon « normal » à la TDM thoracique plus faible que les autres patients ( $p<0,05$ ). Par contre, le score de fibrose pulmonaire était identique entre les 2 groupes. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en terme prise en charge (corticothérapie) et de durée d'hospitalisation. L'Endoxan® n'a été réalisé que lors de 7 EA (16%). La mortalité hospitalière était plus élevée dans le groupe des EA que pour le groupe des autres causes de dyspnée (25% versus 6%  $p=0,034$ ). En revanche, à 90 jours, aucune différence significative n'est mise en évidence même si une tendance pour une mortalité accrue est imputable aux EA (45% pour le groupe EA versus 29% pour le groupe autres causes ; figure 4). A compter du diagnostic posé, aucune différence de survie n'est mise en évidence dans ces 2 groupes (figure 4).

**Après l'hospitalisation,** (tableau 4), on ne met pas en évidence de différence en termes de dyspnée, poids et paramètres biologiques (LDH et D-dimères) entre les 2 groupes des patients survivants. Par contre, le niveau d'oxygénothérapie de longue durée (OLD) est plus important dans le groupe EA. Les paramètres de DLCO et CV sont significativement plus bas dans le groupe des patients ayant présenté une EA ( $p<0,05$ ). L'évolution de la CV/mois entre la période de 3 à 6 mois avant l'hospitalisation et la période de 3 à 6 mois après l'hospitalisation était statistiquement plus défavorable lorsque la cause de la dyspnée aiguë était une EA ( $-1,1\%/mois$  versus  $-0,1\%/mois$   $p=0,007$ ) (tableau 5). Cette donnée n'était pas significative pour les valeurs de DLCO. Cette accélération du déclin de la CV chez les patients ayant fait une EA par rapport aux autres patients, s'accompagnait d'une altération plus importante des scanners sur la même période. En effet, alors que les scores scannographiques (verre dépoli, fibrose pulmonaire ou poumon normal) semblaient stables entre la période avant et la période après l'hospitalisation pour les patients n'ayant pas fait d'EA, il existe une augmentation du score de fibrose pulmonaire et une diminution du score de poumon normal après EA (tableau 5). Il faut souligner que les scores de verre dépoli qui augmentent au cours de l'EA, s'améliorent après l'EA sans revenir à leur niveau d'avant l'hospitalisation (figure 5).

### **3/Mortalité au cours de l'EA**

Quand nous avons comparé les patients avec EA survivants (n=33) et les patients avec EA non-survivants (n=11), aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le sexe, le poids, le tabagisme, les comorbidités, les caractéristiques 3 à 6 mois avant l'EA (dyspnée, EFR, biologie, scores scannographiques, OLD), les symptômes au moment de l'EA (la toux, le niveau de dyspnée, la durée des symptômes), la durée d'hospitalisation, le début de mise en place de la corticothérapie (tableaux 6 ; 7). Par contre, on note des taux de LDH, CRP et D-dimères plus élevés chez les patients qui vont décéder de leur EA. Enfin, les besoins en oxygène reflétés par le niveau d'oxygénothérapie sont plus élevés à l'admission, à J3 et J7 chez les patients qui vont décéder.

## **Discussion :**

Notre étude a la particularité de comparer des patients FPI hospitalisés pour EA à des patients FPI hospitalisés pour une autre cause de dyspnée aiguë. Nos principaux résultats sont : 1/avant l'hospitalisation, aucun des paramètres étudiés ne distinguaient les 2 groupes de patients en dehors du score de poumon restant sain qui est plus faible dans le groupe EA. 2/pendant l'hospitalisation les patients présentant une EA étaient plus graves et avaient un risque de mortalité hospitalière plus élevé. 3/après l'hospitalisation, les patients ayant eu une EA, présentaient une aggravation de leur fonction respiratoire plus importante que les autres patients FPI. Cette aggravation était en rapport avec la persistance de verre dépoli et l'aggravation de la fibrose pulmonaire.

### **Facteurs prédictifs d'EA**

La majorité des études ayant recherché des facteurs prédictifs d'apparition d'EA, a comparé les patients présentant une EA avec les patients n'ayant pas fait d'EA. Ce dernier groupe de patients est hétérogène et regroupe principalement des patients avec une FPI d'évolution non rapide.

L'originalité de notre travail est de comparer les paramètres recueillis 3 à 6 mois avant l'hospitalisation pour dyspnée aiguë de 2 groupes de patients : le groupe des patients FPI hospitalisés présentant les critères diagnostiques d'une EA et le groupe des patients présentant une autre cause de dyspnée aiguë (11 infections broncho-pulmonaires, 10 poussées d'insuffisance cardiaque, 6 dyspnées de causes indéterminées, 3 progressions d'un cancer pulmonaire, 1 crise d'asthme).

Une CV basse chez les patients FPI est proposée comme facteur prédictif d'apparition d'une EA par Kondoh<sup>19</sup> et Song<sup>16</sup>. Dans ces études, plus les patients sont graves sur le plan des EFR (CV et DLCO basses), plus ils sont à risque de présenter une ou plusieurs exacerbations. Nous trouvons en effet, que les patients hospitalisés pour dyspnée aiguë avaient une CV plus basse que les patients FPI n'ayant jamais été hospitalisés pour dyspnée. Cependant, nous avons seulement retrouvé que la CV tendait à être plus basse dans le groupe EA par rapport au groupe des autres patients hospitalisés pour dyspnée aiguë. Ceci pourrait s'expliquer par la faible puissance de notre étude.



La majorité des autres paramètres épidémiologiques ou fonctionnels étudiés n'étaient pas prédictifs d'une hospitalisation pour EA. Seul le score de poumon normal était significativement plus bas chez les patients qui présenteront une EA comparés aux 2 autres groupes de patients FPI. Ces résultats vont dans le sens de littérature, où il est suspecté que les EA surviennent préférentiellement chez les patients les plus graves.

### **Distinction entre une dyspnée aiguë d'origine EA et une dyspnée aiguë d'une autre cause**

La fréquence des EA est de 5 à 20% par an dans la littérature (14,1% dans les travaux de Song et al. portant sur 461 patients<sup>16</sup> et 8,6% dans les travaux de Kondoh et al. portant sur 74 patients<sup>18</sup>). L'incidence annuelle était de 17% dans notre étude. Dans notre série, 37% des patients (11/30) font plusieurs exacerbations. En comparaison, la plus grande cohorte<sup>16</sup> montre qu'environ 18% des patients allait présenter plus d'une EA avec un maximum de 4 épisodes.

Au cours de l'hospitalisation, nous trouvons que les patients avec EA comparés aux autres patients étaient plus graves (en terme de dyspnée, de besoin en oxygène et de mortalité). A la différence de notre étude, Song et al.<sup>16</sup>, trouve que la durée des symptômes semble être une possibilité de distinguer les patients présentant une infection (11,2 jours) de ceux présentant une véritable EA (6,5). Nos patients avec EA présentaient plus de verre dépoli et avaient moins de poumon sain à la TDM thoracique que les autres patients. Ainsi la réalisation d'un scanner thoracique semble importante dans la prise en charge d'un patient FPI présentant une dyspnée aiguë, non seulement pour évaluer la présence du verre dépoli qui fait partie des critères diagnostiques d'EA mais également pour rechercher les autres causes de dyspnée aiguë. Les paramètres biologiques tels que les LDH et les D-dimères étaient plus souvent anormaux. Par contre, la CRP ne permettait pas de distinguer les 2 groupes. Des travaux récents montrant l'intérêt du dosage de la procalcitonine (PCT) dans l'EA sont à souligner<sup>20</sup>. En effet, leur étude montre que l'utilisation de la PCT avec une valeur seuil définie a pour effet de diminuer à la fois l'initiation des antibiotiques et également la durée d'antibiothérapie si elle était débutée. Leur essai est cependant de trop faible puissance pour tirer des recommandations.

### **Facteurs péjoratifs au cours d'une EA :**

Contrairement aux études de Yukata<sup>21</sup> et de Song<sup>16</sup>, nous n'avons pas retrouvé de différence concernant la durée des symptômes avant admission ou la symptomatologie de toux. Par contre, nous avons trouvé une différence significative entre les patients survivants à leur EA et ceux qui vont décéder en termes de niveau d'oxygénothérapie. Les patients qui sont décédés présentaient une augmentation progressive et irréversible de leurs besoins en oxygène durant les premiers jours d'hospitalisation. Usui Yutaka et al.<sup>21</sup> faisaient d'ailleurs la distinction entre les survivants et les non-survivants d'une EA de FPI principalement sur des critères cliniques qu'étaient la présence ou non d'un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique à l'admission, facteur significatif de mauvais pronostic en analyse multi et univariée. Le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> à l'admission étudié dans diverses études (en particulier par Song et al.<sup>16</sup>) constituait également un facteur pronostique significatif de décès lorsqu'il était bas. Sur le plan biologique, les taux de LDH, D-dimères et de CRP étaient globalement plus élevés chez les patients qui vont décéder. La CRP a été auparavant documentée comme facteur de mauvais pronostic à la fois en analyse uni et multivariée dans la même étude de Song<sup>16</sup>.

Nous n'avons pas retrouvé de différence en terme d'étendue des opacités scannographiques. Akira a publié des résultats de ses travaux sur les scanners : la distribution du verre dépoli semble être un facteur de risque supplémentaire de mortalité selon que la répartition soit respectivement diffuse, multifocale ou périphérique<sup>22</sup>. Ainsi, 17,7% (6/34) des patients ayant une répartition du VD périphérique décède contre 37,5% (3/8) pour les formes multifocales et 100% (16/16) pour les formes diffuses. Tout comme Fujimoto<sup>23</sup>, nous ne retrouvons pas ces résultats probablement en raison de la grande proportion de forme diffuse (16/31) et de la faible puissance de notre étude.

En plus de la topographie, l'étendue des lésions de verre dépoli est également un facteur pronostique significatif dans la même étude d'Akira<sup>22</sup> où le niveau d'extension des lésions de verre dépoli est inversement corrélé à la survie. Ceci n'était pas mis en évidence pour l'extension des lésions de fibrose. Nous n'avons pas confirmé ces résultats puisque le score de verre dépoli n'était pas significativement différent entre les EA survivants et les EA non-survivants.

Dans notre étude, la vitesse d'introduction de la corticothérapie ne semblait pas jouer sur la mortalité alors que dans celle de Simon-Blancal<sup>24</sup>, le taux de survie passe de 0% à 33% (p=0,04) selon que le traitement soit débuté au bout de 3 jours ou de 6 jours. Nos patients avaient reçu des

fortes doses de corticoïdes en bolus comme il est recommandé actuellement<sup>25, 26</sup>. Cependant Song<sup>16</sup> dans sa cohorte rétrospective en 2011 n'a pas pu montrer que la dose de corticoïdes (forte dose versus faible dose) modifie la probabilité de survie.

Dans notre étude, le taux de mortalité lors des EA était de 25% au cours de l'hospitalisation et de 45% à 90 jours (figure 4). Ces chiffres sont cohérents avec ceux de la littérature<sup>16</sup>. En effet, dans la majorité des séries, le taux de mortalité post EA dépasse les 50% au terme de 90 jours.

### **La morbidité après l'EA :**

Alors qu'il n'y avait pas de différence avant l'hospitalisation, les patients ayant présenté une EA comparativement au groupe hospitalisé pour une autre cause avaient un niveau de dyspnée et un niveau d'oxygénothérapie de longue durée plus élevés 3 à 6 mois après leur hospitalisation. Il en était de même pour les valeurs de DLCO et de CV qui étaient plus basses 3 à 6 mois après l'hospitalisation pour EA que pour les autres causes de dyspnée. A notre connaissance, notre étude est la première à montrer une accélération du déclin de la CV au décours de l'EA. En effet, la vitesse de décroissance de la CV était de -1,1% par mois entre avant et après l'EA alors qu'elle n'était que de -0,1% par mois chez les patients hospitalisés pour une autre cause de dyspnée.

Cette nette aggravation des patients FPI après les EA s'accompagne d'une augmentation des scores de fibrose et d'une diminution des scores de poumon sain. Dans l'étude Akira, ils observent que dans le cas d'une répartition périphérique du verre dépoli au cours de l'EA, la plupart des images régresse jusqu'à revenir à l'aspect initial d'avant l'EA sans image interstitielle surajoutée. Dans notre étude, un seul patient possède un score de fibrose pulmonaire qui reste stable après l'EA alors qu'il présentait une forme diffuse. Akira décrit aussi que pour les patients avec des formes à répartition diffuse, les images passent de simples opacités à des images de consolidations puis de bronchectasies. Ces données font penser que l'ensemble du verre dépoli disparaît au profit d'image de fibrose pulmonaire après l'EA. Dans notre étude, 2 sur 12 des patients dont les TDM thoracique étaient disponibles pendant et après l'EA présentaient secondairement à l'EA une aggravation du verre dépoli (figure 5). Par extension, parmi 11 des 13 patients dont les TDM étaient réalisées avant et après l'EA, on observait que le verre dépoli persistait voire s'étendait après EA.

### **Limitations :**

Notre étude est rétrospective avec en conséquence des pertes de données qui peuvent nuire à la puissance de l'étude et aboutir à des résultats non significatifs. Elle est monocentrique puisque le CHU regroupe l'essentiel des fibroses pulmonaires idiopathiques selon un recrutement régional. D'ailleurs, une étude récente montre l'intérêt d'une telle démarche de centralisation des FPI soulignant le gain apporté ainsi dans la prise en charge de ces patients<sup>27</sup>. Il faut noter que cette pathologie considérée encore récemment comme pathologie rare, ne compte que quelques séries rétrospectives de plus gros calibre mais l'essentiel de la littérature sur la FPI montre globalement des travaux reposant sur des petites cohortes. De fait, dans un souci d'élargir au maximum la cohorte étudiée, le recul chez certains de nos patients est certainement insuffisant puisqu'ils n'ont été inclus que récemment. Un bon nombre de patients était exclu du groupe EA du fait de l'absence de l'ensemble des critères. Or, une étude récente de Collard et al.<sup>28</sup> portant sur la survenue d'EA dans le cadre d'essais cliniques dans la FPI (STEP-IPF : Sildenafil Trial of Exercise Performance in IPF) souligne que les caractéristiques cliniques, les facteurs de risque et la survie des patients suspects d'EA (mais sans tous les critères diagnostiques) étaient comparables au groupe des patients présentant une EA réunissant tous les critères. En pratique, se discuterait de repenser cette catégorisation qui actuellement serait possiblement trop restrictive<sup>29</sup>.

## **Conclusion :**

Notre étude conforte l'idée que dans l'histoire naturelle de la FPI, une EA est délétère directement par une importante mortalité hospitalière mais aussi par l'accélération du déclin de la capacité vitale et par une diminution de la proportion du poumon normal à la TDM. L'EA n'est pour autant pas prévisible ni sur les paramètres cliniques, biologiques ou fonctionnels en dehors de la présence d'une capacité vitale basse. Lorsque le diagnostic d'EA est certain, il faut tenir compte de la plus grande gravité et du risque de mortalité plus élevé que pour toutes autres causes de dyspnée aiguë.

## **Bibliographie:**

1. Harold R. Collard, Talmadge E. King, Jr., Becki Bucher Bartelson et al. “Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.” *Am J Respir Crit Care Med* Vol 168. pp 538–542, 2003
2. Selman M, Carrillo G, Estrada A et al. “Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern.” *PLoS One*. 2007 May 30;2(5):e482
3. D.S. Kim, J.H. Park, B.K. Park et al. “Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features.” *Eur Respir J* 2006; 27: 143–150
4. Harold R. Collard et al. “Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.” *Am J Respir Crit Care Med* Vol 176. pp 636–643, 2007
5. Dong Soon Kim, MD, PhD “Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.” *Clin Chest Med* 33 (2012) 59–68
6. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M et al. “Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.” *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):1040-7
7. Sharon Chao Wootton et al. “Viral Infection in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.” *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 1698–1702, 2011
8. Joyce S. Lee, MD, Harold R. Collard, MD et al. “Does Chronic Microaspiration Cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis?” *Am J Med*. 2010 April; 123(4): 304–311
9. Shintani Y, Ohta M, Iwasaki T, Ikeda N et al. “Predictive factors for postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia combined with lung cancer.” *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Apr;58(4):182-5.

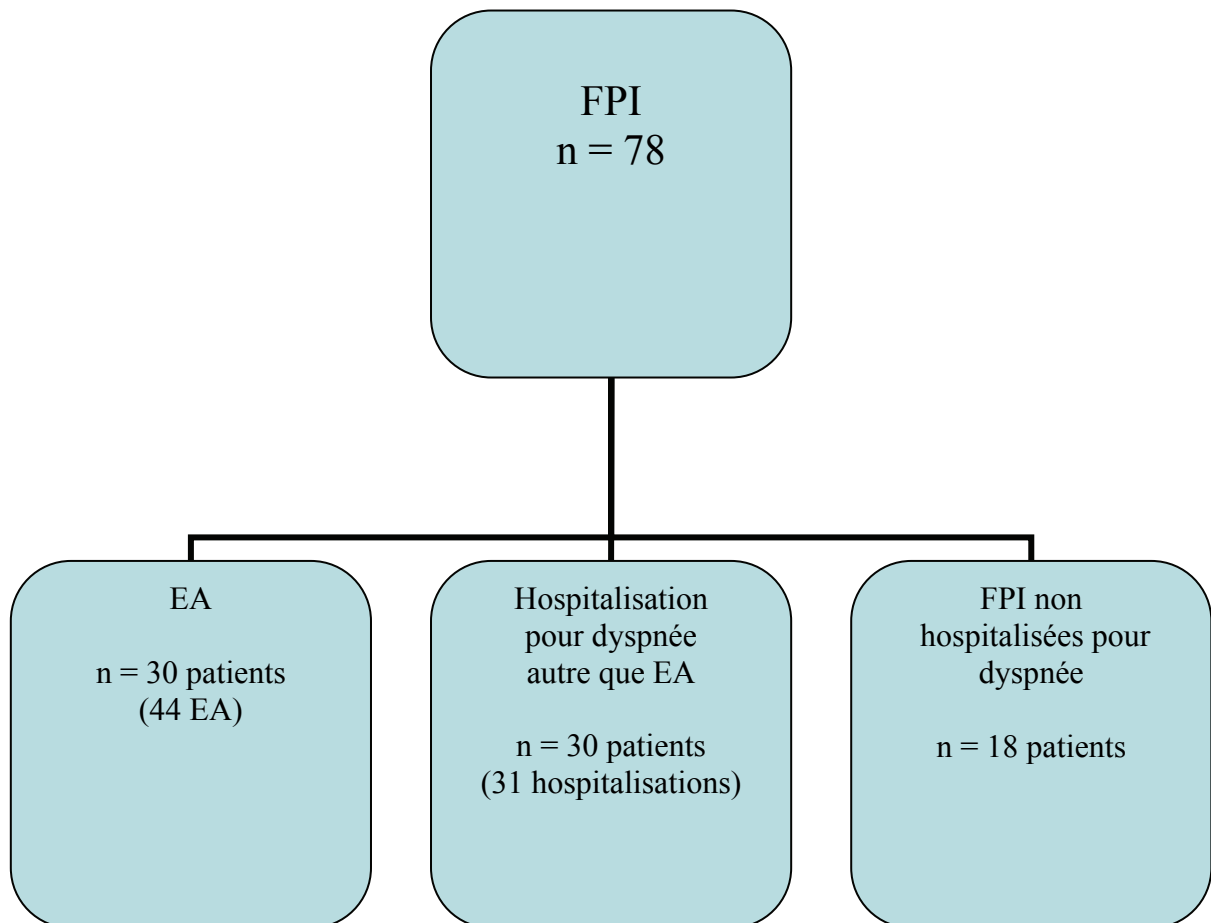
10. Ghatol A, Ruhl AP, Danoff SK. "Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature." *Lung*. 2012 Aug;190(4):373-80.
11. Sakamoto S, Homma S, Mun M et al. "Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study." *Intern Med*. 2011;50(2):77-85.
12. Minegishi Y, Takenaka K, Mizutani H, Sudoh et al. "Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy." *Intern Med*. 2009;48(9):665-72
13. Koji Sakamoto, Hiroyuki Taniguchi, Yasuhiro Kondoh, et al. "Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures." *Respiratory Medicine* (2012) 106, 436e442
14. Saydain G, Islam A, Afessa B, Ryu JH et al. "Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit." *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 15;166(6):839-42
15. Al-Hameed FM, Sharma S. "Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis." *Can Respir J*. 2004 Mar;11(2):117-22.
16. J.W. Song, S-B. Hong, C-M. Lim et al. "Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome" *Eur Respir J* 2011; 37: 356–363
17. Dong Soon Kim, Harold R. Collard, and Talmadge E. King, Jr "Classification and Natural History of the Idiopathic Interstitial Pneumonias." *Proc Am Thorac Soc* Vol 3. pp 285–292, 2006
18. V. Ambrosini, A. Cancellieri, M. Chilosi et al. "Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series." *Eur Respir J* 2003; 22: 821–826
19. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T et al. "Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis." *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2010. Jul;27(2):103-10.

20. Juanjuan Ding, Zhuochang Chen, Keqing Feng “Procalcitonin-Guided Antibiotic Use in Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.” *International Journal of Medical Sciences* 2013; 10(7):903-907
21. Usui Y, Kaga A, Sakai F, Shiono A et al. “Cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia.” *BMJ Open*. 2013 Jul 31;3(7)
22. Masanori Akira, Takenori Kozuka, Satoru Yamamoto et al. “Computed Tomography Findings in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.” *Am J Respir Crit Care Med* Vol 178. pp 372–378, 2008
23. Kiminori Fujimoto, Hiroyuki Taniguchi, Takeshi Johkoh et al. “Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality.” *Eur Radiol* (2012) 22:83–92
24. Virginie Simon-Blancal, Olivia Freynet, Hilario Nunes et al. “Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Outcome and Prognostic Factors.” *Respiration* 2012;83:28–35
25. Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V et al. “Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses.” *Eur Respir J*. 2011 Dec;38(6):1487-9.
26. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824.
27. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E et al. “Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study.” *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Oct 1;184(7):842-7.
28. Harold R Collard, Eric Yow, Luca Richeldi et al. “Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials.” *Respiratory Research* 2013, 14:73

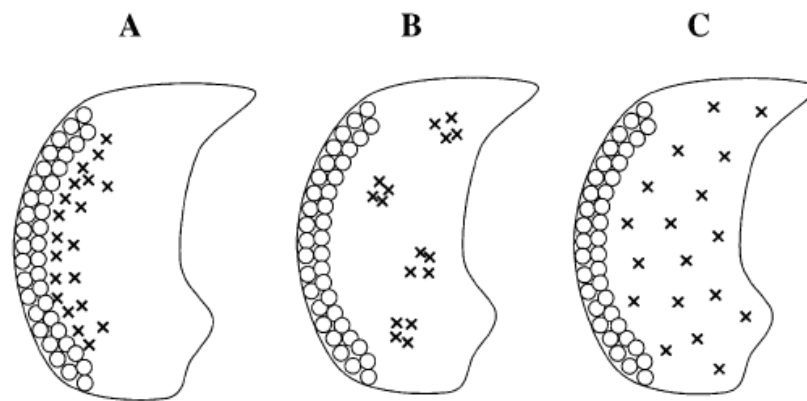


## **Figures et tableaux :**

**FIGURE 1** : Répartition des patients FPI selon les 3 groupes

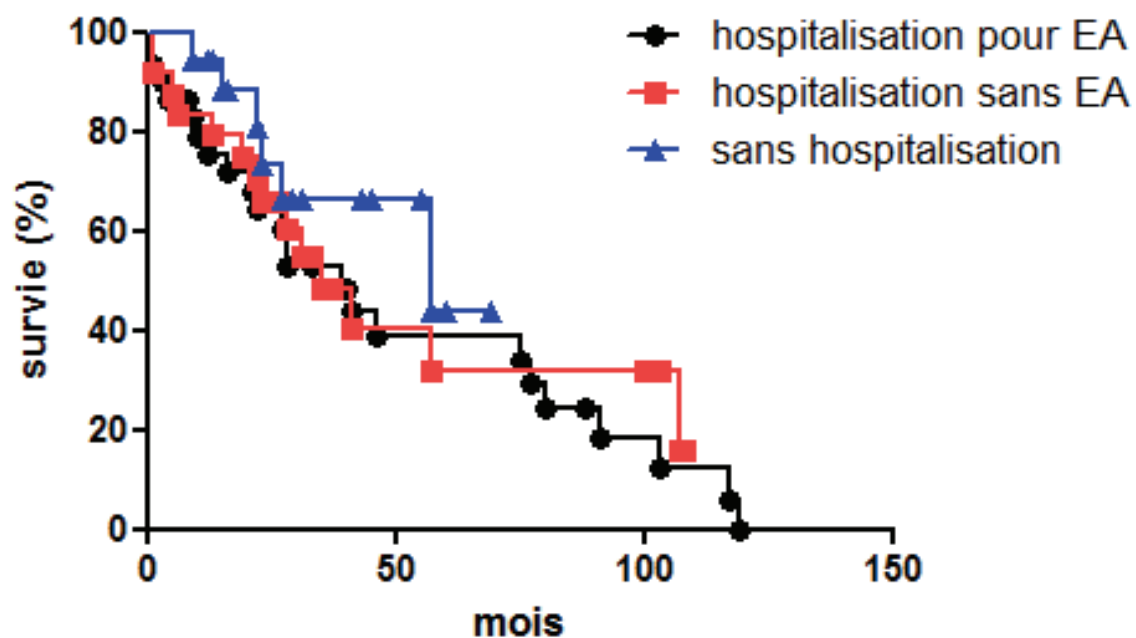


**FIGURE 2** : Répartition du verre dépoli <sup>22</sup>



*Figure 1.* Scheme of computed tomography (CT) patterns. (A) Peripheral pattern; (B) multifocal pattern; (C) diffuse pattern.

**FIGURE 3 :** Survie à partir du diagnostic de FPI

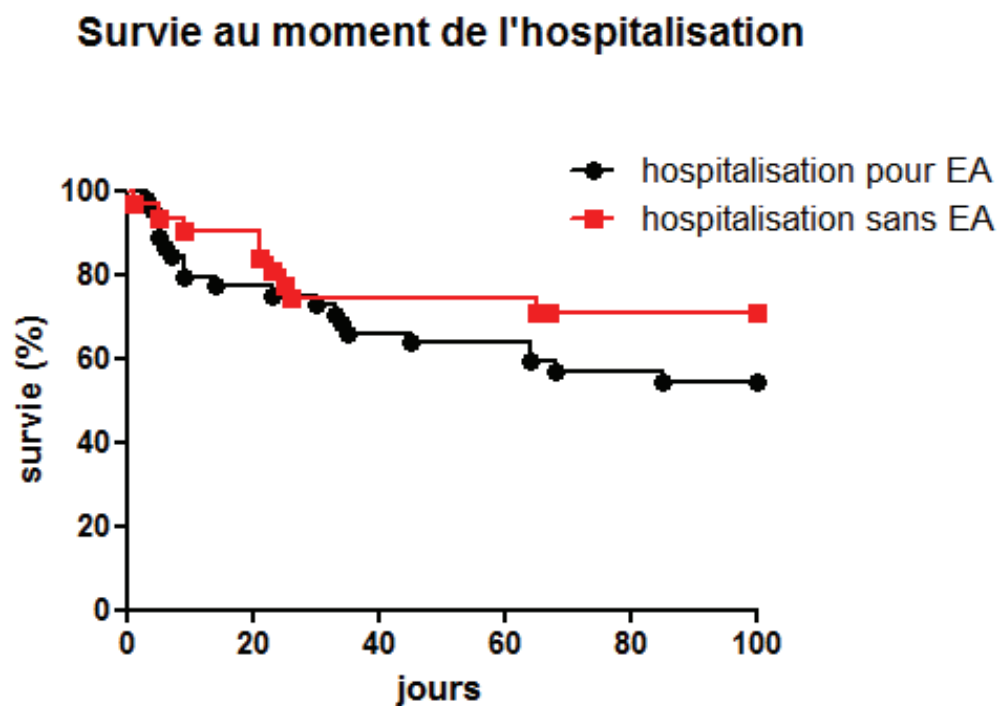


Survie médiane des patients avec EA : 39 mois

Survie médiane des patients avec hospitalisation sans EA : 35 mois

Survie médiane des patients sans hospitalisation pour dyspnée aiguë : 57 mois

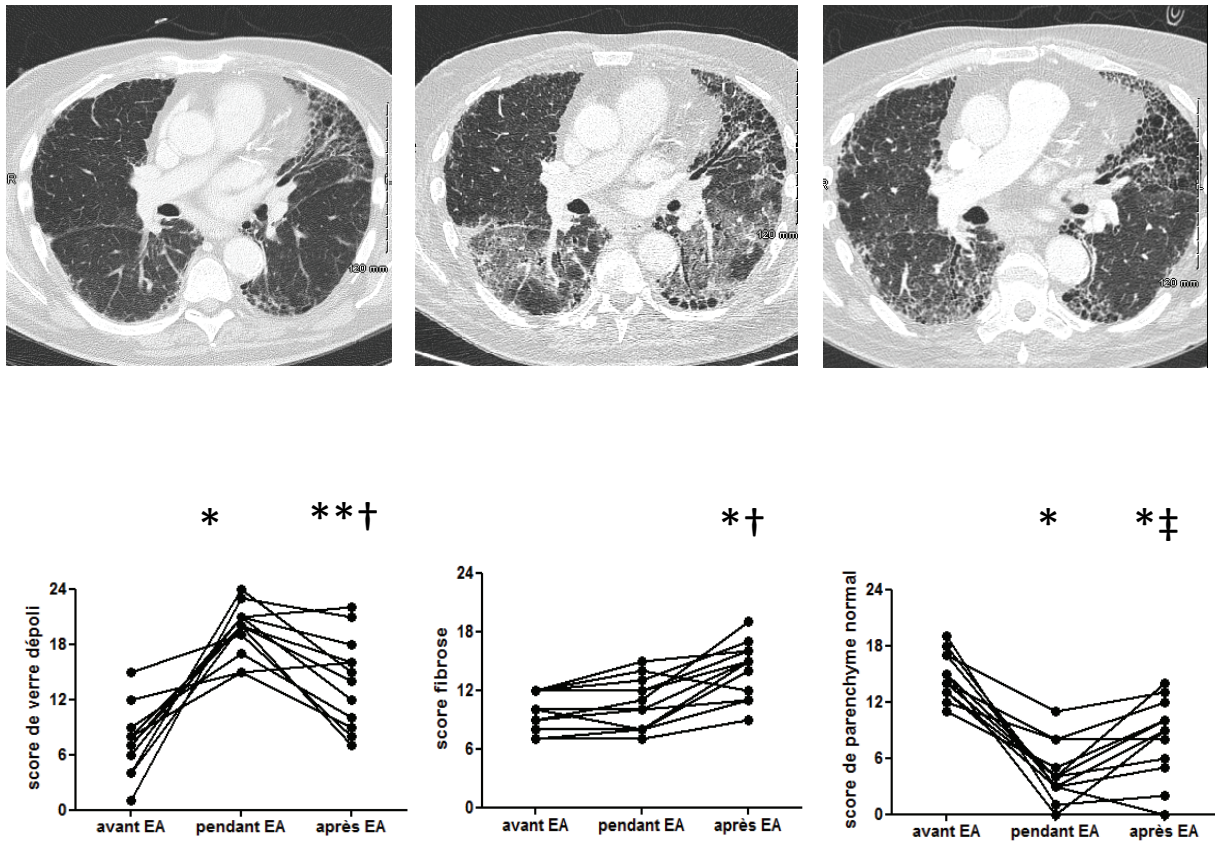
**FIGURE 4 :**



Pas de différence significative

Survie à 90 jours: 55% pour le groupe EA versus 71% pour le groupe autres causes

**FIGURE 5** : Evolution du scanner avant pendant et après EA :



\*:  $p < 0,01$  versus avant EA  
 \*\*:  $p < 0,05$  versus avant EA  
 †:  $p < 0,01$  versus pendant EA  
 ‡:  $p < 0,05$  versus pendant EA

**TABLEAU 1 :** Caractéristiques épidémiologiques des patients selon leur groupe : Exacerbation, autre dyspnée aiguë, FPI stable sans hospitalisation pour dyspnée aiguë.

Population	Exacerbation FPI	Autres aggravations	FPI stables	P
Age (ans)	78 [54;89] (n=29)	74[59;90] (n=30)	73[55;87] (n=18)	0,542
Sexe M/F	24/5	25/5	15/3	0,997
Durée de suivi de la FPI	28 [1;119] (n=26)	26[1;108] (n=15)	28[9;69] (n=15)	0,985
Tabac				0,302
N	8	6	4	
Ex	21	21	11	
A	0	3	3	
Paquets années	25[0;120]	30[0; 120]	20[0;90]	0,500
Emphysème à la TDM	9/29(31%)	15/30(50%)	6/18(33%)	0,280
RGO	11/21(52%)	7/21(33%)	7/18(38%)	0,439
IPP	24/29(82%)	22/30(73%)	15/18(83%)	0,595
HH à la TDM	20/29(68%)	15/30(50%)	9/18(50%)	0,265
Comorbidités Cardio-vasculaires	20/29(68%)	23/29(79%)	12/18(66%)	0,560
Diabètes	9/29(31%)	11/29(37%)	4/14(28%)	0,529

Ex : Ex fumeurs, A : fumeurs Actuels ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; HH : Hernie Hiatale ; IPP : Inhibiteurs de la Pompes à Protons, RGO : Reflux gastro œsophagien ; TDM : Tomodensitométrie.

**TABEAU 2 :** Caractéristiques cliniques biologiques, fonctionnelles et scannographiques au diagnostic pour le groupe FPI stable et 3 à 6 mois avant l'hospitalisation pour les 2 autres groupes.

<b>Caractéristiques 3 à 6 mois avant l'hospitalisation</b>	<b>Exacerbation FPI</b>	<b>Autres aggravations</b>	<b>FPI stables</b>	<b>P</b>
Dyspnée (MMRC)	2[0;4] (n=28)	2[0;4] (n=27)	2[1;4] (n=15)	0,135
Poids (kg)	75[44;102] (n=28)	76[56;95] (n=15)	76[58;90] (n=16)	0,913
CV (% de la valeur prédite)	8[48;79] (n=17)	67[50;99] (n=14)	94,5[49;120] (n=16)	<b>0,002</b>
DLCO (% de la valeur prédite)	31[15;44] (n=11)	29[18;75] (n=13)	53[31;79] (n=13)	<b>0,014</b>
OLD (litres/min)	[0;5] (n=29)	[0;3] (n=27)	[0;3] (n=15)	0,813
LDH (UI/mm <sup>3</sup> )	611[370;1900] (n=6)	542[450;904] (n=4)	448[258;852] (n=13)	0,109
d-Dimères (UI/mm <sup>3</sup> )*	(n=2)	(n=3)	(n=9)	ND
Score de verre dépoli	7[1;16] (n=22)	8[2;14] (n=14)	6[3;11] (n=15)	0,247
Score de fibrose pulmonaire	2[6;17] (n=22)	11[2;17] (n=14)	8[2;15] (n=15)	0,083
Score de poumon normal	14[10;22] (n=22)	18(13;24) (n=14)	18[14;23] (n=15)	<b>0,001</b>

CV : Capacité Vitale; DLCO : Transfert du Monoxyde de carbone ; LDH : Lactate Déshydrogénase; MMRC: Modified Medical Reserch Council dyspnea scale; OLD : Oxygène Longue Durée.

\*ND : Statistiques non réalisés en raison du nombre faible de données.

**TABEAU 3** : comparaison EA versus autre dyspnée aiguë pendant l'hospitalisation.

<b>Au moment de l'hospitalisation (pour chaque évènement)</b>	<b>Exacerbation FPI</b>	<b>Autres aggravations</b>	<b>P</b>
Dyspnée (MMRC)	4[2;4] (n=44)	3[1;4] (n=31)	<b>0,005</b>
Toux	30/41 (73%)	21/31 (67%)	0,810
Durée des symptômes < 7 jours	18/43 (41%)	10/30 (33%)	0,620
Poids (Kg)	73[42;92] (n=30)	78[50;94] (n=14)	0,221
CRP (mg/mm <sup>3</sup> )	50[1;240] (n=33)	42[1;485] (n=26)	0,885
LDH (UI/mm <sup>3</sup> )	664[273;1761] (n=31)	530[373;750] (n=18)	<b>0,003</b>
d-Dimères (UI/mm <sup>3</sup> )	1092 [305;400] (n=33)	506[500 ; 4000] (n=13)	<b>0,048</b>
Score de verre dépoli	19[6;24] (n=31)	16[2;22] (n=16)	<b>0,029</b>
Score de fibrose pulmonaire	12[6;19] (n=31)	11[2;16] (n=16)	0,470
Score de poumon normal	5[0;15] (n=31)	10[3;21] (n=16)	<b>0,001</b>
O2 initiale (litres/min)	4[0;15] (n=40)	2[0;6] (n=27)	<b>0,004</b>
O2 à J3 (litres/min)	5[0;15] (n=39)	1[0;9] (n=26)	<b>0,001</b>
O2 à J7 (litres/min)	4,5[0;15] (n=30)	1[1;8] (n=25)	<b>0,010</b>
Début CT (jours)	2[1;14] (n=31)	1.5 [0;4] (n=8)	0,350
cyclophosphamide	7/44 (16%)	0/31	
Décès	11/44 (25%)	2/31 (6%)	<b>0,037</b>
Durée d'hospitalisation (jours)	8[3;45] (n=44)	7[1;18] (n=31)	0,337

CT : corticothérapie; LDH : Lactate déshydrogénase ; MMRC: Modified Medical Reserch Council dyspnea scale ; OLD: Oxygène Longue Durée ; PA : Paquet Année ; VD : Verre Dépoli.



**TABLEAU 4 :** Comparaison des patients FPI du groupe EA aux patients du groupe « autres dyspnées aiguës », 3 à 6 mois après l'hospitalisation.

<b>Caractéristiques 3 à 6 mois après chaque hospitalisation</b>	<b>Exacerbation FPI</b>	<b>Autres aggravations</b>	<b>P</b>
Dyspnée (MMRC)	3[1;4] (n=30)	2[0;4] (n=19)	0,188
Poids (kg)	77[58;85] (n=17)	73[44;93] (n=15)	0,212
LDH (UI/mm <sup>3</sup> )	634[370;1073] (n=11)	464[437;463](n=3)	0,060
D-dimères (UI/mm <sup>3</sup> )	(n=11)	(n=2)	0,519
OLD (litres/min)	2,5[0;15] (n=30)	0[0;5] (n=25)	<b>0,001</b>
CV (% valeur prédite)	55[40;74] (n=18)	67[48;112] (n=17)	<b>0,002</b>
DLCO (% valeur prédite)	26[14;37] (n=12)	35[15;48] (n=12)	<b>0,043</b>
Score de verre dépoli	14,5[7;22] (n=14)	8[2;18] (n=14)	<b>0,003</b>
Score de fibrose pulmonaire	14,5[9;19] (n=14)	10[2;19] (n=14)	0,101
Score de poumon normal	9,5[0;14] (n=14)	17,5[8;22] (n=14)	<b>0,001</b>

CV : Capacité Vitale ; DLCO : Diffusion du monoxyde de carbone ; LDH : Lactate déshydrogénase ; MMRC: Modified Medical Reserch Council dyspnea scale ; OLD : Oxygène Longue Durée ; VD : Verre Dépoli.

**TABLERAU 5 :** évolution des paramètres des patients FPI du groupe EA et des patients du groupe « autres dyspnées aiguës », entre la période 3 à 6 mois avant l'hospitalisation et la période 3 à 6 mois après l'hospitalisation.

Evolution des caractéristiques entre, avant et après chaque hospitalisation	Exacerbation FPI	Autres aggravations	P
Dyspnée (MMRC)	(n=27)	(n=22)	<b>0,524</b>
Evolution de la CV entre avant et après l'hospitalisation (%/mois)	-1,1[-2; 0,2] (n=15)	-0,1[-1,7;1,2] (n=11)	<b>0,007</b>
Evolution de la DLCO entre avant et après l'hospitalisation (%/mois)	-0,8[-2;-0,1] (n=8)	-0,3[-1;1,9] (n=4)	0,308
Evolution du score de verre dépoli entre avant et après l'hospitalisation	6 [-7 ; 20] (n=13)	0 [-2 ; 16] (n=10)	<b>0,040</b>
Evolution du score de fibrose pulmonaire entre avant et après l'hospitalisation	4 [0 ; 10] (n=13)	0 [-2 ; 6] (n=10)	<b>0,023</b>
Evolution du score de normal entre avant et après l'hospitalisation	-6 [-17 ; 0] (n=13)	-1 [-16 ; 4] (n=10)	<b>0,025</b>

CV : Capacité Vitale ; DLCO : Diffusion du monoxyde de carbone ; LDH : Lactate déshydrogénase ; MMRC: Modified Medical Reserch Council dyspnea scale ; OLD : Oxygène Longue Durée ; VD : Verre Dépoli.

**TABLEAU 6** : Comparaison des patients FPI non-survivants et survivants du groupe EA, 3 à 6 mois avant l'hospitalisation.

Population avant l'hospitalisation	Exacerbation FPI Non survivants (n=11)	Exacerbation FPI Survivants (n=33)	P
OLD (litres/min)	0,5 [0 ; 3] (n=10)	0[0 ; 5] (n=32)	0,924
Dyspnée (MMRC)	3 [0 ; 4] (n=9)	2[0 ; 4] (n=32)	0,451
Tabagisme N	1	8	0,411
EX	10	25	
A	0	0	
Nombre PA	25 [0 ; 120] (n=11)	20[0 ; 105] (n=33)	0,494
Age (ans)	74[60 ; 87]	78[54 ; 89]	0,221
Sexe M/F	10/1	28/5	0,999
Poids (Kg)	85[57 ; 102] (n=5)	75[51 ; 85] (n=24)	<b>0,048</b>
Comorbidités cardio-vasculaires	7/11(63%)	26/33(69%)	0,425
Diabète	3/11(27%)	13/33(39%)	0,719
Emphysème	3/6(50%)	6/25(24%)	0,320
HH	5/6(83%)	15/25(60%)	0,382
LDH (UI/mm <sup>3</sup> )	632[469 ; 1000] (n=4)	611[370 ; 1900] (n=9)	0,758
D-dimères (UI/mm <sup>3</sup> )	(n=1)	298[0 ; 900] (n=8)	
CV (% valeur prédite)	60[48 ; 70] (n=6)	57[48 ; 79] (n=24)	0,483
DLCO (% valeur prédite)	31,5[26 ; 37] (n=2)	31[15 ; 44] (n=17)	0,183
IPP	8/11(73%)	27/33(81%)	0,669
Score de verre dépoli	9[5 ; 16] (n=4)	7[1 ; 15] (n=22)	0,411
Score de fibrose pulmonaire	13 [8 ; 14] (n=4)	10,5[6 ; 17] (n=22)	0,297
Score de poumon normal	12[10.15] (n=4)	14,5 [10 ; 22] (n=22)	0,086

CT : corticothérapie; CV : Capacité Vitale ; DLCO : Diffusion du monoxyde de carbone ; EA : Exacerbation Aiguë ; HH : Hernie Hiatale ; IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons ; LDH : Lactate déshydrogénase ; MMRC: Modified Medical Reserch Council dyspnea scale ; OLD: Oxygène Longue Durée ; PA : Paquet Année ; RGO : Reflux Gastro-Oesophagien ; VD : Verre Dépoli.

**TABEAU 7** : Comparatif entre survivants et non survivants dans le groupe EA durant l'hospitalisation.

<b>Population pendant l'hospitalisation</b>	<b>Exacerbation FPI Non survivants (n=11)</b>	<b>Exacerbation FPI Survivants (n=33)</b>	<b>P</b>
Dyspnée(MMRC)	4 [3 ; 4] (n=11)	4 [2 ; 4] (n=32)	0,555
Toux	7/9 (78%)	23/31 (74%)	0,999
Durée des symptômes (< 7 jours)	6/10 (60%)	12/32(37,5%)	0,281
Poids (Kg)	73,5 [60 ; 82] (n=6)	72 [42 ; 90] (n=24)	0,533
O2 initiale (litres/min)	5,5[1,5 ; 15] (n=10)	3 [0 ; 15] (n=30)	<b>0,035</b>
O2 J3 (litres/min)	15[3 ; 15] (n=9)	4 [0 ; 15] (n=30)	<b>0,002</b>
O2 J7 (litres/min)	15[7 ; 15] (n=5)	3 [0 ; 7] (n=25)	<b>0,001</b>
CRP (mg/mm <sup>3</sup> )	133[1 ; 244] (n=6)	41 [1 ; 148] (n=27)	<b>0,016</b>
D-dimères (UI/mm <sup>3</sup> )	2470[1410 ; 4000](n=7)	960 [0 ; 4000] (n=26)	<b>0,001</b>
durée d'initiation des CT (jours)	3 [1 ; 6] (n=7)	2 [1 ; 14] (n=24)	0,135
Durée d'hospitalisation (jours)	6 [3 ; 33] (n=11)	8 [3 ; 45] (n=33)	0,149
Score de verre dépoli	22 [6 ; 24] (n=7)	18 [12 ; 24] (n=24)	0,446
Score de fibrose pulmonaire	15 [8 ; 16] (n=7)	11,5 [11 ; 19] (n=24)	0,318
Score de poumon normal	6 [1 ; 15] (n=7)	5 [0 ; 13] (n=24)	0,849
distribution du verre dépoli			0.547
périphérique	1	8	
Multifocal	2	4	
Diffus	4	12	

CT : corticothérapie; LDH : Lactate déshydrogénase ; MMRC: Modified Medical Research Council dyspnea scale ; OLD: Oxygène Longue Durée ; PA : Paquet Année ; VD : Verre Dépoli.

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
de la Faculté de médecine de Tours**

47 pages – 7 tableaux – 5 figures

**Résumé :**

**Introduction :** L'exacerbation aiguë (EA) de FPI (Fibrose Pulmonaire Idiopathique) est une des principales causes de mortalité des patients FPI. C'est une entité qui associe une dégradation rapide de la dyspnée à la présence de verre dépoli avec l'exclusion des autres diagnostics différentiels possibles pouvant expliquer cette aggravation. La mortalité d'une EA est comprise entre 50 et 100% mais la morbidité n'a pas été étudiée. Notre hypothèse est que les patients survivants à une EA présentent une dégradation respiratoire plus importante que les patients FPI n'ayant pas fait d'EA.

**Matériel et méthodes :** Nous avons analysé 78 dossiers de patients ayant une FPI suivis entre mars 2007 et juin 2013. Nous avons divisé cette population en 3 groupes : les patients hospitalisés pour EA (soit 30 patients ayant présenté 44 EA), ceux hospitalisés pour dyspnée aiguë d'une autre cause qu'une EA (30 patients pour 31 hospitalisations) et enfin un groupe de patients porteurs d'une FPI mais n'ayant jamais été hospitalisés pour le motif de dyspnée aiguë (soit 18 patients). Nous avons comparé les paramètres épidémiologiques, cliniques, fonctionnels respiratoires, d'imagerie et les traitements reçus avant, pendant et après l'hospitalisation des patients FPI du groupe EA et du groupe « autres causes de dyspnée aiguë ».

**Résultats :** Antérieurement à l'hospitalisation, le groupe de patients FPI allant être hospitalisés pour dyspnée aiguë (avec EA ou sans EA) présentait une CV plus basse que le groupe des patients qui ne seront jamais hospitalisés. Par contre, aucun des paramètres observés avant l'hospitalisation ne distinguait les 2 groupes de patients (avec ou sans EA). Pendant l'hospitalisation, les patients présentant une EA étaient plus graves, avaient plus de verre dépoli et avaient un risque de mortalité plus élevé que les patients hospitalisés pour « dyspnées aiguës sans EA ». Après l'hospitalisation, les patients ayant fait une EA présentaient plus de séquelles respiratoires avec une fonction respiratoire plus basse que les autres patients FPI hospitalisés. Cette aggravation était associée à la persistance de verre dépoli et à une majoration des images de fibrose pulmonaire.

**Conclusion :** Notre étude montre que dans l'histoire naturelle de la FPI, une EA est délétère à la fois sur le plan clinique, fonctionnel et sur l'imagerie, sans qu'elle ne soit pour autant prévisible.

**Mots clés :**

- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Exacerbation aiguë
- Pneumopathies interstitielles diffuses

**Jury :**

Président : Monsieur le Professeur DIOT Patrice  
Membres : Monsieur le Professeur MARCHAND-ADAM Sylvain  
Monsieur le Professeur LEMARIE Etienne  
Monsieur le Docteur CARRE Philippe

**Date de la soutenance :** 09 octobre 2013